

**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 04.12.2020 (Prot.n. 0137170-04/12/2020-AIFA-UMGR-P -P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale HEFIYA (*Adalimumab*) 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 biosimilare per uso umano di nuova autorizzazione, corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- HEFIYA

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.

Il titolare dell'AIC 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. Il titolare dell'A.I.C. è altresì, responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'art. 14, comma 2, del decreto legislativo n. 219/2006, 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.

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

HEFIYA

Codice ATC - Principio Attivo: L04AB04 Adalimumab

Titolare: SANDOZ GMBH

Cod. Procedura EMEA/H/C/004865/X/0036/G

GUUE 28/04/2023

Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Hefiya, in combinazione con metotressato, è indicato per:

- il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs – DMARD), compreso il metotressato, risulta inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotressato.

Hefiya può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato.

Adalimumab, in combinazione con metotressato, inibisce la progressione del danno strutturale, valutata radiograficamente, e migliora la funzionalità fisica, in questa popolazione di pazienti.

Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

Hefiya in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, nei pazienti dai 2 anni di età, che hanno avuto una risposta inadeguata ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARD). Hefiya può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato (per l'efficacia in monoterapia, vedere paragrafo 5.1). Adalimumab non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 2 anni.

Artrite associata ad entesite

Hefiya è indicato per il trattamento delle forme attive di artrite associata a entesite, nei pazienti dai 6 anni di età, che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti

alla terapia convenzionale (vedere paragrafo 5.1).

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante (SA)

Hefiya è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva grave in cui la risposta alla terapia convenzionale non è risultata adeguata.

Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA

Hefiya è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da spondiloartrite assiale grave senza evidenza radiografica di SA ma con segni oggettivi di infiammazione rilevati da elevati livelli di Proteina C Reattiva e/o RMN, che hanno avuto una risposta inadeguata a, o sono intolleranti a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Artrite psoriasica

Hefiya è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in soggetti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs – DMARD) è stata inadeguata.

È stato dimostrato che adalimumab riduce la percentuale di progressione del danno articolare periferico associato rilevato attraverso radiografie in pazienti affetti da sottogruppi poliarticolari simmetrici della malattia (vedere paragrafo 5.1) e migliora la funzionalità fisica.

Psoriasi

Hefiya è indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica.

Psoriasi a placche pediatrica

Hefiya è indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche grave in bambini e adolescenti dai 4 anni di età che abbiano avuto una risposta inadeguata, o siano candidati inappropriati alla terapia topica e alle fototerapie.

Idrosadenite Suppurativa (HS)

Hefiya è indicato per il trattamento dell'Idrosadenite Suppurativa (acne inversa) attiva di grado da moderato a severo in adulti e adolescenti dai 12 anni di età con una risposta inadeguata alla terapia sistemica convenzionale per l'HS(vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Malattia di Crohn

Hefiya è indicato nel trattamento della malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato a base di corticosteroidi e/o di un immunosoppressore, o nei pazienti intolleranti a tali terapie o che presentino controindicazioni mediche ad esse.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

Hefiya è indicato nel trattamento della malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo nei pazienti pediatrici (dai 6 anni di età) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusa la terapia nutrizionale primaria e a una terapia a base di

un corticosteroide e/o ad un immunomodulatore, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.

Colite Ulcerosa

Hefiya è indicato nel trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale inclusi i corticosteroidi e la 6-mercaptopurina (6-MP) o l'azatioprina (AZA) o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a tali terapie.

Colite ulcerosa pediatrica

Hefiya è indicato per il trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo nei pazienti pediatrici (dai 6 anni di età) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi e/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che sono intolleranti o hanno controindicazioni mediche per tali terapie.

Uveite

Hefiya è indicato per il trattamento dell'uveite non-infettiva intermedia, posteriore e panuveite in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai corticosteroidi, in pazienti che necessitano di farmaci risparmiatori di corticosteroidi o nei quali il trattamento con corticosteroidi è inappropriato.

Uveite pediatrica

Hefiya è indicato per il trattamento dell'uveite anteriore pediatrica cronica non infettiva nei pazienti dai 2 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti alla terapia convenzionale o per i quali la terapia convenzionale non è appropriata.

Modo di somministrazione

La terapia con Hefiya deve essere iniziata e monitorata da medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per cui Hefiya è indicato. Gli oculisti sono invitati a consultare uno specialista appropriato prima di iniziare il trattamento con Hefiya (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti trattati con Hefiya deve essere consegnata una Scheda Promemoria per il Paziente.

Dopo adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione di Hefiya, i pazienti possono eseguire da soli l'iniezione, se il medico lo ritiene opportuno, e con controlli medici periodici, secondo necessità.

Durante il trattamento con Hefiya, le altre terapie concomitanti (per esempio, i corticosteroidi e/o gli agenti immunomodulatori) devono essere ottimizzate.

Hefiya è somministrato per iniezione sottocutanea.

Istruzioni complete per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

Adalimumab è disponibile in altri dosaggi e presentazioni.

Confezioni autorizzate:

EU/1/18/1287/008

AIC:046887081

/E

In base 32:

1DQW59

80 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 0,8 mL (80 mg/0,8 mL) - 1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago

EU/1/18/1287/009 **AIC:046887093** /E **In base 32:** 1DQW5P
80 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 0,8 mL (80 mg/0,8 mL) - 2 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

EU/1/18/1287/010 **AIC:046887105** /E **In base 32:** 1DQW61
80 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Penna preriempita (vetro) (SensoReady) 0,8 mL (80 mg/0,8 mL) - 1 penna preriempita

EU/1/18/1287/011 **AIC:046887117** /E **In base 32:** 1DQW6F
80 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Penna preriempita (vetro) (SensoReady) 0,8 mL (80 mg/0,8 mL) - 2 penne preriempite

EU/1/18/1287/012 **AIC:046887129** /E **In base 32:** 1DQW6T
40 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 0,4 mL (40 mg/0,4 mL) - 1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago

EU/1/18/1287/013 **AIC:046887131** /E **In base 32:** 1DQW6V
40 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 0,4 mL (40 mg/0,4 mL) - 2 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

EU/1/18/1287/014 **AIC:046887143** /E **In base 32:** 1DQW77
40 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 0,4 mL (40 mg/0,4 mL) - 6 (3 x 2) siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago (confezione multipla)

EU/1/18/1287/015 **AIC:046887156** /E **In base 32:** 1DQW7N
40 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Penna preriempita (vetro) (SensoReady) 0,4 mL (40 mg/0,4 mL) - 1 penna preriempita

EU/1/18/1287/016 **AIC:046887168** /E **In base 32:** 1DQW80
40 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Penna preriempita (vetro) (SensoReady) 0,4 mL (40 mg/0,4 mL) - 2 penne preriempite

EU/1/18/1287/017 **AIC:046887170** /E **In base 32:** 1DQW82
40 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Penna preriempita (vetro) (SensoReady) 0,4 mL (40 mg/0,4 mL) - 4 penne preriempite

EU/1/18/1287/018 **AIC:046887182** /E **In base 32:** 1DQW8G
40 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Penna preriempita (vetro) (SensoReady) 0,4 mL (40 mg/0,4 mL) - 6 (3 x 2) penne preriempite (confezione multipla)

EU/1/18/1287/019 **AIC:046887194** /E **In base 32:** 1DQW8U
20 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 0,2 mL (20 mg/0,2 mL) - 2 (2 x 1) siringhe 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 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**

Le Schede Promemoria per il Paziente contengono i seguenti elementi chiave:

- infezioni, compresa la tubercolosi
- cancro
- problemi del sistema nervoso
- vaccinazioni

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