

**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 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° novembre 2022 al 30 novembre 2022 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 gennaio 2023;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 14 febbraio 2023 (protocollo 0019142/P-14/02/2023-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale – TERIFLUNOMIDE MYLAN (teriflunomide);

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- TERIFLUNOMIDE MYLAN

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. Il titolare dell'AIC del farmaco generico è esclusivo responsabile del pieno 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, sono state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

Il presente articolo e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

5. Il titolare dell'AIC è altresì responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'articolo 14, comma 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, in virtù del quale non sono incluse negli stampati quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale generico.

Il presente articolo e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

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

Roma,11/01/2024

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.

TERIFLUNOMIDE MYLAN

Codice ATC - Principio Attivo: L04AA31 Teriflunomide

Titolare: MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED

Cod. Procedura EMEA/H/C/005962/0000

GUUE 29/12/2022

Indicazioni terapeutiche

Teriflunomide Mylan è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 10 anni affetti da sclerosi multipla (SM) recidivante remittente (si prega di far riferimento al paragrafo 5.1 per informazioni importanti sulla popolazione per la quale è stata stabilita l'efficacia).

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella gestione della sclerosi multipla.

Le compresse rivestite con film sono per uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua. Possono essere assunte con o senza cibo.

Confezioni autorizzate:

EU/1/22/1698/001	AIC:050442019	/E	In base 32:	1J3CT3
14 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Blister (alu/OPA/PVC/alu) - 28 compresse				
EU/1/22/1698/002	AIC:050442021	/E	In base 32:	1J3CT5
14 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Blister (alu/OPA/PVC/alu) - 84 compresse				
EU/1/22/1698/003	AIC:050442033	/E	In base 32:	1J3CTK
14 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Blister (alu/OPA/PVC/alu) - 28 x 1 compresse (dose unitaria)				
EU/1/22/1698/004	AIC:050442045	/E	In base 32:	1J3CTX
14 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Blister (alu/OPA/PVC/alu) - 84 x 1 compresse (dose unitaria)				
EU/1/22/1698/005	AIC:050442058	/E	In base 32:	1J3CUB
14 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Blister (alu/OPA/PVC/alu) - 98 x 1 compresse (dose				

unitaria)

EU/1/22/1698/006 AIC:050442060 /E In base 32: 1J3CUD

14 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Flacone (HDPE) - 84 compresse

EU/1/22/1698/007 AIC:050442072 /E In base 32: 1J3CUS

14 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Flacone (HDPE) - 98 compresse

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 del lancio in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare con l'Autorità Competente nazionale un programma educativo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare che, a seguito della discussione e dell'accordo con le Autorità Competenti nazionali di ciascuno Stato membro ove teriflunomide è commercializzato, al lancio e dopo il lancio a tutti gli operatori sanitari che si presume possano utilizzare teriflunomide vengano forniti i seguenti elementi:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)
- Materiale educativo per gli operatori sanitari
- Scheda educativa per il paziente

Il Materiale educativo per gli operatori sanitari includerà i seguenti elementi chiave:

1. Gli operatori sanitari, alla prima prescrizione e con regolarità durante il trattamento, devono discutere con i loro pazienti gli specifici aspetti di sicurezza di teriflunomide, ivi inclusi i test e le precauzioni necessari per un uso sicuro, qui di seguito elencati:
 - Rischio di effetti epatici
 - Test di funzionalità epatica devono essere effettuati prima dell'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento.
 - Educare il paziente circa i segni ed i sintomi di una patologia epatica e la necessità di riferire all'operatore sanitario se ne fa esperienza.
 - Potenziale rischio di teratogenicità
 - Ricordare alle donne potenzialmente fertili, comprese le adolescenti/i loro genitori o tutori, che teriflunomide è controindicato nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano una contraccezione efficace durante e dopo il trattamento.
 - Valutare regolarmente il potenziale di gravidanza, anche nelle pazienti di età inferiore a 18 anni.
 - Informare le bambine e/o i loro genitori-tutori della necessità di contattare il medico che ha effettuato la prescrizione quando la bambina sottoposta a trattamento con teriflunomide ha il menarca. Fornire consulenza alle nuove pazienti potenzialmente fertili sui metodi contraccettivi e sui potenziali rischi per il feto.
 - Verificare lo stato di gravidanza prima dell'inizio del trattamento.
 - Educare le pazienti donne potenzialmente fertili circa la necessità di una contraccezione efficace durante e dopo il trattamento con teriflunomide.
 - Ricordare alle pazienti di informare il medico immediatamente se interrompono la contraccezione, o prima di un qualsiasi cambiamento delle misure contraccettive.
 - Se una paziente donna inizia una gravidanza nonostante l'uso di un metodo contraccettivo, deve interrompere teriflunomide e contattare immediatamente il medico il quale deve:
 - Considerare e discutere con la paziente la procedura di eliminazione accelerata.
 - Incoraggiarne l'arruolamento in un registro di gravidanza (nei Paesi in cui tale registro è attivo).
 - Contattare il Coordinatore del Registro Nazionale nel proprio Paese, che gestisce l'arruolamento della paziente nel registro di gravidanza (nei Paesi in cui è attivo un registro di gravidanza).
 - Rischio di ipertensione
 - Verificare se ci sono stati precedenti episodi di ipertensione e che la pressione arteriosa sia opportunamente gestita nel corso del trattamento.
 - È necessario controllare la pressione arteriosa prima del trattamento e, periodicamente, durante lo stesso.
 - Rischio di effetti ematologici
 - Discutere il rischio di diminuzione della conta delle cellule ematiche (colpisce principalmente i globuli bianchi) e la necessità di effettuare l'emocromo completo prima del trattamento e periodicamente durante lo stesso, in funzione di segni e sintomi.
 - Rischio di infezioni/infezioni severe

- È necessario rivolgersi al medico qualora compaiano segni e sintomi di infezione, o qualora il paziente assuma altre medicine che possano aver effetto sul sistema immunitario. Se si verificano infezioni gravi, prendere in considerazione la procedura di eliminazione accelerata.
2. Un promemoria a fornire ai pazienti/rappresentanti legali una scheda educativa per il paziente, ivi compreso la necessità di annotare sulla stessa i propri recapiti, e di fornire una scheda educativa per il paziente sostitutiva, se necessario.
 3. Un promemoria a discutere con il paziente il contenuto della scheda educativa per il paziente/rappresentante legale regolarmente ad ogni visita almeno una volta all'anno durante il trattamento.
 4. Incoraggiare i pazienti a contattare il medico esperto in SM e/o il Medico di Medicina Generale se notano la comparsa di uno qualsiasi dei segni e sintomi descritti nella Scheda educativa per il paziente.
 5. Informazioni sul Servizio opzionale nel sito Ms One to One di richiamo periodico per i pazienti relative alla necessità di mantenere una contraccezione efficace durante il trattamento.
 6. Al rinnovo della prescrizione, verificare gli eventi avversi, discutere i rischi presenti e la loro prevenzione, e verificare che siano in essere adeguate misure di monitoraggio.
- La Scheda educativa per il paziente è in linea con le informazioni nel foglio illustrativo e contiene i seguenti elementi chiave:

1. Un promemoria sia per il paziente che per il medico coinvolto nel trattamento del paziente con teriflunomide, un farmaco che:
 - Non deve essere usato dalle donne in gravidanza.
 - Necessita dell'uso concomitante di un efficace metodo contraccettivo nelle donne potenzialmente fertili.
 - Richiede che venga effettuato un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento
 - Influenza la funzionalità epatica.
 - Influenza l'emocromo ed il sistema immunitario.
2. Informazioni per educare il paziente su importanti eventi avversi:
 - Prestare attenzione a determinati segni e sintomi che possono indicare la presenza di una malattia epatica o di infezione, e di contattare immediatamente il medico se uno di questi si manifesta.
 - Ricordare alle pazienti donne di riferire al medico se stanno allattando.
 - Un promemoria per le donne potenzialmente fertili comprese le ragazze e i loro genitori/tutori:
 - Usare un efficace metodo contraccettivo durante e dopo il trattamento con teriflunomide.
 - Il medico fornirà consulenza sui potenziali rischi per il feto e sulla necessità di un metodo contraccettivo efficace.
 - Interrompere immediatamente il trattamento con teriflunomide se sospettano di essere in gravidanza e di contattare immediatamente il medico.
 - Un promemoria per genitori/tutori o ragazze:
 - Contattare il medico quando la ragazza ha il menarca per ottenere consulenza sul potenziale rischio per il feto e sulla necessità di misure contraccettive.

- In caso di gravidanza:
 - Ricordare sia alla paziente che al medico/operatori sanitari la procedura di eliminazione accelerata.
 - Ricordare sia alla paziente che al medico/operatori sanitari il registro di gravidanza (nei Paesi in cui tale registro è attivo).
 - Ricordare ai pazienti di mostrare la propria Scheda educativa per il paziente ai medici/operatori sanitari coinvolti nella cura (soprattutto in caso di emergenza medica e/o qualora vengano coinvolti nuovi medici/operatori sanitari).
 - Registrare la prima data di prescrizione ed i dettagli dei contatti del medico prescrittore.
3. Incoraggiare i pazienti a leggere con attenzione il foglietto illustrativo.

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - centri sclerosi multipla individuati dalle regioni (RRL).