

**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;

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 29 dicembre 2023 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° novembre 2023 al 30 novembre 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 gennaio 2024;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- XOLAIR

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, 22/01/2024

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.

Nuove confezioni

XOLAIR

Codice ATC - Principio Attivo: R03DX05 Omalizumab

Titolare: NOVARTIS EUROPHARM LIMITED

Cod. Procedura EMEA/H/C/000606/X/0115/G

GUUE 29/12/2023

Indicazioni terapeutiche

Conf. 018-023

Asma allergico

Xolair è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età compresa tra 6 e <12 anni.

Il trattamento con Xolair deve essere considerato solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE (immunoglobulina E) mediata (vedere paragrafo 4.2).

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni)

Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività in vitro sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno ridotta funzionalità polmonare ($FEV_1 < 80\%$) nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Bambini (da 6 a <12 anni di età)

Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Xolair è indicato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di

adulti (età pari o superiore a 18 anni) con CRSwNP severa per i quali la terapia con i corticosteroidi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia.

Conf. 012-017 e 024-029

Asma allergico

Xolair è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età compresa tra 6 e < 12 anni.

Il trattamento con Xolair deve essere considerato solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE (immunoglobulina E) mediata (vedere paragrafo 4.2).

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni)

Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno ridotta funzionalità polmonare ($FEV_1 < 80\%$) nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Bambini (da 6 a < 12 anni di età)

Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico severo persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche severe ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)

Xolair è indicato come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (età pari o superiore a 18 anni) con CRSwNP severa per i quali la terapia con i corticosteroidi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia.

Orticaria cronica spontanea (CSU)

Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea in pazienti adulti e adolescenti (età pari o superiore a 12 anni) con risposta inadeguata al trattamento con antistaminici H1.

Modo di somministrazione

Conf. 018-023

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento di asma persistente severo o rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP).

Solo per somministrazione sottocutanea. Omalizumab non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Xolair 300 mg siringa preriempita e tutti i dosaggi di Xolair penna preriempita non devono essere usati nei bambini di età < 12 anni. Xolair 75 mg siringa preriempita e Xolair 150 mg

siringa preriempita possono essere utilizzati nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con asma allergico.

Se per raggiungere la dose richiesta è necessaria più di una iniezione, le iniezioni devono essere ripartite attraverso due o più siti di iniezione (Tabella 1).

Se il medico lo ritiene appropriato, a partire dalla quarta somministrazione i pazienti senza storia nota di anafilassi possono procedere con l'auto-somministrazione di Xolair o ricevere l'iniezione da parte di una persona che si prende cura di loro (vedere paragrafo 4.4). Il paziente o chi si prende cura di lui deve essere stato istruito ad utilizzare la corretta tecnica di iniezione e a riconoscere i segni e i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi.

I pazienti o chi si prende cura di loro devono essere stati istruiti ad iniettare l'intero quantitativo di Xolair seguendo le istruzioni per l'uso fornite nel foglio illustrativo

Conf. 012-017 e 024-029

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento di asma persistente severo, rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP) o orticaria cronica spontanea.

Solo per somministrazione sottocutanea. Omalizumab non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Xolair 300 mg siringa preriempita e tutti i dosaggi di Xolair penna preriempita non devono essere usati nei bambini di età < 12 anni. Xolair 75 mg siringa preriempita e Xolair 150 mg siringa preriempita possono essere utilizzati nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con asma allergico.

Se per raggiungere la dose richiesta è necessaria più di una iniezione, le iniezioni devono essere ripartite attraverso due o più siti di iniezione (Tabella 1).

Se il medico lo ritiene appropriato, a partire dalla quarta somministrazione i pazienti senza storia nota di anafilassi possono procedere con l'auto-somministrazione di Xolair o ricevere l'iniezione da parte di una persona che si prende cura di loro (vedere paragrafo 4.4). Il paziente o chi si prende cura di lui deve essere stato istruito ad utilizzare la corretta tecnica di iniezione e a riconoscere i segni e i sintomi precoci delle reazioni allergiche gravi.

I pazienti o chi si prende cura di loro devono essere stati istruiti ad iniettare l'intero quantitativo di Xolair seguendo le istruzioni per l'uso fornite nel foglio illustrativo.

Confezioni autorizzate:

EU/1/05/319/012 AIC:036892127 /E In base 32: 135VGZ
300 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con ago presaldato calibro 27 2,0 ml (150 mg/ml) - 1 siringa preriempita

EU/1/05/319/013 AIC:036892139 /E In base 32: 135VHC
300 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con ago presaldato calibro 27 2,0 ml (150 mg/ml) - 3 (3 x 1) siringhe preriempite (confezione multipla)

EU/1/05/319/014 AIC: 036892141 /E In base 32: 135VHF
300 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con ago presaldato calibro 27 2,0 ml (150 mg/ml) - 6 (6 x1) siringhe preriempite (confezione multipla)

EU/1/05/319/015 AIC:036892154 /E In base 32: 135VHU

300 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) in penna preriempita 2,0 ml (150 mg/ml) - 1 penna preriempita
EU/1/05/319/016 AIC:036892166 /E In base 32: 135VJ6

300 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) in penna preriempita 2,0 ml (150 mg/ml) - 3 (3 x 1) penne preriempite (confezione multipla)
EU/1/05/319/017 AIC:036892178 /E In base 32: 135VJL

300 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) in penna preriempita 2,0 ml (150 mg/ml) - 6 (6 x 1) penne preriempite (confezione multipla)
EU/1/05/319/018 AIC:036892180 /E In base 32: 135VJN

75 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con ago presaldato calibro 27 0,5 ml (150 mg/ml) - 1 siringa preriempita
EU/1/05/319/019 AIC:036892192 /E In base 32: 135VK0

75 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con ago presaldato calibro 27 0,5 ml (150 mg/ml) - 3 (3 x 1) siringhe preriempite (confezione multipla)
EU/1/05/319/020 AIC:036892204 /E In base 32: 135VKD

75 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con ago presaldato calibro 27 0,5 ml (150 mg/ml) - 6 (6 x 1) siringhe preriempite (confezione multipla)
EU/1/05/319/021 AIC:036892216 /E In base 32: 135VKS

75 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) in penna preriempita 0,5 ml (150 mg/ml) - 1 penna preriempita
EU/1/05/319/022 AIC:036892228 /E In base 32: 135VL4

75 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) in penna preriempita 0,5 ml (150 mg/ml) - 3 (3 x 1) penne preriempite (confezione multipla)
EU/1/05/319/023 AIC:036892230 /E In base 32: 135VL6

75 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) in penna preriempita 0,5 ml (150 mg/ml) - 6 (6 x 1) penne preriempite (confezione multipla)
EU/1/05/319/024 AIC:036892242 /E In base 32: 135VLL

150 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con ago presaldato calibro 27 1,0 ml (150 mg/ml) - 1 siringa preriempita
EU/1/05/319/025 AIC:036892255 /E In base 32: 135VLZ

150 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con ago presaldato calibro 27 1,0 ml (150 mg/ml) - 3 (3 x 1) siringhe preriempite (confezione multipla)
EU/1/05/319/026 AIC:036892267 /E In base 32: 135VMC

150 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con ago presaldato calibro 27 1,0 ml (150 mg/ml) - 6 (6 x 1) siringhe preriempite (confezione multipla)
EU/1/05/319/027 AIC:036892279 /E In base 32: 135VMR

150 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) in penna preriempita 1,0 ml (150 mg/ml) - 1 penna preriempita
EU/1/05/319/028 AIC:036892281 /E In base 32: 135VMT

150 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) in penna preriempita 1,0 ml (150 mg/ml) - 3 (3 x 1) penne preriempite (confezione multipla)
EU/1/05/319/029 AIC:036892293 /E In base 32: 135VN5

150 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) in penna

preriempiata 1,0 ml (150 mg/ml) - 6 (6 x 1) penne preriempite (confezione multipla)

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.

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).

Regime di fornitura:

- Per l'indicazione terapeutica orticaria cronica spontanea (CSU): medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti- allergologo, pediatra, dermatologo (RRL).

- Per l'indicazione terapeutica asma allergico: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti- pneumologo, allergologo, immunologo (RRL).

- Per l'indicazione terapeutica rinosinusite cronica con polipi nasali: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti- allergologo, otorinolaringoiatra e immunologo (RRL).