

UPC/AR/AA/RGN

2024



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 31 gennaio 2024 che riporta la sintesi delle decisioni dell’Unione europea relative all’autorizzazione all’immissione in commercio di medicinali dal 1° dicembre 2023 al 31 dicembre 2023 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 22, 23 e 24 aprile 2024;

Considerata la richiesta della ditta titolare del 21 dicembre 2023 di emissione di un unico provvedimento di classificazione e prezzo al quale ha seguito in data 04.09.2024 la richiesta di classificazione C(nn) nelle more della conclusione del procedimento di rimborsabilità e prezzo;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 12/07/2024 (Prot.n. 0091100/P-12/07/2024-AIFA_UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale LOARGYS (*Pegzilarginasi*);

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:

- LOARGYS

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.

Farmaco di nuova registrazione

LOARGYS

Codice ATC - Principio Attivo: A16AB24 Pegzilarginasi

Titolare: IMMEDICA PHARMA AB

Cod. Procedura EMEA/H/C/005484/0000

GUUE 31/01/2024



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

Loargys è indicato per il trattamento del deficit di arginasi 1 (ARG1-D), noto anche come iperargininemia, in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nella gestione di pazienti affetti da malattie metaboliche ereditarie.

Loargys è indicato per l'infusione endovenosa o l'iniezione sottocutanea e deve essere somministrato da un operatore sanitario.

Se del caso, la somministrazione sottocutanea a domicilio da parte del paziente o di chi lo assiste può essere presa in considerazione dopo almeno 8 settimane di trattamento, dopo che il rischio di reazioni di ipersensibilità è stato valutato come basso ed è stata stabilita una dose di mantenimento stabile (vedere paragrafo 4.4). Prima dell'autosomministrazione, il paziente o chi lo assiste deve aver ricevuto adeguate istruzioni.

Il flaconcino di Loargys è monouso.

Determinare la dose totale e il volume di Loargys da somministrare (e il numero di flaconcini necessari) in base al peso (kg) e al livello di dose (mg/kg) del paziente.

- Calcolare la dose totale sulla base del livello di dose desiderato in mg/kg e del peso del paziente arrotondato a un numero intero.

Dose totale (mg) = peso del paziente (kg) x livello di dose (mg/kg)

- Calcolare il volume di soluzione da somministrare in base alla dose totale e alla concentrazione di soluzione calcolate. Arrotondare il volume calcolato allo 0,1 ml più vicino.

Volume di Loargys (ml) = Dose totale (mg) / Concentrazione della soluzione (5 mg/ml)

- Calcolare il numero di flaconcini necessari in base al volume calcolato di Loargys. Un flaconcino di Loargys contiene 0,4 ml o 1 ml di soluzione.

Per somministrazione endovenosa

- Per l'infusione endovenosa, Loargys deve essere diluito e infuso nell'arco di almeno 30 minuti.
- Per le istruzioni sulla preparazione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Per somministrazione sottocutanea

- Per le istruzioni sulla preparazione e la somministrazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/23/1774/001 AIC:050980010 /E In base 32: 1JMT5B
 5 mg / mL - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o sottocutaneo -
 Flaconcino (in vetro) 0,4 mL - 1 flaconcino

EU/1/23/1774/002 AIC:050980022 /E In base 32: 1JMT5Q
 5 mg / mL - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o sottocutaneo -
 Flaconcino (in vetro) 1 mL - 1 flaconcino

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**

Prima dell'immissione in commercio di Loargys in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma di informazione, tra cui i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del suddetto programma, con l'autorità nazionale competente.

Il programma di informazione mira a fornire a coloro che non sono operatori sanitari (pazienti e prestatori di assistenza) istruzioni in merito a tecniche di somministrazione adeguate ad affrontare il rischio potenziale di errori terapeutici e a ridurre al minimo il rischio potenziale di reazione grave di ipersensibilità

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che, in ciascuno Stato membro in cui Loargys è commercializzato, tutti i pazienti o prestatori di assistenza che dovrebbero somministrare Loargys come iniezione sottocutanea nel contesto domestico ricevano il seguente materiale informativo:

- Guida all'iniezione per pazienti e prestatori di assistenza

Tale materiale informativo, destinato ai pazienti e ai prestatori di assistenza, deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- istruzioni sull'importanza di una corretta manipolazione, preparazione e somministrazione di Loargys per ridurre il rischio di errori terapeutici;
- una descrizione dettagliata di come preparare e somministrare Loargys;
- una descrizione dei segni e dei sintomi delle reazioni di ipersensibilità gravi;
- una descrizione dell'azione raccomandata in caso di comparsa di segni e sintomi di ipersensibilità;
- informazioni sull'importanza della segnalazione degli effetti indesiderati, tra cui ipersensibilità ed errori terapeutici.

Obbligo specifico di completare le attività post-autorizzative per l'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento (CE) n. 726/2004, 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): al fine di raccogliere informazioni sull'efficacia a lungo termine/sugli esiti clinici nei pazienti con carenza di arginasi 1 (ARG1-D) trattati con pegzilarginasi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio sui pazienti, sulla base dei dati provenienti da un registro, e presentarne i risultati.	Annualmente (con rivalutazione annuale)
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza a lungo termine di pegzilarginasi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio su pazienti con carenza di arginasi 1 (ARG1-D) sulla base dei dati provenienti da un registro.	Annualmente (con rivalutazione annuale)
Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di pegzilarginasi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio CAEB1102-300A, uno studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo sull'efficacia e la sicurezza di pegzilarginasi in adulti, adolescenti e bambini affetti da carenza di arginasi 1 (ARG1-D).	31 marzo 2024
Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di pegzilarginasi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio CAEB1102-102A, uno studio di estensione in aperto per valutare la sicurezza a lungo termine, la tollerabilità e l'efficacia di pegzilarginasi in adulti, adolescenti e bambini con carenza di arginasi 1 (ARG1-D).	31 marzo 2024
Al fine di garantire un adeguato monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di pegzilarginasi nel trattamento della carenza di arginasi 1 (ARG1-D) negli adulti, negli adolescenti e nei bambini, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire aggiornamenti annuali su eventuali nuove informazioni riguardanti la sicurezza e l'efficacia di tale sostanza.	Annualmente (con rivalutazione annuale)

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: centri di riferimento indicati dalle Regioni per la cura delle malattie rare (RNRL).