

**UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE****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**

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 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, così 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 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 del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Vista la determinazione del Direttore Generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla Dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio Procedure centralizzate, di durata triennale;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Vista la determinazione del Sostituto del Direttore Generale n. 54 del 17.2.2023 di conferma alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, (già conferita con Determinazione direttoriale n. 973 del 18 agosto 2021) ai sensi dell'art. 16, comma 1, lett. d) del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera e) del D.M. n. 245 del 20 settembre 2004, 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 per il periodo di durata dell'incarico conferitole;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021»;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 31 ottobre 2023 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° settembre 2023 al 30 settembre 2023 che riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

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 08 - 10 novembre 2023;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 30 ottobre 2023 (protocollo 00133247/P-30/10/2023-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale – LIFTULO (*Ritlecitinib*);

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:

- LIFTULO

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.

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 n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, 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 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118 è data informativa nel sito internet istituzionale dell'AIFA ed è 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 in Gazzetta Ufficiale.

Roma,04/12/2023

Il dirigente
(Dott. Adriana Ammassari)

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.

LITFULO**Codice ATC - Principio Attivo: L04AF08 Ritlecitinib****Titolare:** PFIZER EUROPE MA EEIG**Cod. Procedura** EMEA/H/C/006025/0000**GUUE** 31/10/2023

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

Litfulo è indicato per il trattamento dell'alopecia areata severa negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un operatore sanitario esperto nella diagnosi e nel trattamento dell'alopecia areata.

Uso orale.

Litfulo deve essere assunto una volta al giorno indipendentemente dai pasti.

Le capsule devono essere deglutite intere senza essere frantumate, divise o masticate, in quanto questi metodi di somministrazione non sono stati studiati nelle sperimentazioni cliniche.

Confezioni autorizzate:

EU/1/23/1755/001 AIC: 050899018 /E In base 32: 1JKB2B
50 mg - Capsula rigida - Uso orale - flacone (HDPE) - 28 capsule

EU/1/23/1755/002 AIC: 050899020 /E In base 32: 1JKB2D
50 mg - Capsula rigida - Uso orale - blister (alu/alu) - 30 capsule

EU/1/23/1755/003 AIC: 050899032 /E In base 32: 1JKB2S
50 mg - Capsula rigida - Uso orale - blister (alu/alu) - 90 capsule

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 del lancio di ritlecitinib in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di aumentare la consapevolezza sui problemi in materia di sicurezza del prodotto, in particolare per quanto riguarda le infezioni (incluso l'herpes zoster nonché le infezioni gravi e le infezioni opportunistiche), gli eventi tromboembolici tra cui la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare e la trombosi arteriosa, MACE, i tumori maligni, la neurotossicità e la tossicità embrio-fetale a seguito di esposizione in utero.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ciascuno Stato membro in cui ritlecitinib è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/i caregiver da parte dei quali è prevista la prescrizione, l'erogazione o l'utilizzo di ritlecitinib abbiano accesso a/ricevano il seguente pacchetto educativo:

Il materiale didattico per il medico contiene:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Foglio illustrativo
- Guida per operatori sanitari
- Scheda paziente (SP)

La guida per operatori sanitari contiene i seguenti elementi chiave:

- Indicazione per gli operatori sanitari di informare i pazienti dell'importanza della SP.
- *Potenziale rischio di infezioni (inclusi herpes zoster e infezioni gravi o infezioni opportunistiche)*
 - Indicazione che Litfulo non deve essere usato nei pazienti con un'infezione attiva e severa.
 - Indicazione relativa al rischio di infezioni nel corso del trattamento con Litfulo.
 - Raccomandazione di considerare i fattori di rischio per le infezioni quando si prescrive ritlecitinib, inclusi l'età avanzata e il diabete.
 - Dettagli in merito alle modalità per ridurre il rischio di infezione con misure cliniche specifiche, ovvero a quali parametri di laboratorio fare riferimento prima di iniziare il trattamento con Litfulo, screening per la tubercolosi e per l'epatite virale nonché interruzione temporanea del trattamento con Litfulo in caso di infezione non rispondente alla terapia appropriata fino a quando l'infezione non è sotto controllo.
 - Indicazione di evitare l'uso di vaccini vivi attenuati durante o immediatamente prima del trattamento ed esempi di tali vaccini.
- *Potenziale rischio di eventi tromboembolici tra cui trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi arteriosa*
 - Indicazione relativa agli eventi di tromboembolismo venoso e arterioso, inclusi MACE, osservati negli studi su Litfulo.
 - Dettagli in merito alle modalità per ridurre il rischio potenziale: Litfulo deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio noti per tromboembolismo. Nei pazienti con sospetto evento tromboembolico, si raccomanda la sospensione di Litfulo e un tempestivo riesame. È necessario prendere in considerazione rischi e benefici del trattamento con Litfulo prima che questo venga iniziato nei pazienti.
- *Rischio potenziale di tumori maligni*
 - Indicazione relativa ai tumori maligni, incluso il cancro della cute non melanomatoso, osservate negli studi con Litfulo.
 - Dettagli in merito alle modalità per ridurre il rischio potenziale con misure cliniche specifiche, ossia prendere in considerazione i rischi e i benefici del trattamento con Litfulo prima che questo venga iniziato nei pazienti con un tumore maligno noto o quando si considera di proseguire la terapia con Litfulo nei pazienti che sviluppano tumori maligni, raccomandazione di eseguire un esame periodico della cute per i pazienti a maggior rischio di sviluppare cancro della cute.
- *Rischio potenziale di neurotossicità*
 - Indicazione relativa alla distrofia assonale correlata a ritlecitinib osservata in studi di tossicità cronica nei cani Beagle a esposizioni sistemiche almeno 7,4 volte superiori all'esposizione prevista nei pazienti trattati con 50 mg al giorno. A un'esposizione sistemica 33 volte superiore all'esposizione prevista nei pazienti trattati con 50 mg al giorno, la distrofia assonale è stata associata a perdita dell'udito neurologica. Sebbene questi risultati si siano dimostrati invertiti dopo l'interruzione

della somministrazione di ritlecitinib nei cani, non può essere completamente escluso un rischio per i pazienti con un regime di dosaggio cronico. I dati clinici disponibili non hanno indicato un effetto sugli esiti neurologici o audiologici.

- Dettagli su come ridurre il rischio di neurotossicità: il trattamento con Litfulo deve essere sospeso nel caso in cui si verificano sintomi neurologici inspiegati.
- *Potenziale rischio di tossicità embriofetale a seguito di esposizione in utero*
 - Indicazione relativa alla mancata o ridotta disponibilità di dati sull'uso di Litfulo nelle donne in gravidanza.
 - Dettagli sulle modalità per ridurre il rischio di esposizione in gravidanza per le donne in età fertile sulla base di quanto segue: Litfulo è controindicato in gravidanza; le donne in età fertile devono essere informate della necessità di usare un metodo contraccettivo efficace sia durante il trattamento sia per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento con Litfulo. Inoltre, segnalare l'importanza di informare immediatamente il proprio medico in caso di gravidanza sospetta o confermata.

Il pacchetto informativo per il paziente contiene:

- Foglio illustrativo
- Scheda paziente

- **La scheda paziente** contiene le seguenti informazioni chiave:
 - Descrizione di Litfulo (ad es. cos'è e a cosa serve)
 - Recapiti del medico prescrittore di Litfulo.
 - Indicazione in merito al fatto che il paziente deve portare la SP sempre con sé e mostrarla agli operatori sanitari che lo assistono (ad es. medici non prescrittori di Litfulo, operatori sanitari del pronto soccorso, ecc.).
 - Descrizione dei segni/sintomi di infezioni di cui il paziente deve essere a conoscenza, in modo da potersi rivolgere all'operatore sanitario di riferimento:
 - Indicazione per informare i pazienti e i loro operatori sanitari sul rischio associato ai vaccini vivi quando somministrati immediatamente prima e durante la terapia con Litfulo ed esempi di tali vaccini.
 - Ricordare il rischio di tumore. Per quanto riguarda il cancro della pelle, informare il proprio medico se si nota qualsiasi nuova formazione sulla pelle.
 - Descrizione dei segni/sintomi di eventi tromboembolici tra cui coaguli di sangue nelle vene (trombosi venosa profonda), o nei polmoni (embolia polmonare) e coaguli di sangue nelle arterie (trombosi arteriosa), nel cuore (attacco di cuore), nel cervello (ictus) o nell'occhio (perdita della vista in un occhio) di cui il paziente deve essere a conoscenza, in modo da potersi rivolgere immediatamente a un operatore sanitario. o Indicazione in merito alla necessità di sospendere il trattamento con Litfulo nel caso in cui si verificano sintomi neurologici inspiegati.
 - Indicazione in merito alla mancata o ridotta disponibilità di dati sull'uso di Litfulo nelle donne in gravidanza.
 - Indicazione relativa alle modalità per ridurre il rischio di esposizione in gravidanza per le donne in età fertile sulla base di quanto segue:
 - Litfulo è controindicato in gravidanza; le donne in età fertile devono essere informate della necessità di usare un metodo contraccettivo efficace sia durante il trattamento sia per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento con Litfulo. Inoltre, segnalare l'importanza di informare immediatamente il proprio medico in caso di gravidanza sospetta o confermata.

- Ricordare di utilizzare la contraccezione, che Litfulo è controindicato durante la gravidanza e di informare il proprio medico in caso di gravidanza durante l'assunzione di Litfulo.

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 – dermatologo (RNRL).