



**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 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 del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011 n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

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 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 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 ;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistritto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate, è stata delegata dal Direttore Generale Dott. Luca Li Bassi all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto legge n. 158 del 13 settembre 2012 convertito nella legge n. 189 dell' 8 novembre 2012;

Vista la nota del Ministero della Salute n. 37685-P del 6 dicembre 2019, con cui si rappresenta che la scadenza al 9 dicembre 2019 dell'incarico di Direttore Generale conferito al Dott. Luca Li Bassi con decreto del Ministro della Salute del 27 settembre 2018;

Visto il decreto del Ministro della Salute dell'11 dicembre 2019, con cui il Dott. Renato Massimi è stato nominato sostituto del Direttore Generale dell'AIFA nelle more dell'espletamento della procedura di nomina del nuovo Direttore Generale dell'AIFA;

Vista la determina direttoriale n. DG/1849/2019 del 12 dicembre 2019 con la quale sono stati confermati tutti i provvedimenti di delega tra cui la sopracitata determinazione n. 2037 del 19 dicembre 2018, conferita alla dott.ssa Giuseppa Pistritto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 31 gennaio 2020 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 dicembre al 30 dicembre 2020 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Vista la lettera del Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 20/02/2020 (protocollo MGR/20363/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale RINVOQ (upadacitinib);

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 11 - 14 febbraio 2020;

DETERMINA

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

- RINVOQ

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 - 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 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, 28 /02/2020

Il Dirigente

(Dott.ssa Giuseppa Pistrutto)



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.

Farmaco di nuova registrazione

RINVOQ

Codice ATC - Principio Attivo: L04AA44 Upadacitinib

Titolare: ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG

Cod. Procedura EMEA/H/C/004760/0000

GUUE 31/01/2020



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

RINVOQ è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). RINVOQ può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.

Modo di somministrazione

Il trattamento con upadacitinib deve essere iniziato e monitorato da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide.

RINVOQ deve essere assunto per via orale una volta al giorno con o senza cibo e può essere assunto in qualsiasi momento della giornata. Le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere divise, frantumate o masticate.

Confezioni autorizzate:

EU/1/19/1404/001 AIC: 048399012 /E In base 32:1G50P4
15 MG - COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO - USO ORALE - BLISTER (PVC/PE/PCTFE/ALU) - 28 COMPRESSE

EU/1/19/1404/002 AIC: 048399024 /E In base 32:1G50PJ
15 MG - COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 30 COMPRESSE

EU/1/19/1404/003 AIC: 048399036 /E In base 32:1G50PW
15 MG - COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO - USO ORALE - BLISTER (PVC/PE/PCTFE/ALU) - 84 (3X28) COMPRESSE

EU/1/19/1404/004 AIC: 048399048 /E In base 32:1G50Q8
15 MG - COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO - USO ORALE - FLACONE (HPDE) - 90 (3X30)
COMPRESSE

EU/1/19/1404/005 AIC: 048399051 /E In base 32:1G50QC
15 MG - COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO - USO ORALE - BLISTER (PVC/PE/PCTFE/ALU) - 98
(2X49) COMPRESSE

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 di RINVOQ in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto ed il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

L'obiettivo del programma è quello di aumentare la consapevolezza di medici e pazienti sui rischi di infezioni gravi ed opportunistiche inclusi tubercolosi, herpes zoster, malformazione fetale (rischio per la gravidanza), MACE e eventi tromboembolici (TEV) e su come gestirli.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che in ogni Stato Membro in cui è commercializzato RINVOQ, tutti gli operatori sanitari ed i pazienti/coloro che si prendono cura dei pazienti che potrebbero prescrivere, dispensare o usare RINVOQ abbiano accesso a/ricevano il seguente pacchetto educativo:

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- La Guida per gli operatori sanitari
- Scheda di Allerta per il Paziente (SAP)

La Guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Testo introduttivo generale che indica che l'opuscolo per gli operatori sanitari contiene informazioni importanti per supportare la discussione con i pazienti quando si prescrive upadacitinib.
- L'opuscolo deve fornire, inoltre, informazioni sulle misure che possono essere adottate per ridurre il rischio del paziente su aspetti chiave della sicurezza di upadacitinib.
- Testo per gli operatori sanitari per informare i pazienti sulla importanza della SAP
- *Rischio di infezioni gravi ed opportunistiche tra cui la tubercolosi*
 - o Testo sul rischio di infezioni durante il trattamento con upadacitinib
 - o Dettagli su come ridurre il rischio di infezione con specifiche misure cliniche (quali parametri di laboratorio devono essere presi in considerazione prima di iniziare upadacitinib, screening per la tubercolosi, immunizzazione dei pazienti in accordo alle linee guida locali ed interruzione di upadacitinib se si sviluppa un'infezione)
 - o Testo sull'evitare i vaccini vivi (ad es. Zostavax) prima e durante il trattamento con upadacitinib
 - o Dettagli per avvisare i pazienti sui segni/sintomi di un'infezione e renderli consapevoli, in modo che possano consultare rapidamente un medico.
- *Rischio di herpes zoster*
 - o Testo sul rischio di herpes zoster durante il trattamento di upadacitinib
 - o Dettagli per avvisare i pazienti sui segni/sintomi di un'infezione e renderli consapevoli, in modo che possano consultare rapidamente un medico.
- *Rischio di malformazione fetale*
 - o Testo sulla teratogenicità di upadacitinib negli animali
 - o Dettagli su come ridurre il rischio di esposizione durante la gravidanza per le donne potenzialmente fertili sulla base di quanto riportato di seguito: upadacitinib è controindicato durante la gravidanza, le donne potenzialmente fertili devono essere avvisate del fatto che devono utilizzare misure contraccettive efficaci sia durante il trattamento che nelle 4 settimane successive all'ultima dose di upadacitinib, e avvisare le pazienti di informare immediatamente il medico se pensano di essere incinte o se la gravidanza è confermata.
- *Rischio di MACE*
 - o Testo sul maggior rischio di MACE nei pazienti con artrite reumatoide (AR) e sulla necessità di considerare i fattori di rischio cardiovascolari (CV) tipici (ad es. ipertensione, iperlipidemia) quando si trattano pazienti con AR
 - o Testo sul rischio di MACE durante il trattamento con upadacitinib
 - o Testo sul rischio di iperlipidemia durante la terapia con upadacitinib
 - o Dettagli sul monitoraggio dei livelli di lipidi e sulla gestione di livelli elevati di lipidi in accordo alle linee guida cliniche
- *Rischio di eventi tromboembolici (TEV)*
 - o Esempi di fattori di rischio che potrebbero aumentare il rischio di TEV in un paziente e per il quale è necessaria cautela quando si usa upadacitinib.
 - o Testo sul rischio di TEV durante il trattamento di upadacitinib
 - o Testo sulla necessità di interrompere upadacitinib, di effettuare una valutazione e di attuare un trattamento appropriato per TEV se si sviluppano caratteristiche cliniche di trombosi venosa profonda o embolia polmonare
- Istruzioni su come accedere alle informazioni digitali per gli operatori sanitari
- Istruzioni su dove segnalare gli eventi avversi

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- Foglio Illustrativo per il paziente
- Una Scheda di Allerta per il Paziente

• **La Scheda di Allerta per il Paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- o Dati di contatto del medico prescrittore di upadacitinib
- o Testo che indica che il paziente deve portare con sé la SAP in qualsiasi momento e deve mostrarla agli operatori sanitari coinvolti nelle sue cure (ovvero, prescrittori non di upadacitinib, operatori sanitari di pronto soccorso, ecc.)
- o Descrizione dei segni/sintomi delle infezioni di cui il paziente deve essere a conoscenza, in modo che possa chiedere consiglio al proprio operatore sanitario:
 - Testo per informare i pazienti e gli operatori sanitari sul rischio di vaccini vivi se somministrati durante la terapia con upadacitinib
- o Descrizione dei rischi specifici per informare il paziente e gli operatori sanitari coinvolti nelle sue cure, tra cui:
 - Aumento dei lipidi plasmatici e necessità di monitoraggio e trattamento ipolipemizzante
 - Un promemoria sull'uso della contraccezione, che indica che upadacitinib è controindicato durante la gravidanza e di informare i propri operatori sanitari in caso di gravidanza durante l'assunzione di upadacitinib
- o Descrizione dei segni/sintomi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare di cui il paziente deve essere a conoscenza per poter consultare un operatore sanitario.

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: reumatologo, internista (RNRL).