UPC/AA/RGN

2025

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

IL PRESIDENTE

CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALE PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12, COMMA 5, DEL DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO DALLA 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 dalla 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 del 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopracitato, così come modificato dal decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, n. 53 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 regolamento (CE) N. 1234/2008 della Commissione europea del 24 novembre 2008 concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari;

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 decreto 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze: "Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", come da ultimo modificato dal Decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze 8 gennaio 2024, n.3, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del Consiglio di amministrazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale Direttore tecnico - scientifico dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021» che, in particolare, per i medicinali di cui al comma 3, prevede la presentazione da parte della ditta titolare di una domanda di classificazione, di cui al comma 1 della legge 8 novembre 2012 n.189, entro trenta giorni successivi alla loro autorizzazione all'immissione in commercio;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 31 marzo 2025 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° febbraio 2025 al 28 febbraio 2025 unitamente all'insieme dei nuovi farmaci e delle nuove confezioni registrate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione Scientifica ed Economica (CSE) di AIFA in data 07 – 11 aprile 2025;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- ZEFYLTI

descritte in dettaglio nell'Allegato, che forma 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 - Servizio online https://www.aifa.gov.it/comunicazione-prima-commercializzazione - 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 13 settembre 2012, n. 158 convertito dalla legge 8 novembre 2012 n. 189 di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, che non ottemperino alla 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 verrà data informativa sul sito internet istituzionale dell'AIFA e sarà applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

4. Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/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 ovvero del rispetto dei termini previsti dall'art. 10, commi 2 e 4, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i., secondo cui un medicinale generico non può essere immesso in commercio, finché non siano trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, ovvero, finché non siano trascorsi undici anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, se durante i primi otto anni di tale decennio, il titolare dell'AIC abbia ottenuto un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, siano state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

5. Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/biosimilare è altresì, responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'art. 14, comma 2, del decreto legislativo del 24 aprile 2006 n. 219, che impone di non includere negli stampati quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscano a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale.

Gli articoli 3, 4 e 5 e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

6. La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

7. I successivi provvedimenti di classificazione e rimborsabilità, ai sensi dell'art. 8, comma 10 della legge 24 dicembre 1993, n. 537, verranno pubblicati unicamente sul portale "Trovanorme" accessibile dal sito istituzionale dell'Agenzia sviluppato in collaborazione con l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, dei quali sarà dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Il Presidente

Roma, *Robert Giovanni Nisticò*

NISTICO'
ROBERT
GIOVANNI
AIFA - AGENZIA
ITALIANA DEL
FARMACO
PRESIDENTE
30.04.2025
17:04:00
GMT+02:00

Allegato alla Determina AIFA

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.

Farmaco BIOSIMILARE di nuova registrazione

ZEFYLTI
Codice ATC - Principio Attivo: L03AA02 Filgrastim
Titolare: CURATEQ BIOLOGICS S.R.O
Cod. Procedura EMEA/H/C/006400/0000
GUUE 31/03/2025

▼

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
Zefylti è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per neoplasie maligne (ad eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia grave prolungata.
La sicurezza e l'efficacia del Zefylti sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.
Zefylti è indicato per la mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (*peripheral blood progenitor cells*, PBPC).
In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia severa congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (CAN, conta assoluta dei neutrofili) ≤ 0,5 x 10^9 /L, e una storia di infezioni severe o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Zefylti è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze correlate all'infezione.
Zefylti è indicato per il trattamento della neutropenia persistente (CAN minore o uguale a 1 x 10^9 /L) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.

Modo di somministrazione
La terapia con filgrastim deve essere effettuata solo in collaborazione con centri oncologici

con esperienza nel trattamento con il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e in ematologia, e dotati delle necessarie attrezzature diagnostiche. Le procedure di mobilizzazione e di aferesi devono essere effettuate in collaborazione con centri ematologici ed oncologici con adeguata esperienza in questo campo, dove il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche possa essere correttamente effettuato.

Chemioterapia citotossica standard

Filgrastim può essere somministrato per iniezione sottocutanea giornaliera oppure per infusione endovenosa giornaliera diluito in soluzione di glucosio al 5% della durata di 30 minuti (vedere paragrafo 6.6). Nella maggior parte dei casi, è preferibile la via sottocutanea. Vi è evidenza da uno studio di somministrazione di dose singola che la somministrazione endovenosa può ridurre la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di tale dato rispetto alla somministrazione multidose non è chiara. La scelta della via di somministrazione deve essere basata sulle condizioni cliniche del singolo paziente.

Pazienti trattati con terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Filgrastim può essere somministrato per infusione endovenosa della durata di 30 minuti o 24 ore, oppure per infusione sottocutanea continua di 24 ore. Zefylti deve essere diluito in 20 mL di una soluzione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Per la mobilizzazione delle PBPC in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa seguita da trapianto autologo di PBPC

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC quando utilizzato in monoterapia:
Filgrastim può essere somministrato per infusione sottocutanea continua in 24 ore o per iniezione sottocutanea. Per l'infusione filgrastim deve essere diluito in 20 mL di una soluzione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).
Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosopressiva:
Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani prima del trapianto allogenico delle PBPC

Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Pazienti con neutropenia cronica grave (SCN)

Neutropenia congenita, idiopatica o ciclica: Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Pazienti con infezione da HIV

Recupero della neutropenia o mantenimento di una conta dei neutrofili normali: Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Anziani

Negli studi clinici con filgrastim è stato incluso un piccolo numero di pazienti anziani, ma non sono stati eseguiti studi specifici per questo gruppo di soggetti; pertanto non è possibile raccomandare uno specifico schema posologico

Compromissione renale

Gli studi condotti con il filgrastim in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, dimostrano che questo medicinale mostra un profilo farmacocinetico e farmacodinamico simile aquello osservato negli individui sani. Non è pertanto richiesto un

aggiustamento del dosaggio in tali circostanze.

Uso pediatrico nella SCN e nelle neoplasie
Il 65% dei pazienti studiati nel programma di sperimentazioni sulla SCN aveva meno di 18 anni di età. L'efficacia del trattamento è risultata evidente per questa fascia di età, che comprendeva in maggioranza pazienti con neutropenia congenita. Non sono state riscontrate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatrici trattati per SCN.
I dati degli studi clinici condotti su pazienti pediatrici indicano che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili sia negli adulti che nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.
Lo schema posologico per i pazienti pediatrici è quindi uguale a quello impiegato per gli adulti trattati con chemioterapia citotossica mielosoppressiva.

Confezioni autorizzate:

EU/1/24/1899/001 AIC:051994010 /E In base 32: 1KLRDU
30 MU/0,5 mL - Soluzione iniettabile/infusione - Uso endovenoso, Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,5 mL - 1 siringa preriempita con protezione dell'ago
EU/1/24/1899/002 AIC:051994022 /E In base 32: 1KLRF6
30 MU/0,5 mL - Soluzione iniettabile/infusione - Uso endovenoso, Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,5 mL - 5 siringhe preriempite con protezione dell'ago
EU/1/24/1899/003 AIC:051994034 /E In base 32: 1KLRFL
30 MU/0,5 mL - Soluzione iniettabile/infusione - Uso endovenoso, Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,5 mL - 1 siringa preriempita senza protezione dell'ago
EU/1/24/1899/004 AIC:051994046 /E In base 32: 1KLRFY
30 MU/0,5 mL - Soluzione iniettabile/infusione - Uso endovenoso, Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,5 mL - 5 siringhe preriempite senza protezione dell'ago
EU/1/24/1899/005 AIC:051994059 /E In base 32: 1KLRGC
48 MU/0,5 mL - Soluzione iniettabile/infusione - Uso endovenoso, Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,5 mL - 1 siringa preriempita con protezione dell'ago
EU/1/24/1899/006 AIC:051994061 /E In base 32: 1KLRGF
48 MU/0,5 mL - Soluzione iniettabile/infusione - Uso endovenoso, Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,5 mL - 5 siringhe preriempite con protezione dell'ago
EU/1/24/1899/007 AIC:051994073 /E In base 32: 1KLRGT
48 MU/0,5 mL - Soluzione iniettabile/infusione - Uso endovenoso, Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,5 mL - 1 siringa preriempita senza protezione dell'ago
EU/1/24/1899/008 AIC:051994085 /E In base 32: 1KLRH5
48 MU/0,5 mL - Soluzione iniettabile/infusione - Uso endovenoso, Uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,5 mL - 5 siringhe preriempite senza protezione dell'ago

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: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti- oncologo, ematologo (RRL).