

**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;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 06.03.2018 (prot. n. 25660/P AIFA UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale ENBREL (etanercept) attualmente in vigore;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 28 aprile 2023 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° marzo 2023 al 31 marzo 2023 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 10, 11, 12 e 15 maggio 2023;

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

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:

- ENBREL

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-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).

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma, 01/06/2023

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.

Nuove confezioni

ENBREL

Codice ATC - Principio Attivo: L04AB01 Etanercept

Titolare: PFIZER EUROPE MA EEIG

Cod. Procedura EMEA/H/C/000262/II/0243/G

GUUE 28/04/2023

Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Enbrel in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotrexato incluso (a meno che controindicato), è risultata inadeguata.

Enbrel può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando il trattamento continuo con il metotrexato è inappropriato.

Enbrel è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotrexato.

Enbrel, da solo o in associazione con metotrexato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Enbrel ha

dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante (SA)

Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti, ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

Modo di somministrazione

Il trattamento con Enbrel deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con Enbrel devono essere provvisti della Scheda per il paziente.

La cartuccia per dispositivo di somministrazione di Enbrel è disponibile in dosaggi da 25 e 50 mg. Altre formulazioni di Enbrel sono disponibili in dosaggi da 10, 25 e 50 mg.

Uso sottocutaneo

Il contenuto totale (0,5 ml per il dosaggio da 25 mg o 1 ml per il dosaggio da 50 mg) della cartuccia per dispositivo di somministrazione deve essere somministrato usando il dispositivo per iniezione SMARTCLIC solo mediante iniezione sottocutanea. I siti di iniezione idonei includono l'addome, la parte alta della coscia e, solo se effettuata dal personale sanitario, l'area esterna della parte alta del braccio.

Enbrel soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione è esclusivamente monouso e da utilizzarsi con il dispositivo SMARTCLIC. Dopo una adeguata formazione sulla tecnica di iniezione, i pazienti possono procedere all'auto-

somministrazione dell'iniezione mediante il dispositivo SMARTCLIC con la cartuccia per dispositivo di somministrazione monodose, purché il medico lo ritenga appropriato; se necessario, saranno sottoposti ad adeguato controllo medico. Il medico valuterà con il paziente la formulazione più adatta per l'iniezione.

Per la somministrazione è necessario attenersi alle istruzioni per l'uso riportate alla fine del foglio illustrativo e nel manuale utente fornito con il dispositivo SMARTCLIC (vedere paragrafo 6.6). Istruzioni dettagliate su variazioni involontarie del dosaggio o dello schema di assunzione, comprese le dosi dimenticate, sono fornite nella sezione 3 del foglio illustrativo.

Confezioni autorizzate:

EU/1/99/126/027 AIC:034675266 /E In base 32: 1126L2
25 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Cartuccia per dispositivo di somministrazione contenente una siringa preriempita (vetro) 0,5 ml (50 mg/ml) - 4 cartucce per dispositivo di somministrazione + 8 tamponi imbevuti di alcol

EU/1/99/126/028 AIC:034675278 /E In base 32: 1126LG
25 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Cartuccia per dispositivo di somministrazione contenente una siringa preriempita (vetro) 0,5 ml (50 mg/ml) - 8 cartucce per dispositivo di somministrazione + 16 tamponi imbevuti di alcol

EU/1/99/126/029 AIC:034675280 /E In base 32: 1126LJ
25 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Cartuccia per dispositivo di somministrazione contenente una siringa preriempita (vetro) 0,5 ml (50 mg/ml) - 24 cartucce per dispositivo di somministrazione + 48 tamponi imbevuti di alcol

EU/1/99/126/030 AIC:034675292 /E In base 32: 1126LW
50 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Cartuccia per dispositivo di somministrazione contenente una siringa preriempita (vetro) 1 ml (50 mg / ml) - 2 cartucce per dispositivo di somministrazione + 4 tamponi imbevuti di alcol

EU/1/99/126/031 AIC:034675304 /E In base 32: 1126M8
50 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Cartuccia per dispositivo di somministrazione contenente una siringa preriempita (vetro) 1 ml (50 mg / ml) - 4 cartucce per dispositivo di somministrazione + 8 tamponi imbevuti di alcol

EU/1/99/126/032 AIC:034675316 /E In base 32: 1126MN
50 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Cartuccia per dispositivo di somministrazione contenente una siringa preriempita (vetro) 1 ml (50 mg / ml) - 12 cartucce per dispositivo di somministrazione + 24 tamponi imbevuti di alcol

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).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso di etanercept in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'autorità nazionale competente.

Lo scopo del programma educativo è ridurre il rischio di infezioni gravi e di insufficienza cardiaca congestizia e garantire la tracciabilità del medicinale etanercept.

Il titolare dell'AIC deve garantire che in ogni Stato Membro in cui è commercializzato etanercept, tutti i medici che potrebbero prescrivere etanercept e tutti i pazienti che potrebbero utilizzare etanercept abbiano accesso a/o che vengano forniti loro i seguenti materiali educativi:

- Scheda per il paziente
 - Le schede per il paziente vengono fornite ai medici prescrittori di etanercept affinché le distribuiscano ai pazienti che ricevono etanercept. Questa scheda contiene le seguenti informazioni importanti sulla sicurezza dei pazienti:
 - Il trattamento con etanercept può aumentare il rischio di infezione e di insufficienza cardiaca congestizia negli adulti
 - Segni o sintomi di questi problemi di sicurezza e quando rivolgersi a un medico
 - Istruzioni per registrare il nome commerciale e il numero di lotto del farmaco per garantire la tracciabilità
 - Informazioni dettagliate su come contattare il medico prescrittore di etanercept

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – reumatologo, dermatologo, internista(RRL).