



**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;

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 del Direttore Generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla Dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio Procedure centralizzate, di durata triennale;

Vista la determinazione STDG n. 973 del 18.8.2021 di conferimento alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, ai sensi dell'art. 16, comma 1, lett. d) del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera e) del D.M. n. 245/2004 citati, 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 per il periodo di durata dell'incarico conferitole ai sensi della determinazione n. 960/2021.

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 31 gennaio 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° dicembre 2021 al 31 dicembre 2021 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 8, 9, 10 e 11 febbraio 2022;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 15 luglio 2022 (protocollo 0084426/P-15/07/2022-AIFA UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale ASPAVELI (pegcetacoplam);

DETERMINA

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

- ASPAVELI

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, 26/07/2022

Il Dirigente
(Dott. Adriana Ammassari)

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 nuova registrazione**ASPAVELI****Codice ATC - Principio Attivo: L04AA54 Pegcetacoplan****Titolare: SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM AB (PUBL)****Cod. Procedura EMEA/H/C/005553/0000****GUUE 31/01/2022**

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

ASPAVELI è indicato nel trattamento di pazienti adulti con emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che rimangono anemici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi.

Modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nella gestione dei pazienti con disturbi ematologici. Per i pazienti che hanno ben tollerato l'infusione in centri di trattamento specializzati devono essere prese in considerazione l'auto-somministrazione e l'infusione domiciliare. La decisione in merito alla possibilità di auto-somministrazione e di infusione domiciliare deve essere adottata previa valutazione e raccomandazione del medico curante.

ASPAVELI deve essere somministrato unicamente per via sottocutanea utilizzando una pompa per infusione a siringa disponibile in commercio. Questo medicinale può essere somministrato autonomamente dal paziente. Prima di iniziare l'auto-somministrazione, il paziente dovrà essere istruito da un operatore sanitario qualificato in merito alle tecniche di infusione, all'uso di una pompa per infusione a siringa, alla compilazione di un diario di trattamento, al riconoscimento di possibili reazioni avverse e alle misure da adottare

qualora queste ultime si manifestino.

ASPAVELI deve essere infuso nell'addome, nella coscia o nelle braccia. Le sedi di infusione devono essere almeno a 7,5 cm di distanza l'una dall'altra. Alternare le sedi di infusione tra una somministrazione e l'altra. Evitare l'infusione nei punti in cui la pelle è sensibile, presenta lividi, appare arrossata o risulta indurita. Evitare l'infusione nelle aree cutanee con tatuaggi, cicatrici o smagliature. La durata tipica dell'infusione è di circa 30 minuti (se si utilizzano due sedi) o di circa 60 minuti (se si utilizza una sola sede). L'infusione deve essere iniziata subito dopo aver aspirato il medicinale nella siringa. La somministrazione deve essere completata entro 2 ore dopo la preparazione della siringa. Per le istruzioni sulla preparazione e l'infusione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/21/1595/001 AIC:049750019 /E In base 32: 1HG803
1080 mg - soluzione per infusione - uso sottocutaneo - flaconcino (vetro) 20 ml (54 mg/ml) –
1flaconcino

EU/1/21/1595/002 AIC:049750021 /E In base 32: 1HG805
1080 mg - soluzione per infusione - uso sottocutaneo - flaconcino (vetro) 20 ml (54 mg/ml) –
8 flaconcini

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 ASPAVELI in ciascuno Stato membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare, insieme all'autorità nazionale competente, i contenuti e il formato del programma di formazione e di distribuzione controllata, ivi compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

Il programma di formazione e distribuzione controllata è volto a:

- garantire che i pazienti vengano vaccinati contro *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* e almeno 2 settimane prima di iniziare il trattamento con ASPAVELI
- garantire che i pazienti che non possono aspettare 2 settimane prima di iniziare il trattamento con ASPAVELI ricevano antibiotici ad ampio spettro per 2 settimane dopo aver ricevuto i vaccini
- garantire che ASPAVELI sia distribuito soltanto una volta confermato per iscritto che il paziente è stato vaccinato contro *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* e/o che sta ricevendo una profilassi antibiotica secondo le linee guida nazionali
- garantire che i medici prescrittori o i farmacisti ricevano promemoria annuali dei richiami vaccinali obbligatori secondo quanto previsto dalle correnti linee guida nazionali per la vaccinazione (compresi *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae*)
- fornire informazioni sui segni e sintomi delle infezioni gravi agli operatori sanitari e ai pazienti
- garantire che i medici prescrittori forniscano ai pazienti il foglio illustrativo e la tessera paziente e che usino tale materiale per spiegare i principali rischi di ASPAVELI
- garantire che i pazienti che manifestano sintomi di infezione grave richiedano assistenza medica urgente e consegnino la propria tessera paziente all'operatore di pronto soccorso
- informare i medici prescrittori e i pazienti sui rischi di emolisi intravascolare in caso di interruzione del medicinale o ritardo nella somministrazione nonché in merito alla necessità di mantenere efficace la terapia di inibizione del complemento
- informare i medici prescrittori sul rischio di potenziali effetti a lungo termine dell'accumulo di PEG, raccomandando un monitoraggio come indicato dal punto di vista clinico, anche mediante test di laboratorio.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che in ciascuno Stato membro in cui ASPAVELI è venduto, tutti gli operatori sanitari che prescriveranno ASPAVELI e tutti i pazienti e prestatori di assistenza che useranno il medicinale abbiano accesso/ottengano il pacchetto informativo di seguito descritto:

- materiale informativo destinato ai medici
- pacchetto informativo destinato ai pazienti

Materiale informativo destinato ai medici

- RCP
- Guida per gli operatori sanitari
- Tessera paziente

- **Guida per gli operatori sanitari**

- Il trattamento con ASPAVELI può accrescere il rischio di infezioni gravi causate da batteri capsulati.
- Necessità che i pazienti siano vaccinati contro *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* e/o ricevano una profilassi antibiotica.
- Promemoria annuale dei richiami vaccinali obbligatori (conformemente alle linee guida vaccinali nazionali).
- Rischio di emolisi intravascolare in caso di interruzione e ritardo nella somministrazione del medicinale, relativi criteri, monitoraggio post-trattamento richiesto e gestione proposta.
- Rischio di potenziali effetti a lungo termine dell'accumulo di PEG e raccomandazione di monitoraggio come indicato dal punto di vista clinico, anche mediante test di laboratorio.
- Necessità di informare i pazienti/prestatori di assistenza in merito ai seguenti punti:
 - i rischi associati al trattamento con ASPAVELI
 - i segni e sintomi delle infezioni gravi, delle reazioni di ipersensibilità e quali azioni intraprendere
 - le guide destinate al paziente/al prestatore di assistenza e relativi contenuti
 - la necessità di portare con sé la tessera paziente e di informare eventuali operatori sanitari che si sta ricevendo un trattamento con ASPAVELI
 - la necessità di sottoporsi a vaccinazione/profilassi antibiotica
 - l'arruolamento nello studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS)
- Istruzioni su come gestire i possibili eventi avversi.
- Informazioni sul PASS, l'importanza di partecipare a detto studio e come reclutare i pazienti.
- Osservazioni sull'importanza di segnalare reazioni avverse specifiche, ossia: infezioni gravi, reazioni di ipersensibilità gravi e rischio di emolisi intravascolare in caso di interruzione del medicinale.

- **Tessera paziente**

- Un avviso per gli operatori sanitari che prestano cure al paziente in qualunque momento, ivi compreso in condizioni di emergenza, che il paziente sta assumendo ASPAVELI.
- Segni o sintomi di infezioni gravi e avviso di rivolgersi immediatamente a un medico qualora si manifestassero.
- Informazioni di contatto del medico che ha prescritto ASPAVELI.

Pacchetto informativo destinato ai pazienti

- Foglio informativo per i pazienti
- Guida destinata al paziente/prestatore di assistenza

- **Guida destinata al paziente/prestatore di assistenza**

- Il trattamento con ASPAVELI può aumentare il rischio di infezioni gravi da batteri capsulati, gravi reazioni di ipersensibilità e il rischio di emolisi intravascolare in caso di interruzione del medicinale.
- Una descrizione dei segni e dei sintomi di infezione grave, delle reazioni di

ipersensibilità, dell'emolisi intravascolare in caso di interruzione del medicinale e la raccomandazione di recarsi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- L'importanza della vaccinazione prima dell'inizio del trattamento con ASPAVELI e/o di sottoporsi a profilassi antibiotica.
- Promemoria annuale dei richiami vaccinali obbligatori (conformemente alle linee guida nazionali vigenti).
- Descrizione dettagliata delle modalità utilizzate per l'auto-somministrazione di ASPAVELI.
- Raccomandazione di usare misure contraccettive efficaci alle donne in età fertile.
- Osservazioni sull'importanza di segnalare reazioni avverse specifiche, ossia: infezioni gravi, reazioni di ipersensibilità gravi e rischio di emolisi intravascolare in caso di interruzione del medicinale.
- Istruzioni su come visualizzare il video per l'auto-somministrazione da parte del paziente su qualunque dispositivo connesso a Internet.
- Arruolamento nello studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS).

Promemoria annuali dei richiami vaccinali obbligatori

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette annualmente ai medici prescrittori o ai farmacisti che prescrivono/dispensano ASPAVELI un promemoria affinché verifichino se è necessario eseguire il richiamo dei vaccini contro *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* per i pazienti in trattamento con ASPAVELI, conformemente alle linee guida vaccinali nazionali.

Sistema di distribuzione controllata

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che in ogni Stato membro in cui viene venduto ASPAVELI sia posto in essere un sistema volto a controllarne la distribuzione che vada oltre le misure di minimizzazione del rischio di routine. Prima di distribuire il prodotto deve essere soddisfatto il seguente criterio:

- trasmissione della conferma scritta della vaccinazione contro *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* e/o della profilassi antibiotica conformemente alle linee guida vaccinali nazionali.

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - ematologo (RRL).