

UPC/AR/AA/RGN

2025

**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 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 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;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale Direttore tecnico - scientifico dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

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 il decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10 recante «*Adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione del 2 ottobre 2015, che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio stabilendo norme dettagliate sulle caratteristiche di sicurezza che figurano sull'imballaggio dei medicinali per uso umano*» e in particolare l’articolo 4, comma 7 nella parte in cui prevede, nel termine di 30 giorni dalla data di entrata in vigore del suddetto decreto legislativo, che l'AIFA adotti le istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'AIC e alle modalità per adempiere agli obblighi previsti dall’articolo 4, anche con riguardo ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Visto il decreto del Ministro della salute del 6 marzo 2025, recante «*Specifiche tecniche dell'identificativo univoco «Data Matrix» dei medicinali ad uso umano di cui al regolamento*

delegato (UE) 2016/161, in attuazione dell'articolo 3, comma 3 del decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10», pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 10 aprile 2025, n. 84;

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, del 20 maggio 2025, recante «*Disciplina del dispositivo, contenente le caratteristiche tecniche e grafiche e delle informazioni nel medesimo contenute*», pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 9 luglio 2025, n. 157;

Vista la determinazione AIFA n. 56 del 17 luglio 2025 di adozione delle istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'AIC e alle modalità per adempiere agli obblighi previsti dall'articolo 4, comma 7, del decreto legislativo 6 febbraio 2025 n. 10, anche relativamente ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 30 dicembre 2024 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° novembre 2024 al 30 novembre 2024 unitamente all'insieme dei nuovi farmaci e delle nuove confezioni registrate;

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 13 – 17 gennaio 2025;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 27/06/2025 (Prot.n. 0083512-27/06/2025-AIFA_UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale AFQLIR (*Aflibercept*);

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- AFQLIR

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 - Servizio online <https://www.aifa.gov.it/comunicazione-prima-commercializzazione> - 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. Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/biosimilare è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale ovvero del rispetto dei termini previsti dall'art. 10, commi 2 e 4, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i., secondo cui un medicinale generico non può essere immesso in commercio, finché non siano trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, ovvero, finché non siano trascorsi undici anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, se durante i primi otto anni di tale decennio, il titolare dell'AIC abbia ottenuto un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, siano state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

5. Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/biosimilare è altresì, responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'art. 14, comma 2, del decreto legislativo del 24 aprile 2006 n. 219, che impone di non includere negli stampati quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscano a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale.

Gli articoli 3, 4 e 5 e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

6. La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

7. I successivi provvedimenti di classificazione e rimborsabilità, ai sensi dell'art. 8, comma 10 della legge 24 dicembre 1993, n. 537, verranno pubblicati unicamente sul portale "Trovanorme" accessibile dal sito istituzionale dell'Agenzia sviluppato in collaborazione con l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, dei quali sarà dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma,

Il Presidente
(Prof. Robert Giovanni Nisticò)

Allegato alla Determina AIFA

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.

Biosimilare di nuova registrazione

AFQLIR

Codice ATC - Principio Attivo: S01LA05 Aflibercept

Titolare: SANDOZ GMBH

Cod. Procedura EMEA/H/C/006150/0000

GUUE 30/12/2024



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

Conf. 001

Afqlir è indicato per il trattamento negli adulti di

- degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (*Age-related Macular Degeneration* - AMD) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema* – DME) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a neovascolarizzazione coroideale miopica (*Choroidal NeoVascularisation*, CNV miopica) (vedere paragrafo 5.1).

Conf. 002

Afqlir è indicato per il trattamento negli adulti di

- degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (*Age-related Macular Degeneration* - AMD) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema* – DME) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a neovascolarizzazione coroideale miopica (*Choroidal NeoVascularisation*, CNV miopica) (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Conf. 001

Afqlir deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione intravitreale.

Afqlir deve essere somministrato esclusivamente da un medico qualificato esperto nell'esecuzione di iniezioni intravitreali.

Le iniezioni intravitreali devono essere effettuate in conformità agli standard medici e alle linee guida applicabili da parte di un medico qualificato esperto nell'esecuzione di iniezioni intravitreali. In generale, devono essere garantite un'anestesia e un'asepsi adeguate, incluso l'uso di un microbicide topico ad ampio spettro (come il povidone-iodio applicato alla cute periorbitale, alla palpebra e alla superficie oculare). Si raccomanda di disinfettare le mani con prodotti chirurgici e di utilizzare guanti sterili, un panno sterile e uno speculum per palpebre sterile (o strumento equivalente).

Immediatamente dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere monitorati per un eventuale aumento della pressione intraoculare. Un monitoraggio adeguato può consistere in un controllo della perfusione della testa del nervo ottico o una tonometria. Se necessario, deve essere disponibile attrezzatura sterile per paracentesi.

Dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere istruiti al fine di riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endofthalmitis (come dolore agli occhi, arrossamento degli occhi, fotofobia, annebbiamento della vista).

Ogni siringa preriempita deve essere usata esclusivamente per il trattamento di un singolo occhio.

L'estrazione di dosi multiple da una siringa preriempita può aumentare il rischio di contaminazione e conseguente infezione.

La siringa preriempita contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept (equivalente a 0,05 mL di soluzione iniettabile). Ogni siringa preriempita di Afqlir contiene un volume di 0,165 mL e non deve essere completamente somministrato. **Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di eseguire l'iniezione della dose raccomandata** (vedere paragrafo 6.6).

Iniettare l'intero volume della siringa preriempita può causare un sovradosaggio. Per espellere le bolle d'aria con il medicinale in eccesso, premere lentamente lo stantuffo per allineare la base della punta arrotondata dello stantuffo (non l'apice della punta) con la linea di dosaggio posta sulla siringa (equivalente a 0,05 mL, cioè a 2 mg di aflibercept) (vedere paragrafi 4.9 e 6.6).

L'ago deve essere inserito 3,5-4,0 mm posteriormente al limbo nella cavità vitrea, evitando il meridiano orizzontale ed indirizzandolo verso il centro del globo. Si rilascia quindi il volume d'iniezione di 0,05 mL; per le iniezioni successive deve essere utilizzato un punto della sclera differente.

Dopo l'iniezione il prodotto inutilizzato deve essere eliminato.

Per la gestione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Conf. 002

Afqlir deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione intravitreale.

Afqlir deve essere somministrato esclusivamente da un medico qualificato esperto nell'esecuzione di iniezioni intravitreali.

Le iniezioni intravitreali devono essere effettuate in conformità agli standard medici e alle linee guida applicabili da parte di un medico qualificato esperto nell'esecuzione di iniezioni intravitreali. In generale, devono essere garantite un'anestesia e un'asepsi adeguate, incluso l'uso di un microbicide topico ad ampio spettro (come il povidone-iodio applicato alla cute periorbitale, alla palpebra e alla superficie oculare). Si raccomanda di disinfettare le mani con prodotti chirurgici e di utilizzare guanti sterili, un panno sterile e uno speculum per palpebre sterile (o strumento equivalente).

L'ago deve essere inserito 3,5-4,0 mm posteriormente al limbo nella cavità vitrea, evitando il meridiano orizzontale ed indirizzandolo verso il centro del globo. Si rilascia quindi il volume d'iniezione di 0,05 mL; per le iniezioni successive deve essere utilizzato un punto della sclera differente.

Immediatamente dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere monitorati per un eventuale aumento della pressione intraoculare. Un monitoraggio adeguato può consistere in un controllo della perfusione della testa del nervo ottico o una tonometria. Se necessario, deve essere disponibile attrezzatura sterile per paracentesi.

Dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere istruiti al fine di riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftalmite (come dolore agli occhi, arrossamento degli occhi, fotofobia, offuscamento della vista).

Ogni flaconcino deve essere usato esclusivamente per il trattamento di un singolo occhio. L'estrazione di dosi multiple da un flaconcino può aumentare il rischio di contaminazione e conseguente infezione.

Il flaconcino contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept (equivalenti a 0,05 mL di soluzione iniettabile). Ogni flaconcino di Afqlir contiene un volume di 0,240 mL e non deve essere completamente somministrato. **Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di eseguire l'iniezione della dose raccomandata** (vedere paragrafo 6.6).

Iniettare l'intero volume del flaconcino può causare un sovradosaggio. Per espellere le bolle d'aria con il medicinale in eccesso, premere lentamente lo stantuffo in modo che l'estremità piatta dello stantuffo sia allineata con la linea che identifica 0,05 mL sulla siringa (equivalente a 0,05 mL, cioè a 2 mg di aflibercept) (vedere paragrafi 4.9 e 6.6).

Dopo l'iniezione il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

Per la gestione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/24/1867/001 AIC:051749012 /E In base 32: 1KC84N
40 mg/mL - Soluzione iniettabile - Uso intravitreale - siringa pre-riempita (vetro) 0,165 mL - 1 siringa pre-riempita

EU/1/24/1867/002 AIC:051749024 /E In base 32: 1KC850
40 mg/mL - Soluzione iniettabile - Uso intravitreale - flaconcino (vetro) 0,24 mL - 1 flaconcino + ago con filtro

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.

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).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha concordato di fornire il materiale educativo europeo riguardante Afqlir. Prima del lancio e durante il ciclo di vita del prodotto in ogni stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà la versione finale del materiale educativo con l'autorità competente nazionale. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicura che, in seguito alle discussioni ed agli accordi con le autorità competenti di ciascun stato membro in cui Afqlir è commercializzato, le cliniche oftalmologiche in cui ci si aspetta che venga usato Afqlir siano provviste, di materiale educativo medico aggiornato contenente i seguenti elementi:

- Informazioni per il medico
- Video sulla procedura d'iniezione intravitreale
- Pittogramma sulla procedura d'iniezione intravitreale
- Materiale educativo per il paziente

Le informazioni per il medico contenute nel materiale educativo includono i seguenti elementi principali:

- Tecniche di iniezione intravitreale incluso l'uso di un ago 30 G e l'angolo di iniezione
- La siringa preriempita e il flaconcino sono solo per uso singolo
- La necessità di espellere il volume in eccesso dalla siringa prima di iniettare Afqlir per evitare sovradosaggi
- Monitoraggio del paziente dopo iniezione intravitreale incluso il monitoraggio dell'acutezza visiva e dell'aumento della pressione intraoculare post-iniezione

- Segni e sintomi principali di eventi avversi correlati all'iniezione intravitreale, inclusi endoftalmite, infiammazione intraoculare, aumento della pressione intraoculare, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico e cataratta
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci, mentre le donne in gravidanza non devono usare Afqlir

Il pacchetto informativo per il paziente del materiale educativo include una guida informativa per il paziente e la sua versione audio. La guida informativa per il paziente contiene i seguenti elementi principali:

- Foglio illustrativo
- Chi deve essere trattato con Afqlir
- Come prepararsi al trattamento con Afqlir
- Quali sono i passaggi successivi al trattamento con Afqlir
- Segni e sintomi principali di eventi avversi seri correlati all'iniezione intravitreale, inclusi endoftalmite, infiammazione intraoculare, aumento della pressione intraoculare, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico e cataratta
- Quando rivolgersi urgentemente ad un operatore sanitario
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci, mentre le donne in gravidanza non devono usare Afqlir.

Regime di fornitura:

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP).