



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 regolamento (CE) N. 1234/2008 della Commissione europea del 24 novembre 2008 concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari;

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 Opinione positiva del CHMP EMA/CHMP/536009/2023 del 30 novembre 2023 di approvazione della variazione EMEA/H/C/004275/II/0035/G che ha modificato la autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale CRYSVITA aggiungendo le nuove

confezioni dalla EU/1/17/1262/004 alla EU/1/17/1262/006;

Vista la istanza della azienda Kyowa Kirin International plc., rappresentante legale di Kyowa Kirin S.r.l., con sede legale in Via Vittor Pisani 16, 20124 Milano, della ditta titolare Kyowa Kirin Holdings B.V della autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Crysvita, pervenuta a questa Agenzia con prot. n. 0060869-13/05/2024-AIFA-UPC-A con la quale è stata richiesta la autorizzazione alla immissione in commercio delle nuove confezioni del medicinale CRYSVITA (Numero europeo di presentazione dalla EU/1/17/1262/004 alla EU/1/17/1262/006), nelle more della pubblicazione della Decisione della Commissione europea nel Registro Comunitario;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione Scientifica ed Economica (CSE) di AIFA in data 10 – 14 giugno 2024;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

1. Nelle more della pubblicazione nel Registro Comunitario della Decisione della Commissione europea, relativa alla autorizzazione all'immissione in commercio di nuove confezioni del seguente medicinale per uso umano, corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- CRYSVITA

descritte in dettaglio nell'Allegato, che forma 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 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,

(Prof. Robert Giovanni Nisticò)

Allegato alla Determina AIFA Numero

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

CRYSVITA

Codice ATC - Principio Attivo: M05BX05 Burosumab

Titolare: KYOWA KIRIN HOLDINGS B.V.

Cod. Procedura EMEA/H/C/004275/II/0035/G

Indicazioni terapeutiche

CRYSVITA è indicato per il trattamento dell'ipofosfemia X-linked (XLH) nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni con evidenza radiografica di malattia ossea, e negli adulti.

CRYSVITA è indicato per il trattamento dell'ipofosfemia FGF23-correlata nell'osteomalacia oncogenica associata a tumori mesenchimali fosfaturici non resecabili con intenti curativi o non localizzabili, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni e negli adulti.

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione dei pazienti con malattie metaboliche dell'osso.

Per uso sottocutaneo.

Burosumab deve essere iniettato nella parte superiore del braccio, nell'addome, nei glutei o nella coscia.

Il volume massimo di medicinale per sede di iniezione è 1,5 mL. Se si richiede più di 1,5 mL in un dato giorno di somministrazione, il volume totale di medicinale deve essere diviso e somministrato in due o più diverse sedi di iniezione. Le sedi di iniezione devono essere alternate e attentamente monitorate per rilevare segni di potenziali reazioni (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sulla manipolazione di burosumab prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Per alcuni pazienti può essere idonea l'autosomministrazione o la somministrazione da parte della persona che li assiste con il flaconcino e/o la siringa preriempita. Quando non si prevedono immediate modifiche della dose, la somministrazione può essere eseguita da una persona che abbia ricevuto adeguate istruzioni sulle tecniche di iniezione. La prima dose autosomministrata dopo l'inizio del farmaco o una modifica della dose richiede la

supervisione di un operatore sanitario. Il monitoraggio clinico del paziente, incluso il monitoraggio dei livelli di fosfato, deve proseguire come necessario e come indicato di seguito. Una sezione di "Istruzioni per l'Uso" dettagliate destinate al paziente è riportata alla fine del foglio illustrativo.

Confezioni autorizzate:

EU/1/17/1262/004 AIC:046127041 /E In base 32: 1CZPY1
10 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 0,33 mL (30 mg/mL) - 1 siringa preriempita

EU/1/17/1262/005 AIC:046127054 /E In base 32: 1CZPYG
20 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 0,67 mL (30 mg/mL) - 1 siringa preriempita

EU/1/17/1262/006 AIC:046127066 /E In base 32: 1CZPYU
30 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 1 mL (30 mg/mL) - 1 siringa preriempita

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).

Regime di fornitura:

- Per il trattamento dell'ipofosfatemia X-linked: *"Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Centri di riferimento autorizzati alla diagnosi e al trattamento"*

dell'ipofosfatemia X-linked (XLH) individuati dalle Regioni e province autonome (RRL)".

- Per il trattamento dell'ipofosfatemia FGF23-correlata nell'osteomalacia oncogenica indotta da tumore: *"Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti- Centri di riferimento autorizzati alla diagnosi e al trattamento dell'ipofosfatemia FGF23-correlata nell'osteomalacia oncogenica associata a tumori mesenchimali fosfaturici non resecabili individuati dalle Regioni e province autonome (RRL)".*