

Determina Pres. - 203-2025**IL PRESIDENTE****CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALE PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12, COMMA 5, DEL
DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO DALLA 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 dalla 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 del 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopracitato, così come modificato dal decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, n. 53 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 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell’economia e delle finanze: “Regolamento recante norme sull’organizzazione ed il funzionamento dell’Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", come da ultimo modificato dal Decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell’economia e delle finanze 8 gennaio 2024, n.3, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del Consiglio di amministrazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021» che, in particolare, per i medicinali di cui al comma 3, prevede la presentazione da parte della ditta titolare di una domanda di classificazione, di cui al comma 1 della legge 8 novembre 2012 n.189, entro trenta giorni successivi alla loro autorizzazione all'immissione in commercio;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea del 30 settembre 2024 che riporta la sintesi delle decisioni dell’Unione europea relative all’autorizzazione all’immissione in commercio di medicinali dal 1° agosto 2024 al 31 agosto 2024 unitamente all’insieme dei nuovi farmaci e delle nuove confezioni registrate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione Scientifica ed Economica (CSE) di AIFA in data 07 – 11 ottobre 2024;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 13/12/2024 (Prot.n. 0160518-13/12/2024-AIFA_UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale XALKORI (*crizotinib*);

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- XALKORI

descritte in dettaglio nell'Allegato, che forma 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 - Servizio online <https://www.aifa.gov.it/comunicazione-prima-commercializzazione> - 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 13 settembre 2012, n. 158 convertito dalla legge 8 novembre 2012 n. 189 di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, che non ottemperino alla 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 verrà data informativa sul sito internet istituzionale dell'AIFA e sarà applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

4. La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma,

(Prof. Robert Giovanni Nisticò)

Allegato alla Determina AIFA

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

XALKORI

Codice ATC - Principio Attivo: L01ED01 Crizotinib

Titolare: PFIZER EUROPE MA EEIG

Cod. Procedura EMEA/H/C/002489/X/0080/G

GUUE 30/09/2024

Indicazioni terapeutiche

XALKORI in monoterapia è indicato per:

- Il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-small Cell Lung Cancer*, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato
- Il trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-small Cell Lung Cancer*, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato
- Il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-small Cell Lung Cancer*, NSCLC) positivo per ROS1 in stadio avanzato
- Il trattamento di pazienti pediatrici (da ≥ 1 a < 18 anni) con linfoma anaplastico a grandi cellule (*Anaplastic Large Cell Lymphoma*, ALCL) di tipo sistemico recidivante o refrattario, positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico)
- Il trattamento di pazienti pediatrici (da ≥ 1 a < 18 anni) con tumore miofibroblastico infiammatorio (*Inflammatory Myofibroblastic Tumour*, IMT) non resecabile, recidivante o refrattario, positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico)

Modo di somministrazione

La terapia con XALKORI deve essere avviata sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Test per ALK e ROS1

È necessario un test per ALK o per ROS1 accurato e validato al fine di selezionare i pazienti per il trattamento con XALKORI (per informazioni sui tipi di test utilizzati negli studi clinici, vedere paragrafo 5.1).

Lo stato di NSCLC positivo per ALK o per ROS1, ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK deve essere accertato prima dell'inizio della terapia con crizotinib. La valutazione deve essere effettuata presso laboratori che abbiano dimostrato di avere un'adeguata esperienza nell'uso

della specifica tecnologia utilizzata (vedere paragrafo 4.4).

Per uso orale.

XALKORI può essere assunto con o senza cibo; tuttavia, Xalkori granuli non deve essere cosperso sul cibo. L'assunzione di pompelmo o succo di pompelmo deve essere evitata in quanto può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di crizotinib. Anche l'erba di San Giovanni deve essere evitata in quanto può determinare una riduzione della concentrazione plasmatica di crizotinib (vedere paragrafo 4.5).

Se una dose viene dimenticata, questa deve essere assunta non appena il paziente o il caregiver se ne ricorda. Se ciò avviene a meno di 6 ore dalla dose programmata successiva, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. Il paziente non deve assumere 2 dosi contemporaneamente per recuperare la dose dimenticata.

XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide

Le capsule rigide di XALKORI 200 mg e 250 mg devono essere deglutite intere preferibilmente con acqua e non devono essere rotte, disciolte o aperte.

XALKORI granuli in capsule da aprire

I granuli in capsule da aprire non devono essere masticati, frantumati o cosparsi sul cibo. L'involucro della capsula non deve essere ingerito ma aperto con cautela come segue:

- La capsula deve essere tenuta in modo che la scritta "Pfizer" si trovi in alto e deve essere picchiettata per assicurarsi che tutti i granuli siano scesi nella metà inferiore della capsula.
- Il fondo della capsula deve essere compresso delicatamente.
- La parte superiore e la parte inferiore della capsula devono essere ruotate in direzione opposta e separate per aprire la capsula.
- I granuli possono essere somministrati in 2 modi una volta aperta la capsula:
 1. svuotando il contenuto della capsula direttamente nella bocca del paziente;
OPPURE
 2. svuotando il contenuto della capsula in un dosatore asciutto reperito dal consumatore (ad es. un cucchiaino o un bicchierino dosatore) e successivamente somministrando i granuli nella bocca del paziente dal dosatore.
- Indipendentemente dalla modalità utilizzata, la capsula deve essere picchiettata per assicurarsi che vengano somministrati tutti i granuli.

Se non è possibile assumere l'intera dose prescritta di granuli in capsule da aprire in una sola volta, i granuli in capsule da aprire devono essere somministrati in porzioni fino a quando non viene assunta l'intera dose. Immediatamente dopo la somministrazione, deve essere assunta una quantità di acqua sufficiente a garantire che tutto il medicinale venga ingerito. Dopo che il medicinale è stato ingerito, è possibile assumere altri liquidi o alimenti (ad eccezione di quanto elencato al paragrafo 4.5 *Agenti che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di crizotinib*).

Nel foglio illustrativo sono riportati pittogrammi dettagliati della modalità di somministrazione dei granuli in capsule da aprire.

Pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK

Si raccomanda l'uso di antiemetici prima e durante il trattamento con crizotinib per prevenire nausea e vomito nei pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK. Gli agenti antiemetici e antidiarroeici standard sono raccomandati per gestire le tossicità

gastrointestinali. Si raccomandano terapie di supporto come idratazione per via endovenosa o orale, integrazione di elettroliti e supporto nutrizionale come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Confezioni autorizzate:

EU/1/12/793/005	AIC:042549055	/E	In base 32:	18LHTZ
20 mg - Granuli in capsule da aprire - Uso orale - Flacone (HDPE) - 60 capsule				
EU/1/12/793/006	AIC:042549067	/E	In base 32:	18LHUC
50 mg - Granuli in capsule da aprire - Uso orale - Flacone (HDPE) - 60 capsule				
EU/1/12/793/007	AIC:042549079	/E	In base 32:	18LHUR
150 mg - Granuli in capsule da aprire - Uso orale - Flacone (HDPE) - 60 capsule				

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**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorda con l'autorità nazionale competente il contenuto e la forma del materiale educativo. La terminologia usata nel materiale educativo deve essere in linea con le informazioni approvate relative al medicinale.

Dal momento della commercializzazione in poi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che tutti gli operatori sanitari che useranno o prescriveranno XALKORI abbiano ricevuto il kit con il materiale educativo.

Il kit con il materiale educativo deve contenere i seguenti elementi:

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio illustrativo.

2. Opuscolo informativo per il paziente (il cui testo è approvato dal CHMP).
3. Scheda per il paziente (il cui testo è approvato dal CHMP).

L'Opuscolo informativo per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Breve introduzione a crizotinib e lo scopo degli strumenti di minimizzazione del rischio.
- Informazioni su come assumere crizotinib, compreso cosa fare se si dimentica una dose.
- Descrizione degli effetti indesiderati gravi associati a crizotinib, compreso come gestirli e informare immediatamente il medico se il paziente sviluppa:
 - o Problemi respiratori associati a polmonite/ILD
 - o Confusione della mente, svenimento, fastidio al torace o battito cardiaco irregolare associati a bradicardia, prolungamento dell'intervallo QT e insufficienza cardiaca
 - o Anomalie negli esami della funzionalità del fegato associate a epatotossicità
 - o Alterazioni della vista, incluse istruzioni per valutare i sintomi visivi nella popolazione pediatrica
 - o Disturbi dello stomaco associati a perforazione gastrointestinale
- L'importanza di informare il medico, l'infermiere o il farmacista se il paziente utilizza altri medicinali.
- Informazioni sul fatto che crizotinib non deve essere utilizzato durante la gravidanza e sulla necessità di utilizzare metodi contraccettivi sicuri (oltre ai contraccettivi orali) durante il trattamento.

La Scheda per il paziente deve contenere gli elementi chiave discussi nell'Opuscolo informativo per il paziente. La Scheda separabile per il paziente deve essere mostrata agli operatori sanitari che non operano nell'équipe sanitaria del paziente.

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri identificati dalle Regioni o di specialista oncologo, pneumologo, internista, ematologo (RRL).