



IL PRESIDENTE

CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALE PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12, COMMA 5, DEL DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO DALLA 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 dalla 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 del 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopracitato, così come modificato dal decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, n. 53 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 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell’economia e delle finanze: “Regolamento recante norme sull’organizzazione ed il funzionamento dell’Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", come da ultimo modificato dal Decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell’economia e delle finanze 8 gennaio 2024, n.3, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021» che, in particolare, per i medicinali di cui al comma 3, prevede la presentazione da parte della ditta titolare di una domanda di classificazione, di cui al comma 1 della legge 8 novembre 2012 n.189, entro trenta giorni successivi alla loro autorizzazione all'immissione in commercio;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea del 28 aprile 2023 che riporta la sintesi delle decisioni dell’Unione europea relative all’autorizzazione all’immissione in commercio di medicinali dal 1° marzo 2023 al 31 marzo 2023 unitamente all’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 10, 11, 12 e 15 maggio 2023;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 25/03/2024 (Prot.n. 36290-25/03/2024-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale POMBILITI (*Cipaglucoosidasi 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:

- POMBILITI

descritta in dettaglio nell'Allegato, che forma 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 13 settembre 2012, n. 158 convertito dalla legge 8 novembre 2012 n. 189 di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, che non ottemperino alla 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 verrà data informativa sul sito internet istituzionale dell'AIFA e sarà 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 sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma, /05/2024

(Prof. Robert Giovanni Nisticò)

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**POMBILITI****Codice ATC - Principio Attivo: A16AB23 Cipaglucoasidasi alfa****Titolare:** AMICUS THERAPEUTICS EUROPE LIMITED**Cod. Procedura** EMEA/H/C/005703/0000**GUUE** 28/04/2023

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

Pombiliti (cipaglucoasidasi alfa) è una terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine usata in associazione allo stabilizzatore enzimatico miglustat per il trattamento di adulti con malattia di Pompe a esordio tardivo (deficit di α -glucoasidasi acida [GAA]).

Modo di somministrazione

Il trattamento 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.

Cipaglucoasidasi alfa deve essere usata in associazione a miglustat 65 mg capsule rigide. Pertanto, prima di assumere cipaglucoasidasi alfa si deve consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di miglustat 65 mg capsule rigide per verificare il numero di capsule (in base al peso corporeo), la tempistica di somministrazione della dose e il digiuno.

Cipaglucoasidasi alfa deve essere somministrato mediante infusione endovenosa.

L'infusione della dose di 20 mg/kg viene normalmente somministrata nell'arco di 4 ore, se tollerata. L'infusione deve essere somministrata in maniera graduale. Si raccomanda una velocità di infusione iniziale di cipaglucoasidasi alfa di 1 mg/kg/ora. La velocità può essere in

seguito gradualmente aumentata di 2 mg/kg/ora circa ogni 30 minuti, se non ci sono segni di IAR, fino a raggiungere un massimo di 7 mg/ kg/ora. La velocità di infusione deve essere orientata dalle precedenti esperienze del paziente durante l'infusione. In caso di IAR di grado da lieve a moderato, è possibile rallentare la velocità di infusione o sospendere temporaneamente l'infusione. In caso di gravi reazioni allergiche, anafilassi oppure di IAR gravi o severe, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta e si deve avviare un trattamento medico appropriato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Infusione a domicilio

L'infusione di cipaglicosidasi alfa a domicilio può essere considerata per i pazienti che tollerano bene le infusioni e non hanno anamnesi di IAR moderate o gravi per alcuni mesi. La decisione di far passare il paziente alle infusioni a domicilio deve essere presa dopo la valutazione del medico curante e dietro sua raccomandazione. Nel valutare l'idoneità a ricevere l'infusione a domicilio, devono essere prese in considerazione le comorbidità preesistenti del paziente e la sua capacità di rispettare i requisiti dell'infusione a domicilio. Devono essere presi in considerazione i seguenti criteri:

- il paziente non deve avere alcuna patologia concomitante in corso che, a giudizio del medico, possa influire sulla sua capacità di tollerare l'infusione
- il paziente è considerato clinicamente stabile. Deve essere effettuata una valutazione completa prima di iniziare il trattamento con l'infusione a domicilio
- il paziente deve aver ricevuto per qualche mese le infusioni di cipaglicosidasi alfa sotto la supervisione di un medico con esperienza nella gestione di pazienti con malattia di Pompe, in ospedale o in un altro contesto di assistenza ambulatoriale appropriato. Come condizione essenziale prima di iniziare le infusioni a domicilio, si deve disporre di uno schema documentato di infusioni ben tollerate
- Il paziente deve essere disposto e in grado di rispettare le procedure di infusione a domicilio
- Devono essere definiti e messi a disposizione dell'operatore sanitario gli strumenti, le risorse e le procedure, compresa la formazione, per l'infusione a domicilio. L'operatore sanitario deve sempre essere disponibile durante l'infusione a domicilio e per un periodo di tempo specifico dopo l'infusione, a seconda della tolleranza del paziente prima di iniziare l'infusione a domicilio.

Se il paziente manifesta reazioni avverse durante l'infusione a domicilio, l'infusione deve essere immediatamente interrotta e si deve avviare un trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4). Può essere necessario effettuare le infusioni successive in ospedale o in un contesto di assistenza ambulatoriale adeguato fino alla completa scomparsa della reazione avversa. La dose e la velocità dell'infusione non devono essere modificate senza consultare il medico responsabile.

Il medicinale ricostituito prima della diluizione si presenta come una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla. Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/22/1714/001 AIC:050638016/E In base 32: 1J9C60

105 mg - Polvere per concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) - 1 flaconcino

EU/1/22/1714/002 AIC:050638028/E In base 32: 1J9C6D

105 mg - Polvere per concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) - 10 flaconcini

EU/1/22/1714/003 AIC:050638030/E In base 32: 1J9C6G

105 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 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**

Materiali educazionali per l'infusione a domicilio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare i contenuti e il formato dei materiali educazionali per l'uso di Pombiliti per l'infusione a domicilio, compresi

i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione ed eventuali altri aspetti del programma, con l'autorità nazionale competente.

I materiali educazionali per l'uso di Pombiliti per l'infusione a domicilio sono volti a fornire indicazioni su come gestire il rischio di reazioni correlate all'infusione, tra cui quelle di ipersensibilità di tipo allergico, nel contesto domiciliare.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che, negli Stati membri in cui Pombiliti viene commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/caregiver che si prevede possano prescrivere, dispensare e/o usare Pombiliti abbiano a disposizione/ricevano il seguente pacchetto educativo:

- guida per l'infusione a domicilio per gli operatori sanitari
- guida per il paziente/caregiver, incluso un diario di infusione

La guida per l'infusione a domicilio deve contenere i seguenti elementi chiave:

- i dettagli sulla preparazione e la somministrazione di Pombiliti, comprese tutte le fasi della preparazione, della ricostituzione, della diluizione e della somministrazione;
- linee guida sulla valutazione medica del paziente prima della somministrazione dell'infusione a domicilio;
- informazioni sui segni e sintomi associati alle IAR e le azioni raccomandate per la gestione delle reazioni avverse al farmaco (ADR) quando i sintomi si manifestano.

La guida destinata al paziente/caregiver deve contenere i seguenti elementi chiave:

- informazioni sui segni e sintomi associati alle IAR e le azioni raccomandate per la gestione delle ADR quando i sintomi si manifestano
- un diario di infusione che può essere utilizzato per registrare le infusioni e documentare qualsiasi IAR correlata al medicinale, tra cui reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, prima, durante o dopo l'infusione.

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).