

**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;

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 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° 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;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 27/12/2023 (Prot.n. 0164287-27/12/2023-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale ELFABRIO (pegunigalsidasi alfa).

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- ELFABRIO

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.

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, 29/12/2023

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.

Farmaco di nuova registrazione**ELFABRIO****Codice ATC - Principio Attivo: A16AB20****Pegunigalsidasi alfa****Titolare:** CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**Cod. Procedura** EMEA/H/C/005618/0000**GUUE** 30/06/2023

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

Elfabrio è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti adulti con diagnosi confermata di malattia di Fabry (deficit di alfa-galattosidasi).

Modo di somministrazione

Il trattamento con Elfabrio deve essere gestito da un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da malattia di Fabry.

Misure di supporto medico appropriate devono essere prontamente disponibili quando Elfabrio è somministrato a pazienti che non sono mai stati trattati prima o che hanno manifestato reazioni severe di ipersensibilità a Elfabrio in passato.

Il pretrattamento con antistaminici e/o corticosteroidi può essere consigliabile per pazienti che hanno manifestato in precedenza reazioni di ipersensibilità al trattamento con Elfabrio o con altre terapie enzimatiche sostitutive (*enzyme replacement therapies*, ERT) (vedere paragrafo 4.4).

Solo per infusione endovenosa.

Elfabrio non deve essere infuso nella stessa linea endovenosa con altri medicinali.

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

Dopo la preparazione, la diluizione deve essere somministrata mediante infusione endovenosa e filtrata attraverso un filtro in linea da 0,2 µm a basso legame proteico.

Il paziente deve essere monitorato per la comparsa di reazioni correlate a infusione (*infusion-related reactions*, IRR) per due ore dopo l'infusione; vedere paragrafo 4.4.

Per ulteriori informazioni sulla manipolazione di Elfabrio prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Somministrazione a domicilio

L'infusione di Elfabrio a domicilio può essere presa in considerazione se il paziente tollera bene le infusioni e non ha precedenti di IRR moderate o severe da alcuni mesi.

La decisione di passare all'infusione a domicilio deve essere adottata previa valutazione e raccomandazione del medico curante. Il paziente deve essere stabile dal punto di vista medico.

Devono essere confermate e a disposizione dell'operatore sanitario incaricato dell'infusione domiciliare attrezzature, risorse e procedure, inclusa la formazione, per l'infusione domiciliare.

L'operatore sanitario deve essere disponibile durante tutta l'infusione domiciliare e per un determinato periodo dopo di essa.

Il medico curante e/o l'infermiere devono fornire al paziente e/o al caregiver una formazione appropriata prima dell'inizio dell'infusione a domicilio. La dose e la velocità di infusione usate in ambiente domiciliare devono restare uguali a quelle usate in ambiente ospedaliero; possono essere modificate solo sotto la supervisione del medico curante.

Velocità e durata dell'infusione

Tabella 1: Dose e durata dell'infusione raccomandate per la somministrazione endovenosa di Elfabrio

<i>Infusione iniziale di 1 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane</i>			
Peso corporeo (kg)	Volume totale (mL)	Durata dell'infusione	Velocità di infusione*
fino a 70	150 mL	non meno di 3 ore	0,83 mL/min (50 mL/h)
70-100	250 mL	non meno di 3 ore	1,39 mL/min (83,33 mL/h)
> 100	500 mL	non meno di 3 ore	2,78 mL/min (166,67 mL/h)
Infusione di mantenimento La durata finale dell'infusione può essere ottenuta in base alla tollerabilità del paziente. L'aumento della velocità di infusione deve essere ottenuto gradualmente a partire dalla velocità della prima infusione.			
<i>1 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane</i>			
Peso corporeo (kg)	Volume totale (mL)	Durata dell'infusione	Velocità di infusione*
fino a 70	150 mL	non meno di 1,5 ore	1,68 mL/min (100 mL/h)
70-100	250 mL	non meno di 1,5 ore	2,78 mL/min (166,67 mL/h)
> 100	500 mL	non meno di 1,5 ore	5,56 mL/min (333,33 mL/h)

*la velocità di infusione può essere modificata in caso di reazione all'infusione (vedere paragrafo 4.4)

Se i pazienti manifestano reazioni correlate a infusione, incluse reazioni di ipersensibilità o reazioni anafilattiche, durante l'infusione, questa deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviato un trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti che manifestano reazioni avverse durante l'infusione domiciliare devono interrompere immediatamente l'infusione e rivolgersi a un operatore sanitario. Le infusioni successive potrebbero dover essere effettuate in un contesto ospedaliero.

Confezioni autorizzate:

EU/1/23/1724/001	AIC:050667017	/E	In base 32:	1JB7J9
2 mg / ml - Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) 10 ml - 1 flaconcino				
EU/1/23/1724/002	AIC:050667029	/E	In base 32:	1JB7JP
2 mg / ml - Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) 10 ml - 5 flaconcini				
EU/1/23/1724/003	AIC:050667031	/E	In base 32:	1JB7JR
2 mg / ml - Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) 10 ml - 10 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 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 per i 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'uso di Elfabrio in ogni Stato membro in un contesto domiciliare, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma formativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni Stato membro in cui Elfabrio è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che si prevede prescrivano Elfabrio ricevano il seguente pacchetto formativo, che comprende:

- Un opuscolo destinato agli operatori sanitari con informazioni rilevanti per addestrare il paziente e/o il *caregiver* alla somministrazione a domicilio del medicinale, compresi i seguenti elementi chiave:
 - ✓ elenco di controllo con i criteri di idoneità all'infusione domiciliare
 - ✓ necessità di prescrivere medicinali per trattare le IRR e che il paziente/*caregiver* sia in grado di usarli
 - ✓ necessità di premedicazioni (antistaminici e/o corticosteroidi) se richieste nei pazienti in cui è stato necessario un trattamento sintomatico
 - ✓ addestramento della persona che effettuerà l'infusione di pegunigalsidasi alfa su come identificare le IRR
 - ✓ addestramento della persona che effettuerà l'infusione di pegunigalsidasi alfa sulla preparazione e somministrazione del medicinale e sull'uso del diario
 - ✓ necessità del diario e sua funzione nella comunicazione con il medico curante
 - ✓ descrizione dell'importanza della presenza di un *caregiver* nel caso in cui sia necessaria assistenza medica di emergenza
- Una guida per il paziente/*caregiver*/operatore sanitario per la somministrazione a domicilio, compresi i seguenti elementi chiave:
 - ✓ istruzioni dettagliate sulla tecnica di preparazione e somministrazione, inclusa una tecnica asettica adeguata
 - ✓ posologia e velocità di infusione che saranno determinate dal medico curante
 - ✓ segni e sintomi di IRR e come trattarle o gestirle
 - ✓ importanza della presenza di un *caregiver* per monitorare il paziente nel caso in cui sia necessaria assistenza medica di emergenza
 - ✓ i medicinali prescritti dal medico curante per le IRR o la premedicazione devono essere disponibili a domicilio e devono essere usati di conseguenza
 - ✓ il diario deve essere usato per registrare l'infusione ed eventuali IRR e portato alle visite con il medico curante

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).