



**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**

UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto legislativo 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 2001, 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" ed, 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 determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165/2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio procedure centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del Farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina direttoriale n. 257/2020 del 13 marzo 2020, recante: "Conferma dei provvedimenti di delega" per la adozione di provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della legge 08 novembre 2012 n. 189", già conferita alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 29 settembre 2017 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 luglio al 31 agosto 2017 e 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 13 – 15 settembre 2017;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 01/02/2021 (protocollo MGR/11415/P, con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale SPHEROX (Sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice);

DETERMINA

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

- SPHEROX

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.

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.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del decreto legislativo n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina viene meno automaticamente 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 12, comma 5-ter, del decreto legislativo n. 158/2012, convertito dalla legge 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

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

Roma, 10/02/2021

Il Dirigente
(Dott.ssa Giuseppa Pistritto)

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 un'eventuale 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.

Medicinale di nuova autorizzazione

SPHEROX

Codice ATC - Principio Attivo: M09AX02 - Sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice

Titolare: CO.DON AG

Cod. Procedura EMEA/H/C/002736

GUUE 29/09/2017



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

Riparazione di difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio (grado III o IV, Società Internazionale per la Riparazione della Cartilagine e la Conservazione delle Articolazioni [International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society, ICRS]) con dimensioni dei difetti fino a 10 cm² negli adulti.

Modo di somministrazione

Spherox è solo per uso autologo. Deve essere somministrato da uno specialista in chirurgia ortopedica e in una struttura sanitaria.

Per uso intra-articolare.

Spherox è somministrato ai pazienti tramite impianto intra-articolare.

L'impianto deve essere effettuato durante una procedura chirurgica (preferibilmente artroscopia o mini-artrotomia). È necessario uno sbrigliamento della zona del difetto. La placca subcondrale non deve essere danneggiata. Gli sferoidi sono forniti in una siringa preriempita o in un applicatore (lunghezza dello stelo 150 mm (co.fix 150)). Gli sferoidi

devono essere applicati uniformemente sulla superficie del difetto e, se necessario, distribuiti su tutta la zona del difetto mediante strumenti chirurgici. Gli sferoidi auto-aderiscono alla superficie del difetto nell'arco di 20 minuti. Successivamente, la ferita chirurgica può essere chiusa senza alcun ulteriore rivestimento della zona trattata (es. lembo periostale; matrice) o senza alcuna fissazione di sferoidi attraverso colla di fibrina. Il trattamento di dimensioni di difetti fino a 10 cm² è indicato per difetti singoli e anche per difetti adiacenti (zona combinata).

I pazienti trattati con Spherox devono sottoporsi a un programma riabilitativo specifico (vedere paragrafo 4.4). Tale programma può durare fino a un anno in base alla raccomandazione del medico.

Per informazioni sulla preparazione e la manipolazione di Spherox, fare riferimento al paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/17/1181/001 AIC:045486014 /E In base 32: 1CD3XY
10-70 SFEROIDI/CM² - SOSPENSIONE PER IMPIANTO - USO INTRA-ARTICOLARE - APPLICATORE (PU) - DA 1 A 60 SFEROIDI FINO A 200 MCL - DA 1 A 10 TUBI STERILI CIASCUNO CON FINO A 2 APPLICATORI + 1 SIRINGA PER APPLICATORE

EU/1/17/1181/002 AIC:045486026 /E In base 32: 1CD3YB
10-70 SFEROIDI/CM² - SOSPENSIONE PER IMPIANTO - USO INTRA-ARTICOLARE - SIRINGA PRERIEMPITA (PP) - DA 1 A 100 SFEROIDI FINO A 1000 MCL - DA 1 A 10 TUBI STERILI CON 1 SIRINGA PRERIEMPITA CIASCUNO + 1 CANNULA A PERMANENZA O 1 STELO DEL FILTRO PER SIRINGA PRERIEMPITA

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli 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 e dell'uso di Spherox in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma di formazione e del programma di distribuzione controllata, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'autorità nazionale competente.

Il programma educativo ha lo scopo di istruire medici chirurghi e ad altri operatori sanitari (OS) in merito ad adeguate misure di approvvigionamento, conservazione e manipolazione di campioni di tessuto e sangue e al corretto impiego di Spherox.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicurerà che in ogni Stato membro in cui Spherox è commercializzato, tutti i medici chirurghi e gli altri operatori sanitari che per i quali è previsto l'uso di Spherox abbiano accesso ai materiali educazionali, inclusi:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Spherox;
 - materiale educativo per medici chirurghi e altri operatori sanitari;
 - lista di controllo per il medico prescrittore.
- **Il materiale educativo per medici chirurghi e altri operatori sanitari (OS) deve contenere i seguenti elementi fondamentali:**
 - informazioni su Spherox, compresa l'indicazione approvata in conformità all'RCP;
 - descrizione dettagliata della procedura bioptica e del prelievo di sangue, inclusa la necessità di effettuare test per l'epatite B, l'epatite C, HIV e sifilide;
 - descrizione dettagliata di Spherox;
 - preparazione del paziente per la procedura e successivo monitoraggio, incluse raccomandazioni relative al programma riabilitativo post-biopsia e impianto;
 - istruzioni per la gestione di reazioni o eventi avversi che potrebbero verificarsi durante/dopo la biopsia e/o l'impianto;
 - necessità di confermare ufficialmente che la formazione è stata eseguita prima della (prima) procedura bioptica;
 - importanza di completare la lista di controllo per il medico prescrittore.
 - **La lista di controllo per il medico prescrittore deve contenere i seguenti elementi fondamentali:**
 - conferma che il paziente che riceve il medicinale sia il paziente giusto che riceve il medicinale corretto in conformità all'indicazione approvata riportata nell'RCP;
 - istruzioni sull'eleggibilità del paziente, inclusa la necessità di screening e test per l'epatite C, l'epatite B, HIV e sifilide;

- conferma della sede appropriata di impianto;
- riferimento specifico al fatto che il paziente è stato informato e comprende i benefici e i rischi del medicinale e delle procedure associate;
- istruzioni per la gestione di reazioni o eventi avversi che potrebbero verificarsi durante/dopo la biopsia e/o l'impianto.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicura che, in ogni Stato Membro in cui Spherox è commercializzato, esista un sistema volto a controllare l'accesso al prodotto oltre al livello di controllo garantito da misure per la minimizzazione dei rischi di routine. Devono essere soddisfatti i seguenti requisiti prima che il prodotto venga prescritto e dispensato:

- controllo specifico ed esame del paziente per assicurare la conformità ai criteri clinici rigidamente definiti;
- il paziente deve documentare di avere ricevuto e compreso le informazioni sul prodotto;
- il prodotto sarà disponibile solo a medici chirurghi qualificati e specializzati, istruiti in merito alla procedura ACI di Spherox, e il suo impiego è quindi limitato a strutture sanitarie adeguatamente specializzate;
- misure per assicurare la tracciabilità del prodotto e garantire l'identificazione del paziente e del prodotto in ogni momento.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): dati di follow up a 60 mesi per lo studio cod 16 HS 13. Allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Spherox rispetto a microfrattura in pazienti con difetti della cartilagine del ginocchio con una dimensione del difetto tra 1 e < 4 cm ² , il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e trasmettere i risultati dello studio prospettico, randomizzato, in aperto, multicentrico in corso.	Report ad interim: da presentare annualmente Rapporto finale dello studio: 1° marzo 2021

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