



**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 al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 29 maggio 2020 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 aprile al 30 aprile 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 9 – 12 giugno 2020 ;

DETERMINA

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

- RUXIENCE

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.

Il titolare dell'AIC del farmaco generico/equivalente/biosimilare è 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, 08/07/2020

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.

Biosimilare di nuova registrazione

RUXIENCE

Codice ATC - Principio Attivo: L01XC02 - Rituximab

Titolare: PFIZER EUROPE MA EEIG

Cod. Procedura EMEA/H/C/004696/0000

GUUE 29/05/2020



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

Ruxience è indicato negli adulti per le seguenti indicazioni:

Linfoma non-Hodgkin (LNH)

Ruxience è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare con stadio III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia.

La terapia di mantenimento con Ruxience è indicata per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare che rispondono a terapia di induzione.

Ruxience in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare con stadio III-IV che sono chemioresistenti o sono in seconda o successiva recidiva dopo chemioterapia.

Ruxience è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B CD20 positivo, in associazione a chemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone).

Leucemia linfatica cronica (LLC)

Ruxience in associazione a chemioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) precedentemente non trattata e recidivata/refrattaria. Sono disponibili solo dati limitati sull'efficacia e la sicurezza per pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali, incluso rituximab, o per pazienti refrattari a un trattamento precedente con rituximab più chemioterapia.

Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni.

Artrite reumatoide

Ruxience in associazione a metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Ruxience ha mostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X e di migliorare le funzioni fisiche, quando somministrato in associazione a metotrexato.

Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

Ruxience in associazione con glucocorticoidi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con granulomatosi con poliangite (di Wegener) (GPA) e poliangite microscopica (MPA) attiva di grado severo.

Pemfigo volgare

Ruxience è indicato per il trattamento di pazienti affetti da pemfigo volgare (PV) da moderato a grave.

Modo di somministrazione

Ruxience deve essere somministrato sotto lo stretto controllo di un operatore sanitario esperto e in un ambiente con immediata disponibilità di apparecchiature per la rianimazione (vedere paragrafo 4.4).

Premedicazione e trattamento profilattico

La premedicazione con un farmaco antipiretico ed un antistaminico, ad esempio paracetamolo e difenidramina, deve sempre essere assunta prima di ogni somministrazione di Ruxience.

In pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin e leucemia linfatica cronica (LLC), la premedicazione con glucocorticoidi deve essere presa in considerazione se Ruxience non è somministrato in associazione con chemioterapia contenente glucocorticoidi.

Per i pazienti con LLC si raccomanda la profilassi con adeguata idratazione e somministrazione di uricostatici iniziando 48 ore prima dell'inizio della terapia per ridurre il rischio di sindrome da lisi tumorale. Per i pazienti con LLC la cui conta dei linfociti è $> 25 \times 10^9/L$ si raccomanda di somministrare prednisone/prednisolone 100 mg per via endovenosa immediatamente prima dell'infusione di Ruxience per diminuire la percentuale e la gravità delle reazioni acute da infusione e/o la sindrome da rilascio di citochine.

In pazienti affetti da artrite reumatoide, granulomatosi con poliangite (di Wegener) o poliangite microscopica in remissione patologica o pemfigo volgare, la premedicazione con 100 mg di metilprednisolone per via endovenosa deve essere completata 30 minuti prima dell'infusione di Ruxience, al fine di ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni correlate all'infusione (IRR).

In pazienti affetti da granulomatosi con poliangite (di Wegener) o poliangite microscopica è raccomandata la somministrazione di metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 1000 mg/die da 1 a 3 giorni prima della prima infusione di Ruxience (l'ultima dose di metilprednisolone può essere somministrata nello stesso giorno della prima infusione di Ruxience). Questa deve essere seguita da prednisone per via orale alla dose di 1 mg/kg/die (non si devono superare gli 80 mg/die e la riduzione a scalare della dose deve avvenire quanto più rapidamente possibile secondo la condizione clinica) durante e dopo la fase di induzione di 4 settimane del trattamento con Ruxience.

Per i pazienti affetti da GPA/MPA o PV, durante e successivamente al trattamento con Ruxience, si raccomanda la profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP), come appropriato in accordo alle linee guida locali sulla pratica clinica.

Confezioni autorizzate:

EU/1/20/1431/001 AIC:048720015 /E In base 32: 1GGU4H
100 MG - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO -
FLACONCINO (VETRO) 10 ML (10 MG/ML) - 1 FLACONCINO

EU/1/20/1431/002 AIC:048720027 /E In base 32: 1GGU4V
500 MG - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO -
FLACONCINO (VETRO) 50 ML (10 MG/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 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**

Indicazioni non oncologiche:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che a tutti i medici che possono prescrivere Ruxience sia fornito quanto segue:

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Opuscolo informativo per il medico

Opuscolo con le istruzioni per il paziente

Scheda di allerta per il paziente.

L'opuscolo informativo per il medico su Ruxience deve contenere i seguenti elementi chiave:

- La necessità di uno stretto controllo durante la somministrazione in un ambiente in cui le apparecchiature per la rianimazione siano immediatamente disponibili
- La necessità di effettuare una valutazione, prima del trattamento con Ruxience, per le infezioni, per l'immunosoppressione, per il trattamento attuale o precedente che agisce sul sistema immunitario e la storia recente di vaccinazione, o le vaccinazioni previste;
- La necessità di monitorare i pazienti per le infezioni, in particolare la PML, durante e dopo il trattamento con Ruxience;
- Informazioni dettagliate sul rischio di PML, la necessità di una diagnosi tempestiva di PML e di misure appropriate per diagnosticare la PML;
- La necessità di informare i pazienti sul rischio di infezioni e PML, inclusi i sintomi di cui devono essere a conoscenza e la necessità di contattare immediatamente il medico se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi;
- La necessità di fornire ai pazienti la Scheda di allerta per il paziente ad ogni infusione.

L'opuscolo con le istruzioni per il paziente su Ruxience deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni dettagliate sul rischio di infezioni e PML;
- Informazioni sui segni e sintomi di infezioni, in particolare PML, e la necessità di contattare

immediatamente il medico se si manifesta uno qualsiasi di questi segni e sintomi;

- L'importanza di condividere queste informazioni con il proprio partner o con chi si prende cura del paziente;
- Informazioni sulla Scheda di allerta per il paziente.

La Scheda di allerta per il paziente per Ruxience il cui uso è associato alle indicazioni nononcologiche deve contenere i seguenti elementi chiave:

- La necessità di portare con sé la Scheda in ogni momento e di mostrarla a tutti gli operatori sanitari che trattano la patologia;
- L'avvertenza al rischio di infezioni e PML, inclusi i sintomi;
- La necessità per i pazienti di contattare l'operatore sanitario se si manifestano sintomi.

Indicazioni oncologiche:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che a tutti i medici che possono prescrivere Ruxience sia fornito quanto segue:

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
Opuscolo informativo per il medico

L'opuscolo informativo per il medico su Ruxience deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni relative al fatto che il medicinale deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa, al fine di evitare errori nella via di somministrazione.

L'opuscolo informativo per il medico, l'opuscolo con le istruzioni per il paziente e la Scheda di allerta per il paziente devono essere concordate con le Autorità nazionali competenti prima della distribuzione.

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