

**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;

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 12/01/2022 (Prot. n. 002506/P-2022-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale ULTOMIRIS (*Ravulizumab*);

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 30 giugno 2023 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1^a maggio 2023 al 31 maggio 2023 che 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 5, 6 e 7 luglio 2023;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- ULTOMIRIS

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.

2. 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.

3. 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).

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

Roma, 19/07/2023

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.

Nuove confezioni

ULTOMIRIS

Codice ATC - Principio Attivo: L04AA43 Ravulizumab

Titolare: ALEXION EUROPE S.A.S.

Cod. Procedura EMEA/H/C/004954/X/0027/G

GUUE 30/06/2023

Indicazioni terapeutiche

Ultomiris è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN):

- in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività di malattia
- in pazienti clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab per almeno gli ultimi 6 mesi.

Ultomiris è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da sindrome emolitico uremica atipica (SEUa) che sono *naïve* agli inibitori del complemento o che sono stati trattati con eculizumab per almeno 3 mesi e hanno evidenziato una risposta a eculizumab.

Modo di somministrazione

Ravulizumab soluzione iniettabile è destinato all'uso sotto la guida e la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con patologie ematologiche o renali.

Per iniezione sottocutanea.

Ravulizumab soluzione iniettabile può essere autosomministrato o somministrato da una da una persona che assiste il paziente (caregiver) o un operatore sanitario dopo un'adeguata formazione.

La soluzione iniettabile in cartuccia è somministrata con un dispositivo corporeo di iniezione monouso.

Questo medicinale è destinato alla somministrazione sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella zona esterna della parte superiore del braccio. Le sedi di iniezione devono essere alternate e le iniezioni non devono essere eseguite in zone in cui la cute presenta dolorabilità, lividi, arrossamento o indurimento. L'iniezione in aree con cicatrici o smagliature deve essere evitata.

La dose di ravulizumab di 490 mg viene erogata utilizzando due sistemi di somministrazione on-body. Ogni sistema di somministrazione on-body è costituito da un iniettore on-body e una cartuccia preriempita contenente 245 mg di ravulizumab. L'erogazione con i due sistemi di somministrazione on-body può essere eseguita in concomitanza o in sequenza. Ogni iniezione viene somministrata in circa 10 minuti.

Ogni cartuccia preriempita e iniettore on-body di Ultomiris è esclusivamente monouso.

Ravulizumab soluzione iniettabile in cartuccia non è destinato alla somministrazione endovenosa.

Ultomiris 245 mg soluzione iniettabile in cartuccia non richiede diluizione prima della somministrazione.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione:

1. Estrarre due confezioni dal frigorifero. Per una dose completa sono necessari due iniettori on-body e due cartucce.
2. Ispezionare la confezione. Gli iniettori on-body o le cartucce non devono essere usati se sono stati fatti cadere o appaiono rotti o danneggiati.
3. Attendere almeno 45 minuti perché gli iniettori on-body e le cartucce preriempite nelle confezioni raggiungano naturalmente la temperatura ambiente. Non rimettere in frigorifero. Eliminare il medicinale dopo 3 giorni a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).
4. Prima della somministrazione, ispezionare visivamente la soluzione. La soluzione non deve essere somministrata se contiene scaglie o particelle o se presenta torbidità o alterazione del colore.
5. Caricare la prima cartuccia pulita nel primo iniettore on-body e fissare in posizione prima di chiudere lo sportello della cartuccia sull'iniettore. Non inserire la cartuccia più di 5 minuti prima dell'iniezione per evitare che la soluzione si secchi.
6. Staccare il supporto adesivo del primo iniettore on-body e applicare l'iniettore sulla sede o sulle sedi di iniezione selezionate che devono essere pulite e asciutte (coscia, addome o parte superiore del braccio).
7. Iniziare l'iniezione premendo con decisione e rilasciando il pulsante di avvio blu.
8. Ripetere per il secondo iniettore on-body.
9. Non rimuovere fino al completamento dell'iniezione (si accende la spia di stato verde, vengono emessi 3 segnali acustici e lo stantuffo bianco riempie la finestra del medicinale).

Per istruzioni dettagliate sull'uso dell'iniettore on-body, vedere le istruzioni per l'uso fornite con l'iniettore on-body.

Confezioni autorizzate:

EU/1/19/1371/004 AIC:048059048 /E In base 32: 1FUNP8
245 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Cartuccia (plastica) 3,5 ml (70 mg / ml) -
1 cartuccia + 1 iniettore on-body

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 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/utilizzo di Ultomiris in ogni 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 e di distribuzione controllata, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il programma educativo e di distribuzione controllata ha lo scopo di fornire informazioni e istruzioni agli operatori sanitari/ai pazienti in merito al rilevamento, all'attento monitoraggio e/o alla corretta gestione di rischi per la sicurezza associati a Ultomiris.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Ultomiris è in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che hanno l'intenzione di prescrivere, dispensare o utilizzare Ultomiris abbiano accesso a/ricevano il pacchetto educativo seguente, distribuito attraverso gli organismi professionali:

- Materiale educativo per i medici
- Pacchetto informativo per i pazienti

Il materiale educativo per i medici 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 chiave:
 - Affrontare i rischi relativi a infezione meningococcica, grave emolisi dopo la sospensione del medicinale nei pazienti affetti da EPN, complicanze gravi della MT in pazienti affetti da SEUa dopo l'interruzione di ravulizumab, immunogenicità, infezioni gravi, tumori maligni e anomalie ematologiche nei pazienti affetti da EPN, uso nelle donne durante la gravidanza e in allattamento.
 - Il trattamento con ravulizumab aumenta il rischio di infezioni da *N. meningitidis*.
 - Tutti i pazienti devono essere monitorati per verificare la comparsa di segni di meningite.
 - La necessità per i pazienti di essere vaccinati contro *N. meningitidis* due settimane prima di ricevere ravulizumab e/o di ricevere profilassi antibiotica.
 - Il rischio di immunogenicità e i consigli sul monitoraggio post infusione.
 - Il rischio di sviluppare anticorpi contro ravulizumab.
 - Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Ravulizumab deve essere somministrato in gravidanza soltanto se strettamente necessario. La necessità per le donne in età fertile di usare misure contraccettive efficaci durante e fino a otto mesi dopo il trattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante e fino a otto mesi dopo il trattamento.
 - Il rischio di grave emolisi dopo la sospensione e il posticipo della somministrazione di ravulizumab, i relativi parametri, il monitoraggio post-trattamento richiesto e la gestione proposta (solo EPN).
 - Il rischio di complicanze gravi della MT in seguito all'interruzione e al posticipo della somministrazione di ravulizumab, i relativi parametri, il monitoraggio e la gestione (solo SEUa).
 - La necessità di spiegare e di garantire che i pazienti comprendano:
 - il rischio associato al trattamento con ravulizumab (inclusi i potenziali rischi di tumori maligni e anomalie ematologiche nei pazienti con EPN e di infezioni gravi)
 - i segni e sintomi di infezione meningococcica e quali azioni intraprendere
 - le guide per il paziente/i genitori e il loro contenuto

- la necessità di portare con sé la Scheda per il paziente e di comunicare a ogni operatore sanitario che si è in trattamento con ravulizumab
- la necessità di vaccinazioni/profilassi antibiotica prima del trattamento
- l'arruolamento nei registri EPN e SEUa
- Informazioni dettagliate sul registro EPN e sul registro SEUa e come arruolare i pazienti

Il Pacchetto informativo per i pazienti/i genitori deve contenere:

- Foglio illustrativo
- Guida per il paziente
- Guida per il genitore
- Scheda per il paziente
- **La guida per il paziente** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Affrontare i rischi relativi a infezione meningococcica, grave emolisi dopo la sospensione del medicinale nei pazienti affetti da EPN, complicanze gravi della MT in pazienti affetti da SEUa dopo l'interruzione di ravulizumab, immunogenicità, infezioni gravi, tumori maligni e anomalie ematologiche nei pazienti affetti da EPN, uso nelle donne durante la gravidanza e in allattamento.
 - Il trattamento con ravulizumab aumenta il rischio di infezioni da *N. meningitidis*.
 - Segni e sintomi di infezione meningococcica e la necessità di ricorrere a cure mediche urgenti.
 - La scheda di sicurezza per il paziente e la necessità di portarla con sé e comunicare a ogni operatore sanitario che si è in trattamento con ravulizumab.
 - L'importanza della vaccinazione anti-meningococcica prima del trattamento e/o di ricevere profilassi antibiotica.
 - Il rischio di immunogenicità con ravulizumab, compresa l'anafilassi, e la necessità di un monitoraggio clinico post-infusione.
 - La necessità di usare misure contraccettive efficaci durante e fino a otto mesi dopo il trattamento, per le donne in età fertile, e di interrompere l'allattamento durante e fino a otto mesi dopo il trattamento.
 - Il rischio di emolisi grave in seguito alla sospensione/posticipo delle somministrazioni di ravulizumab, i relativi segni e sintomi e la raccomandazione di consultare il medico prima di interrompere/posticipare le somministrazioni di ravulizumab (solo EPN).
 - Il rischio di complicanze gravi della MT in seguito all'interruzione/al posticipo della somministrazione di ravulizumab, i relativi segni e sintomi e la raccomandazione di consultare il medico prima di interrompere/posticipare la somministrazione di ravulizumab (solo SEUa).
 - I potenziali rischi di gravi infezioni non dovute a *Neisseria*, di tumori maligni e di anomalie ematologiche nei pazienti affetti da EPN trattati con ravulizumab.
 - L'arruolamento nei registri EPN e SEUa.
- **La guida per i genitori** (fornita insieme alla guida per i pazienti, solo per la

formulazione endovenosa) dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:

- Affrontare i rischi di infezione meningococcica e infezioni gravi in neonati e bambini.
- **La scheda per il paziente** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Segni e sintomi di infezione meningococcica
 - L'avvertimento di richiedere immediatamente assistenza medica in caso di comparsa di quanto indicato sopra
 - L'informazione che il paziente sta ricevendo ravulizumab
 - I recapiti a cui si può rivolgere un operatore sanitario per ricevere ulteriori informazioni
 - La scheda per il paziente deve essere conservata per 8 mesi dopo l'ultima dose di ravulizumab.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare annualmente ai medici o ai farmacisti che prescrivono/dispensano ravulizumab un promemoria in modo che il medico/farmacista controlli se è necessario rivaccinare contro *Neisseria meningitidis* i pazienti in trattamento con ravulizumab.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni Stato membro in cui Ultomiris è in commercio, sia previsto un sistema finalizzato alla distribuzione controllata di Ultomiris, addizionale rispetto alle misure di minimizzazione del rischio di routine. Prima della dispensazione del medicinale devono essere soddisfatti i seguenti requisiti:

- Presentazione di una conferma scritta che il paziente è stato sottoposto a vaccinazione contro tutti i sierotipi di *N. meningitidis* responsabili di infezione meningococcica disponibili e/o a profilassi antibiotica in conformità alle linee guida di vaccinazione nazionali.

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