



**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 con modificazioni nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);

**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 il Ministro della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'AIFA, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, così come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con il Ministro per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, del 29 marzo 2012 recante: "Modifica al regolamento e funzionamento dell'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 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 decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, di attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;

**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 sorveglianza 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, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004;

**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 del Ministro della salute 30 aprile 2015, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 23 giugno 2015, n. 143, recante "Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'art. 1 della legge 24 dicembre 2012. n. 228 (Legge di stabilità 2013)";

**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;

**Visti** il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore generale dell'AIFA e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

**Vista** la dichiarazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità dell'11 marzo 2020 con la quale l'epidemia da COVID-19 è stata definita come "pandemia" in considerazione dei livelli di diffusività e gravità raggiunti a livello globale;

**Visto** il documento EMA/213341/2020 del 4 maggio 2020 con il quale sono state stabilite tutte le iniziative per accelerare lo sviluppo e la valutazione dei trattamenti e dei vaccini contro il COVID-19;

**Viste** le delibere del Consiglio dei ministri del 31 gennaio 2020 e del 29 luglio 2020, del 7 ottobre 2020 e del 13 gennaio 2021, con le quali è stato dichiarato lo stato di emergenza sul territorio nazionale relativo al rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili;

**Viste** le delibere del Consiglio dei Ministri con le quali è stato prorogato predetto stato di emergenza e da ultimo il n. 30 del 22 luglio 2021, fino al 31 dicembre 2021;

**Visto** il Piano strategico redatto a cura del Ministero della salute dell'Istituto Superiore di sanità e dell'AIFA: "Elementi di preparazione e di implementazione della strategia vaccinale";

**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 del 18 agosto 2021 n. 973 di conferimento alla Dott.ssa 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 13 settembre 2012, n. 158, per il periodo di durata dell'incarico conferitole ai sensi della determinazione n. 960/2021;

**Vista** la approvazione del documento EMA/734600/2021 del 09 dicembre 2021 "*Health Threats and Vaccines Strategy COVID-pandemic Task Force (ETF) recommendation on the start of rolling review for CT-P59*", con la quale è stata autorizzata la procedura di valutazione "Rolling review" (revisione ciclica) per il medicinale per uso umano anti virale anti Covid-19 PAXLOVID;

**Vista** la domanda presentata dalla società titolare Pfizer Europe MA EEIG alla Agenzia europea del farmaco EMA il 07 gennaio 2022, di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano anti virale anti COVID-19 denominato PAXLOVID;

**Visto** il parere positivo del CHMP dell'EMA (EMA/CHMP/18620/2022) del 27 gennaio 2022, relativo alla autorizzazione all'immissione in commercio del suddetto medicinale;

**Vista** la decisione della Commissione europea n. 622 del 28 gennaio 2022, che autorizza l'immissione in commercio della specialità medicinale anti virale anti-COVID-19 denominata PAXLOVID;

**Vista** la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 28 gennaio 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative alla autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali del 28 gennaio 2022, nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

**Visto** il parere favorevole della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA rilasciato nella seduta straordinaria del 28 gennaio 2022 relativo alla classificazione ai fini della fornitura, su proposta dell'Ufficio Procedure Centralizzate, della specialità medicinale anti virale anti-COVID-19 denominata PAXLOVID;

**Visti** gli atti d'ufficio:

**DETERMINA**

1. La confezione del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- PAXLOVID

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5, del decreto legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito dalla 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, 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, dello stesso decreto, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

4. La presente determina entra in vigore dal giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma, 31/01/2022

**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.

## **Farmaco di nuova registrazione**

### **PAXLOVID**

**Codice ATC - Principio Attivo:** non assegnato. (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2S)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide, ritonavir

**Titolare:** Pfizer Europe MA EEIG

**Cod. Procedura** EMEA/H/C/005973/0000

**GUUE** 28/01/2022

- ▼ 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**

### **Indicazioni terapeutiche**

Paxlovid è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa (vedere paragrafo 5.1).

## **Posologia e modo di somministrazione**

Il dosaggio raccomandato è 300 mg di PF-07321332 (due compresse da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg), assunti insieme per via orale ogni 12 ore per 5 giorni. Paxlovid deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Si raccomanda il completamento dell'intero ciclo di trattamento di 5 giorni anche se il paziente richiede il ricovero in ospedale per progressione a COVID-19 di grado severo o critico dopo l'inizio del trattamento con Paxlovid.

Se il paziente dimentica una dose di Paxlovid entro 8 ore dall'orario di assunzione abituale, deve assumerla il prima possibile e riprendere il normale schema posologico. Se il paziente dimentica una dose per un periodo di tempo superiore alle 8 ore, non deve prendere la dose dimenticata e assumere invece la dose successiva regolarmente secondo l'orario previsto. Il paziente non deve assumere una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

## Popolazioni speciali

### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da  $\geq 60$  a  $< 90$  mL/min). Nei pazienti con compromissione renale moderata (eGFR da  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min), la dose di Paxlovid deve essere ridotta a PF-07321332/ritonavir 150 mg/100 mg ogni 12 ore per 5 giorni per evitare la sovraesposizione (questo aggiustamento della dose non è stato clinicamente testato). Paxlovid non deve essere usato nei pazienti con compromissione renale severa [eGFR  $< 30$  mL/min, inclusi i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD – *End Stage Renal Disease*) in emodialisi] (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

### **Avvertenza speciale per i pazienti con compromissione renale moderata**

Il blister giornaliero contiene due parti separate, ciascuna contenente due compresse di PF-07321332 e una compressa di ritonavir, corrispondente alla somministrazione giornaliera alla dose standard.

Pertanto, i pazienti con compromissione renale moderata devono essere avvisati del fatto che deve essere assunta soltanto una compressa di PF-07321332 con la compressa di ritonavir ogni 12 ore.

### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Paxlovid per i pazienti con compromissione epatica lieve (Classe Child-Pugh A) o moderata (Classe Child-Pugh B). Paxlovid non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Terapia concomitante con regimi terapeutici contenenti ritonavir o cobicistat*

Non è richiesta alcuna modifica della posologia di Paxlovid. I pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o da virus dell'epatite C (HCV) sottoposti a regimi terapeutici contenenti ritonavir o cobicistat devono continuare i propri trattamenti come previsto.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Paxlovid in pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

Per uso orale.

PF-07321332 deve essere co-somministrato con ritonavir. La mancata co-somministrazione corretta di PF-07321332 con ritonavir determinerà livelli plasmatici di questo principio attivo insufficienti ad ottenere l'effetto terapeutico desiderato.

Paxlovid può essere assunto con il cibo o lontano dai pasti. Le compresse devono essere degluite intere e non devono essere masticate, spezzate o frantumate, poiché non ci sono

dati attualmente disponibili.

#### **Confezioni autorizzate:**

**EU/1/22/1625/001      AIC:049853017/E      In base 32: 1HKDLT**

150 mg + 100 mg – Compresa rivestita con film - Uso orale - blister (OPA/alu/PVC) - 30 (20 + 10) compresse

#### **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.

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).

#### **OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di migliorare la descrizione della strategia di controllo e confermare un profilo delle impurezze coerente, devono essere inclusi dati aggiuntivi nel processo di produzione proposto per la sostanza attiva PF-07321332 per uso commerciale.	30 giugno 2022
Al fine di garantire un controllo esaustivo delle impurezze durante tutto il ciclo di vita del prodotto, la strategia di controllo per le impurezze della sostanza attiva PF-03721332 comprese le impurezze chirali e per la sostanza attiva devono essere completamente stabilite.	30 giugno 2022
Al fine di garantire un controllo esaustivo delle impurezze durante il ciclo di vita del prodotto, devono essere forniti dati completi di validazione del metodo HPLC per il controllo del titolo e delle impurezze, e del metodo dei solventi residui usato per il controllo della sostanza attiva PF-07321332.	30 giugno 2022
Al fine di migliorare la strategia di controllo delle compresse rivestite con film di ritonavir, il limite della specifica di dissoluzione delle compresse rivestite con film di ritonavir deve essere ristretto in accordo ai risultati ottenuti per i biobatch, ad es. a NMT 75% (Q) in 45 min.	30 giugno 2022

**Regime di fornitura:** Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di strutture individuate dalle Regioni (RNRL).