

**UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE****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**

**Visti** gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

**Visto** l'art. 48 del decreto-legge 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" e, 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 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

**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;

**Visto** il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

**Vista** la determinazione del Sostituto del Direttore Generale n. 54 del 17.2.2023 di conferma alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, (già conferita con Determinazione direttoriale n. 973 del 18 agosto 2021) 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 del 20 settembre 2004, 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;

**Vista** la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 29 luglio 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1<sup>a</sup> giugno 2022 al 30 giugno 2022 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 7, 8 e 9 settembre 2022;

**Visto** l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021»;

**Vista** la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 31.05.2023 (Prot. n. 0070751-31/05/2023-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale NEXVIADYME (*Avalglucosidasi alfa*);

**Visti** gli atti di Ufficio;

### **DETERMINA**

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

- NEXVIADYME

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-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, 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 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118 è data informativa nel sito internet istituzionale dell'AIFA ed è applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma,01/06/2023

**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 una 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.

### **NEXVIADYME**

**Codice ATC - Principio Attivo: A16AB – Avalglucosidasi alfa**

**Titolare:** GENZYME EUROPE B.V.

**Cod. Procedura** EMEA/H/C/005501/0000

**GUUE** 29/07/2022



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**

Nexviadyme (avalglucosidasi alfa) è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva (*enzyme replacement therapy*, ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di  $\alpha$ -glucosidasi acida).

### **Modo di somministrazione**

Il trattamento con Nexviadyme deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da malattia di Pompe o da altre patologie metaboliche o neuromuscolari ereditarie.

I flaconcini di Nexviadyme sono solo monouso e il medicinale deve essere somministrato mediante infusione endovenosa.

L'infusione va somministrata in modo incrementale in base alla risposta e al comfort del paziente.

Si consiglia di iniziare l'infusione a una velocità iniziale di 1 mg/kg/ora con un graduale aumento ogni 30 minuti in assenza di segni di reazioni associate all'infusione (IAR), in conformità alla Tabella 1. I segni vitali devono essere ottenuti a ogni fase, prima di aumentare la velocità di infusione.

**Tabella 1. Programma della velocità di infusione**

Paziente		Velocità di infusione (mg/kg/ora)					Durata approssimativa (ore)
		fase 1	fase 2	fase 3	fase 4	fase 5	
LOPD		1	3	5 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	NA	da 4 a 5
IOPD	Processo in 4 fasi	1	3	5	7	NA	7
	Processo in 5 fasi <sup>b</sup>	1	3	6	8	10 <sup>b</sup>	5

<sup>a</sup> Per i pazienti LOPD con peso corporeo compreso tra 1,25–5 kg è possibile applicare una velocità di infusione massima di 4,8 mg/kg/ora.

<sup>b</sup> Per i pazienti IOPD con peso corporeo compreso tra 1,25-5 kg è possibile applicare una velocità di infusione massima di 9,6 mg/kg/ora.

In caso di anafilassi o reazione di ipersensibilità severa o reazioni correlate alle infusioni severe, la somministrazione di Nexviadyme deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviato un trattamento medico appropriato. In caso di reazioni da ipersensibilità o IAR da lievi a moderate, la velocità di infusione può essere ridotta o temporaneamente sospesa e/o avviato un trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4).

I sintomi possono persistere nonostante la sospensione temporanea dell'infusione; pertanto, il medico deve attendere almeno 30 minuti ai fini della risoluzione dei sintomi delle reazioni prima di decidere di interrompere l'infusione per il resto della giornata. Se i sintomi scompaiono, la velocità di infusione deve essere ripresa per 30 minuti a una velocità pari alla metà o inferiore alla velocità alla quale si sono verificate le reazioni, seguita da un aumento della velocità di infusione del 50% per 15–30 minuti. Se i sintomi non si ripresentano, la velocità di infusione deve essere aumentata alla velocità alla quale si sono verificate le reazioni e considerare di continuare ad aumentare la velocità in modo graduale fino a raggiungere la velocità massima.

### Infusione domiciliare

L'infusione domiciliare di Nexviadyme può essere presa in considerazione per i pazienti che tollerano bene le infusioni e non presentano anamnesi di IAR moderate o severe per alcuni mesi. La decisione di procedere all'infusione domiciliare per un paziente deve essere presa previa valutazione e raccomandazione del medico. Quando si valuta l'idoneità del paziente a ricevere l'infusione domiciliare, occorre tenere in considerazione le comorbilità di base e la capacità di aderire ai requisiti dell'infusione domiciliare. Devono essere considerati i seguenti criteri:

- il paziente non deve presentare alcuna condizione concomitante in corso che, a giudizio del medico, possa influire sulla capacità del paziente di tollerare l'infusione
- il paziente è considerato clinicamente stabile. Prima dell'inizio dell'infusione domiciliare deve essere effettuata una valutazione completa
- il paziente deve avere ricevuto infusioni di Nexviadyme per alcuni mesi sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con malattia di Pompe e ciò può avvenire in un ospedale o in un altro contesto appropriato di cure ambulatoriali. La documentazione di un modello di infusioni ben tollerate in assenza di IAR o in presenza di IAR lievi che siano state controllate mediante premedicazione è un prerequisito per l'inizio dell'infusione domiciliare
- il paziente deve essere d'accordo ad eseguire il trattamento a casa e deve essere in grado di attenersi alle procedure di infusione domiciliare

- è necessario definire e mettere a disposizione dell'operatore sanitario le infrastrutture, le risorse e le procedure per l'infusione domiciliare, inclusa la formazione. L'operatore sanitario deve essere sempre disponibile durante l'intera durata dell'infusione domiciliare e per un periodo di tempo specificato dopo l'infusione, a seconda della tolleranza del paziente prima di iniziare l'infusione domiciliare.

Se il paziente manifesta reazioni avverse durante l'infusione domiciliare, la procedura di infusione deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziato un trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4). Le infusioni successive possono dover essere effettuate in ospedale o in un contesto ambulatoriale adeguato fino al momento in cui non si verificherà alcuna reazione avversa. La dose e la velocità di infusione non devono essere modificate senza consultare il medico responsabile.

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

#### **Confezioni autorizzate:**

**EU/1/21/1579/001      AIC:050184011      /E      In base 32:      1H VHUC**  
100 mg - polvere per concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - flaconcino (vetro) - 1 flaconcino

**EU/1/21/1579/002      AIC:050184023/E      In base 32: 1H VHUR**  
100 mg - polvere per concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - flaconcino (vetro) - 5 flaconcini

**EU/1/21/1579/003      AIC:050184035/E      In base 32: 1H VHV3**  
100 mg - polvere per concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - flaconcino (vetro) - 10 flaconcini

**EU/1/21/1579/004      AIC: 050184047 /E      In base 32: 1H VHVH**  
100 mg - polvere per concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - flaconcino (vetro) - 25 flaconcini

#### **Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei 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 prodotto 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 Nexviadyme in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma. Il programma educativo è finalizzato ad aumentare la conoscenza del servizio di immunosorveglianza e a favorire la somministrazione corretta e sicura del medicinale in ambito domiciliare.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ciascuno Stato membro in cui Nexviadyme è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che si prevede possano prescrivere, dispensare e somministrare Nexviadyme ricevano il seguente pacchetto educativo diffuso attraverso le organizzazioni professionali:

- guida al servizio di immunosorveglianza per l'operatore sanitario e
- guida all'infusione domiciliare per l'operatore sanitario

La guida al servizio di immunosorveglianza per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- raccomandazioni relative agli esami:
  - La raccolta di campioni di siero di riferimento prima della prima infusione è fortemente incoraggiata
  - se i pazienti non rispondono alla terapia, devono essere regolarmente monitorati i titoli anticorpali delle immunoglobuline G (IgG) e devono essere presi in considerazione i test degli anticorpi IgG anti-farmaco (ADA)
  - i pazienti trattati possono essere testati per gli anticorpi inibitori se manifestano una diminuzione del beneficio clinico nonostante il trattamento continuato con Nexviadyme
  - test immunologici determinati da eventi avversi, inclusi ADA IgG e immunoglobuline E (IgE), devono essere presi in considerazione nei pazienti a rischio di reazione allergica o precedente reazione anafilattica a Myozyme (alglucosidasi alfa).
  - test immunologici determinati da eventi avversi devono essere presi in considerazione anche nei pazienti che manifestano reazioni associate all'infusione moderate/gravi o ricorrenti, indicative di reazioni di ipersensibilità e reazioni anafilattiche.

- Informazioni pratiche del servizio relativo agli esami e informazioni di contatto:
  - descrizione del servizio relativo agli esami: esami disponibili, indicazione per l'esame, tipo di campione, frequenza dell'esame, tempo di raccolta
  - procedura dell'esame: diagramma che riassume i passaggi principali per l'operatore sanitario che richiede esami specialistici

La guida all'infusione domiciliare che verrà utilizzata come documento di training per l'operatore sanitario che eseguirà l'infusione domiciliare deve contenere i seguenti elementi chiave:

- requisiti e organizzazione dell'infusione domiciliare, comprese le attrezzature, il pretrattamento e i trattamenti di emergenza
- dettagli sulla preparazione e somministrazione di Nexviadyme, comprese tutte le fasi di preparazione, ricostituzione, diluizione e somministrazione
- valutazione medica del paziente prima della somministrazione dell'infusione a domicilio
- informazioni su segni e sintomi correlati alle reazioni associate all'infusione e azioni raccomandate per la gestione delle reazioni avverse quando si verificano i sintomi.

**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).