



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

**CLASSIFICAZIONE AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 LEGGE 8 NOVEMBRE 2012 N. 189 DI
MEDICINALI PER USO UMANO - APPROVATI CON PROCEDURA CENTRALIZZATA**

IL DIRETTORE GENERALE

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

Visto l'art. 48 del D.L. 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, 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;

Visto il decreto del Ministro della Salute 8 novembre 2011, registrato all'Ufficio Centrale del Bilancio al Registro "Visti Semplici", Foglio n. 1282 del 14 novembre 2011, con cui è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco il Prof. Luca Pani, con decorrenza 16 novembre 2011;

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 (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) No 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del Regolamento (CEE) No. 1768/92, della Direttiva 2001/20/CE e del Regolamento (CE) No. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale delle 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 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 Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 26 agosto 2016 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 luglio al 31 luglio 2016;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio Assessment Europeo, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AIFA in data 12 - 14 settembre 2016;

DETERMINA

Le confezioni dei seguenti medicinali per uso umano di nuova autorizzazione, generici/equivalenti/biosimilari corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- NIVESTIM

descritte in dettaglio nell'Allegato, che fa 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.

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 - Ufficio attività di HTA nel settore farmaceutico - il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Il titolare dell'AIC del farmaco generico e' esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del D.L n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione 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 D.L. 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, 22/9/2016

Il Direttore Generale

(Luca Pani)

Allegato alla Determina AIFA Numero 1290 /2016 del 22/9/2016

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.

Generico / Equivalente/Biosimilare di nuova registrazione

NIVESTIM

Codice ATC - Principio Attivo:L03AA02 - filgrastim

Titolare: HOSPIRA UK LTD

GUUE 26/08/2016

Indicazioni terapeutiche

Filgrastim è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati ad alto rischio di neutropenia grave prolungata.

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini sottoposti a chemioterapia citotossica.

Filgrastim è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).

Nei pazienti, bambini o adulti con grave neutropenia congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9 /l$, e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine di filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni.

Filgrastim è indicato nel trattamento della neutropenia persistente (ANC inferiore o eguale a $1,0 \times 10^9 /l$) nei pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni terapeutiche siano inadeguate.

Modo di somministrazione

La terapia con filgrastim deve essere effettuata unicamente in collaborazione con un centro oncologico con esperienza nel trattamento con G-CSF e in campo ematologico, e che disponga delle attrezzature diagnostiche necessarie. Le procedure di mobilitazione e di aferesi devono essere effettuate in collaborazione con un centro di oncologia-ematologia con esperienza accettabile nel campo e presso il quale possa essere correttamente effettuato il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche.

Chemioterapia citotossica standard

Filgrastim può essere somministrato per iniezione sottocutanea giornaliera oppure per infusione endovenosa giornaliera diluito in soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%) in 30 minuti (vedere

paragrafo 6.6 sulle istruzioni per la diluizione). Nella maggior parte dei casi, è preferibile la via sottocutanea. Esistono evidenze ottenute da uno studio con somministrazione di dose singola che l'uso endovenoso possa ridurre la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di tale dato per la somministrazione di dosi multiple non è chiara. La scelta della via di somministrazione deve essere basata sulle condizioni cliniche del singolo paziente. Negli studi clinici randomizzati, sono state utilizzate dosi di 230 microgrammi/m² /die (da 4,0 a 8,4 microgrammi/kg/die) per via sottocutanea.

Pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo

Filgrastim è somministrato per infusione endovenosa della durata di 30 minuti oppure per infusione endovenosa o per infusione sottocutanea continua di 24 ore. Filgrastim deve essere diluito in 20 ml di una soluzione per infusione glucosata 50 mg/ml (5%) (vedere paragrafo 6.6).

Mobilizzazione delle PBPC

Per la mobilizzazione delle cellule progenitrici ematiche periferiche (PBPC) in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablattiva seguita da trapianto autologo di cellule progenitrici ematiche periferiche la dose raccomandata di filgrastim per infusione sottocutanea continua può essere somministrata in 24 ore oppure per iniezione sottocutanea singola giornaliera per 5 - 7 giorni consecutivi. Per l'infusione filgrastim deve essere diluito in 20 ml di una soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%) iniettabile (vedere paragrafo 6.6).

Infezione NCG/HIV Iniezione sottocutanea.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima dell'uso vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/10/631/010 AIC: 040158103/E In base 32: 169JWR
12 MU (120 MCG/0,2 ML) - SOLUZIONE INIETTABILE/INFUSIONE - USO SOTTOCUTANEO O ENDOVENOSO - SIRINGA (VETRO) PRE-RIEMPITA - 0,2 ML - 8 SIRINGHE PRE-RIEMPITE

EU/1/10/631/011 AIC: 040158115/E In base 32: 169JX3
30 MU (300 MCG/0,5 ML) - SOLUZIONE INIETTABILE/INFUSIONE - USO SOTTOCUTANEO O ENDOVENOSO - SIRINGA (VETRO) PRE-RIEMPITA - 0,5 ML - 8 SIRINGHE PRE-RIEMPITE

EU/1/10/631/012 AIC: 040158127/E In base 32: 169JXH
48 MU (480 MCG/0,5 ML) - SOLUZIONE INIETTABILE/INFUSIONE - USO SOTTOCUTANEO O ENDOVENOSO - SIRINGA (VETRO) PRE-RIEMPITA - 0,5 ML - 8 SIRINGHE PRE-RIEMPITE

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

- **Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (Periodic Safety Update Reports)**

 Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

- **Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato annualmente fino al rinnovo.

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

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Regime di prescrizione: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – oncologo, ematologo (RRL).