



**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 decreto legislativo 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" ed, 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 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 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;

Vista la determinazione STDG n. 973 del 18.8.2021 di conferimento alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, 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. 245/2004 citati, 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 ai sensi della determinazione n. 960/2021.

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 01 giugno 2018 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 aprile 2021 al 30 aprile 2018 e 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 11, 12 e 13 giugno 2018;

Viste le intercorse variazioni di modifica della autorizzazione alla immissione in commercio del medicinale ROACTEMRA approvate da EMA, autorizzate con Decisioni della Commissione e pubblicate nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 08 marzo 2021 (protocollo n. 0027487/P dell'08/03/2022-AIFA-AIFA UMGR-P), con la quale è stato autorizzato l'aggiornamento del materiale educativo del prodotto medicinale ROACTEMRA (tocilizumab);

Visti gli atti di ufficio;

DETERMINA

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

- ROACTEMRA

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 decreto legislativo n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina 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 decreto legislativo n. 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, 01/04/2022

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 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

ROACTEMRA

Codice ATC - Principio Attivo: L04AC07 - Tocilizumab

Titolare: ROCHE REGISTRATION GMBH

Cod. Procedura EMEA/H/C/955/II/74/G

GUUE 01/06/2018

Indicazioni terapeutiche

RoActemra in associazione con metotressato (MTX) è indicato per

- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX
- il trattamento dell'AR attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF).

In questi pazienti RoActemra può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

RoActemra ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con metotressato.

RoActemra è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti di età uguale o superiore a 12 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 4.2).

RoActemra può essere somministrato come monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX.

RoActemra in associazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento della poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età uguale o superiore a 12 anni che non abbiano risposto

adeguatamente a precedente terapia con MTX (vedere paragrafo 4.2).

RoActemra può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

RoActemra è indicato per il trattamento dell'artrite a cellule giganti (ACG) in pazienti adulti.

Modo di somministrazione

Tocilizumab in formulazione sottocutanea (s.c.) viene somministrato con l'ausilio di una penna preriempita monouso. Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR, dell'AIGs, dell'AIGp e/o dell'ACG.

La penna preriempita non deve essere usata per trattare pazienti pediatrici di età < 12 anni in quanto sussiste il potenziale rischio di iniezione intramuscolare dovuta alla presenza di uno strato di tessuto sottocutaneo più sottile.

La prima iniezione deve essere praticata sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. RoActemra può essere autoiniettato dal paziente o somministrato dal genitore/tutore soltanto qualora il medico lo ritenga opportuno e laddove il paziente o il genitore/tutore acconsenta al follow-up medico necessario e sia stato istruito sulla corretta tecnica di iniezione.

I pazienti che passano dalla terapia con tocilizumab in formulazione endovenosa (e.v.) alla somministrazione s.c. devono procedere alla somministrazione della prima dose s.c. al momento della successiva dose e.v. programmata, sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato.

A tutti i pazienti trattati con RoActemra deve essere consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente.

Occorre valutare l'idoneità del paziente o del genitore/tutore all'uso sottocutaneo per il trattamento domiciliare e istruire i pazienti o i loro genitori/tutori a riferire a un operatore sanitario prima della somministrazione della dose successiva la comparsa di eventuali sintomi indicativi di una reazione allergica. I pazienti devono rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano sintomi di reazioni allergiche gravi (vedere paragrafo 4.4).

RoActemra è per uso sottocutaneo.

Dopo un adeguato addestramento sulla tecnica di iniezione e se il medico lo ritiene opportuno, i pazienti potranno autoiniettarsi RoActemra.

L'intero contenuto (0,9 mL) della penna preriempita deve essere somministrato come iniezione sottocutanea. I siti di iniezione raccomandati (addome, cosce e parte superiore del braccio) devono essere alternati e le iniezioni non devono mai essere somministrate su nei, cicatrici o zone in cui la cute si presenta dolente, livida, arrossata, indurita o non integra.

La penna preriempita non deve essere agitata.

Le istruzioni complete relative alla somministrazione di RoActemra in penna preriempita sono fornite nel foglio illustrativo, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/08/492/009 AIC:038937102 /E In base 32: 1548JG
162 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO)
IN PENNA PRERIEMPITA - 0,9 ML - 4 PENNE PRERIEMPITE

EU/1/08/492/010 AIC:038937114 /E In base 32: 1548JU
162 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO)
IN PENNA PRERIEMPITA - 0,9 ML - 12 (3X4) 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 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).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire un pacchetto educativo per le indicazioni terapeutiche AR, AIGs, AIGp e ACG, indirizzato a tutti i medici che possono prescrivere/usare RoActemra, contenente quanto segue:

- Pacchetto informativo per il medico
- Pacchetto informativo per l'infermiere
- Pacchetto informativo per il paziente

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il

formato del materiale educativo (compresi i mezzi di distribuzione), insieme ad un programma di comunicazione, con l'autorità competente nazionale prima della distribuzione del materiale educativo stesso.

Il Pacchetto informativo per il medico deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (ad es. collegamento al sito web dell'EMA)
- I calcoli per il dosaggio (pazienti affetti da AR, AIGs o AIGp), la preparazione dell'infusione e la velocità di somministrazione
- Il rischio di infezioni gravi
 - il prodotto non deve essere dato a pazienti con infezione attiva o sospetta
 - il prodotto può diminuire i segni e i sintomi di infezione acuta, ritardandone la diagnosi
- Rischio di epatotossicità
 - Occorre cautela nel considerare l'avvio del trattamento con tocilizumab in pazienti che presentano livelli elevati delle transaminasi ALT o AST > 1,5 volte ULN. Nei pazienti con livelli elevati di ALT o AST > 5 volte ULN il trattamento non è raccomandato.
 - Nei pazienti affetti da AR, ACG, AIGp e AIGs i valori di ALT/AST devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e in seguito ogni 12 settimane. Le modifiche posologiche raccomandate in base ai livelli delle transaminasi, ivi inclusa la sospensione del trattamento con tocilizumab, sono in linea con il paragrafo 4.2 dell'RCP.
- Rischio di perforazioni gastrointestinali, specialmente in pazienti con storia di diverticolite o ulcere intestinali
- Dettagli su come segnalare le reazioni avverse gravi al farmaco
- Il pacchetto informativo per il paziente (che deve essere dato ai pazienti dal medico)
- Linee guida su come diagnosticare la sindrome da attivazione macrofagica nei pazienti affetti da AIGs
- Raccomandazioni per l'interruzione del dosaggio nei pazienti affetti da AIGs e AIGp

Il Pacchetto informativo per l'infermiere deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Prevenzione degli errori medici e delle reazioni da iniezione/correlate all'infusione
- Preparazione dell'iniezione/ infusione
- Velocità dell'infusione
- Monitoraggio del paziente per le reazioni da iniezione/correlate all'infusione
- Dettagli su come segnalare le reazioni avverse gravi

Il Pacchetto informativo per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Foglio illustrativo (con le istruzioni per l'uso sottocutaneo) (ad esempio, link al sito EMA)
- Scheda di Allerta per il Paziente
 - riferimento al rischio di sviluppare infezioni che possono divenire gravi se non trattate. Inoltre, alcune infezioni precedenti possono ricomparire
 - riferimento al rischio che i pazienti che assumono RoActemra possono sviluppare complicanze della diverticolite che possono divenire gravi se non trattate

- riferimento al rischio riferimento al rischio che i pazienti che assumono RoActemra possono sviluppare severo danno epatico. I pazienti saranno monitorati per la funzionalità epatica attraverso apposite analisi. I pazienti devono informare immediatamente il medico in caso di manifestazione di segni e sintomi di tossicità epatica, tra cui stanchezza, dolore addominale e ittero.

Regime di fornitura:

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

- EU/I/08/492/009 AIC: 038937102 / E In base 32: 1548JG
162 mg – Soluzione iniettabile – uso sottocutaneo – siringa preriempita (vetro) in penna preriempita – 0,9 ml – 4 penne preriempite.

- Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (Osp).

- EU/I/08/492/010 AIC: 038937114 /E In base 32: 1548JU
162 mg – Soluzione iniettabile – uso sottocutaneo – siringa preriempita (vetro) in penna preriempita -0,9 ml – 12 (3x4) penne preriempite (Confezione multipla).