



**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 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 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 Pistrutto;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistrutto, 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 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 Pistrutto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate;

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 determinazione 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 Pistrutto con la suddetta determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

Vista la lettera del Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 20/02/2020 (protocollo MGR/20506/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale XELJANZ (tofacitinib);

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 28 febbraio 2020 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 gennaio al 31 gennaio 2020 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

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 – 13 marzo 2020 ;

DETERMINA

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

- XELJANZ

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, 25/03/2020

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.

Nuove confezioni

XELJANZ

Codice ATC - Principio Attivo: L04AA29 - Tofacitinib

Titolare: PFIZER EUROPE MA EEIG

Cod. Procedura EMEA/H/C/004214/X/0012

GUUE 28/02/2020



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

Tofacitinib in associazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia. Tofacitinib può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Modo di somministrazione

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

Uso orale.

Tofacitinib viene somministrato per via orale con o senza cibo.

Tofacitinib 11 mg compressa a rilascio prolungato deve essere assunta intera per assicurarsi che venga assunta la dose completa. Non deve essere frantumata, spaccata o masticata.

Confezioni autorizzate:

EU/1/17/1178/010 AIC:045320114 /E In base 32: 1C71XL
11 MG - COMPRESSA RILASCIO PROLUNGATO - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 30

COMPRESSE

EU/1/17/1178/011 AIC:045320126 /E In base 32: 1C71XY
11 MG - COMPRESSA RILASCIO PROLUNGATO - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 90
COMPRESSE

EU/1/17/1178/012 AIC:045320138 /E In base 32: 1C71YB
11 MG - COMPRESSA RILASCIO PROLUNGATO - USO ORALE - BLISTER (ALU/PVC/ALU) - 28
COMPRESSE

EU/1/17/1178/013 AIC:045320140 /E In base 32: 1C71YD
11 MG - COMPRESSA RILASCIO PROLUNGATO - USO ORALE - BLISTER (ALU/PVC/ALU) - 91
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.

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'effettiva commercializzazione di XELJANZ in ogni Stato Membro, il MAH concorda con l'autorità nazionale competente il contenuto e la forma del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni Stato Membro in cui è commercializzato XELJANZ, a tutti gli operatori sanitari che intendono prescrivere XELJANZ sia stato fornito del materiale educativo.

L'obiettivo principale del programma è di aumentare la consapevolezza dei rischi del medicinale, in particolare per quanto riguarda infezioni gravi, tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda [TVP] ed embolia polmonare [EP]), herpes zoster, tubercolosi

(TB) e altre infezioni opportunistiche, tumore maligno, perforazioni gastrointestinali, malattia polmonare interstiziale e alterazioni degli esami di laboratorio.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro in cui è commercializzato XELJANZ, tutti gli operatori sanitari e pazienti/caregivers che potranno prescrivere o utilizzare XELJANZ abbiano accesso/siano forniti del materiale educativo seguente:

- Materiale educativo per i medici
- Kit informativo per il paziente

Il materiale educativo per i medici deve contenere:

- o Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- o Guida per gli operatori sanitari
- o Checklist del medico prescrittore
- o Scheda d'allerta per il paziente
- o Un riferimento al sito web con il materiale educativo e la Scheda d'allerta per il paziente

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

- o Informazioni relative alle questioni di sicurezza generalmente contenute nelle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio (aRMM) (per es. la severità, la gravità, la frequenza, il tempo di comparsa dell'effetto, la reversibilità dell'evento avverso, ove applicabile)
- o Dettagli sulla popolazione a più alto rischio di esposizione per i problemi di sicurezza descritti nelle aRMM (per es. controindicazioni, fattori di rischio, aumento del rischio di interazioni con determinati medicinali)
 - o L'elemento chiave precedente deve essere aggiornato con dettagli sul rischio di TEV, inclusi i fattori di rischio di TEV, nonché con dettagli sul rischio di infezioni gravi in pazienti di età >65 anni.
- o Dettagli su come minimizzare i problemi di sicurezza descritti nelle a RMM attraverso un monitoraggio e una gestione adeguati (per es. cosa fare, cosa non fare, i soggetti più probabilmente interessati secondo le diverse possibilità, quando limitare o interrompere la prescrizione/assunzione, come somministrare il medicinale, quando aumentare/diminuire il dosaggio in base ai valori di laboratorio, segni e sintomi)
 - o L'elemento chiave precedente deve essere aggiornato con dettagli su come minimizzare il rischio di TEV nella pratica clinica, ovvero indicando che tofacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con noti fattori di rischio di TEV e che una dose di 10 mg due volte al giorno non è raccomandata per il trattamento di mantenimento in pazienti affetti da CU con noti fattori di rischio di TEV, a meno che non esista alcun trattamento alternativo adeguato. Inoltre, dovrebbero essere forniti dettagli su come minimizzare il rischio di infezioni gravi in pazienti di età >65 anni.
- o Messaggio chiave da trasmettere nella comunicazione ai pazienti
- o Istruzioni su come gestire i possibili eventi avversi
- o Informazioni relative ai registri BSRBR, ARTIS e BIODABASER nell'AR e ai registri in CU e l'importanza di contribuire ai registri stessi

La lista per i medici prescrittori deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- o Elenco degli esami da effettuare durante lo screening iniziale e il mantenimento del

paziente

o Il ciclo di vaccinazione da completare prima del trattamento

o Un riferimento specifico al fatto che il paziente è stato informato e comprende che tofacitinib è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento e che le donne in età fertile devono utilizzare un metodo anticoncezionale efficace durante il trattamento con tofacitinib e per almeno 4 settimane dopo l'ultima dose

o Il rapporto rischi/benefici di tofacitinib deve essere discusso con il paziente e ai pazienti deve essere consegnata e illustrata la Scheda d'allerta

o Comorbidità rilevanti per le quali si consiglia cautela nella somministrazione di XELJANZ e condizioni per cui XELJANZ non deve essere somministrato

o Elenco dei medicinali concomitanti che non sono compatibili con il trattamento con XELJANZ

o Necessità di discutere con i pazienti dei rischi associati all'uso di XELJANZ, in particolare per quanto riguarda infezioni, tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda [TVP] ed embolia polmonare [EP]), herpes zoster, tubercolosi (TB) e altre infezioni opportunistiche, tumore maligno, perforazioni gastrointestinali, malattia polmonare interstiziale e alterazioni degli esami di laboratorio

o Necessità di monitorare eventuali segni e sintomi e alterazioni degli esami di laboratorio, per l'identificazione precoce dei rischi sopra menzionati

• **La Scheda d'allerta per il paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:

o Un messaggio di avvertimento riguarda il fatto che il paziente è in trattamento con XELJANZ, per gli operatori sanitari che possono trovarsi a trattare il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza

o Che il trattamento con XELJANZ può aumentare il rischio di infezioni e di tumore cutaneo non-melanoma

o Che i pazienti devono informare gli operatori sanitari se hanno in programma di sottoporsi a una qualsiasi vaccinazione o di intraprendere una gravidanza

o Segni o sintomi per i seguenti problemi di sicurezza e/o quando portarli all'attenzione di un operatore sanitario: infezioni, tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda [TVP] ed embolia polmonare [EP]), riattivazione di herpes zoster, tumore cutaneo non melanoma, aumento delle transaminasi per danno epatico farmaco-indotto, perforazioni gastrointestinali, malattia polmonare interstiziale, aumento dell'immunosoppressione quando usato in associazione con farmaci biologici e immunosoppressori, compresi agenti che riducono i linfociti B, rischio maggiore di reazioni avverse quando XELJANZ è somministrato in associazione a MTX, aumento dell'esposizione a XELJANZ quando co-somministrato con inibitori di CYP3A4 e CYP2C19, effetti sulla gravidanza e sul feto, utilizzo durante l'allattamento al seno, effetti sull'efficacia delle vaccinazioni e utilizzo di vaccini vivi/attenuati

o Contatti del medico prescrittore

• **La banca dati sul sito web** deve contenere:

o Il materiale educativo in formato digitale

o La scheda d'allerta per il paziente in formato digitale

• **Il kit informativo per il paziente** deve contenere:

o Il foglio illustrativo per il paziente

o La scheda d'allerta per il paziente

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).