



**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 D.L. 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, 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;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011 n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

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 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) No 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del Regolamento (CEE) No. 1768/92, della Direttiva 2001/20/CE e del Regolamento (CE) No. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2001, 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 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 determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165/2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio Procedure Centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistrutto ;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistrutto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate, è stata delegata dal Direttore Generale Dott. Luca Li Bassi 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 convertito nella legge n. 189 dell' 8 novembre 2012;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 30 ottobre 2019 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dai medicinali dal 1 settembre al 30 settembre 2019 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

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 06 - 08 novembre 2019;

DETERMINA

Le confezioni dei seguenti medicinali per uso umano, di nuova autorizzazione, corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- TROGARZO
- VITRAKVI

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 D.L n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione 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, del D.L. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

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

Roma, 22/11/2019

Il Dirigente

(Dott.ssa Giuseppa Pistritto)



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 autorizzazione

TROGARZO

Codice ATC - Principio Attivo: J05AX23 - ibalizumab

Titolare: THERATECHNOLOGIES INTERNATIONAL LIMITED

Cod. Procedura EMEA/H/C/004961

GUUE 30/10/2019



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

Trogarzo, in associazione a uno o ad altri antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) resistente ai medicinali per i quali non sarebbe altrimenti possibile predisporre un regime antivirale soppressivo (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico esperto nella gestione dell'infezione da HIV.

Uso endovenoso

La soluzione diluita di ibalizumab deve essere somministrata da un operatore sanitario. Ibalizumab deve essere somministrato sotto forma di infusione endovenosa.

Ibalizumab non deve essere somministrato sotto forma di infusione endovenosa rapida o in bolo.

La durata della prima infusione (dose di carico) non deve essere inferiore a 30 minuti. Se non si sono verificate reazioni avverse associate all'infusione, la durata delle successive infusioni (dosi di mantenimento) può essere ridotta a non meno di 15 minuti.

Una volta conclusa l'infusione, sciacquare con 30 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

Tutti i pazienti devono essere monitorati durante e per 1 ora dopo il completamento della somministrazione di ibalizumab almeno per la prima infusione. In caso di reazioni, l'infusione deve essere interrotta e devono essere somministrate terapie mediche appropriate. Non è necessaria la

somministrazione di medicinali a scopo preventivo prima di ciascuna infusione. Se i pazienti non manifestano una reazione avversa correlata all'infusione, il tempo di osservazione post-infusione può essere successivamente ridotto a 15 minuti.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/19/1359/001 AIC: 048255018 /E In base 32:1G0N1B
200 MG - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) - 1,33 ML (150 MG/ML) - 2 FLACONCINI

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 europeo 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 di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia di ibalizumab in associazione ad altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 resistente ai medicinali per i quali non sarebbe altrimenti possibile predisporre un regime antivirale soppressivo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio basato sui dati provenienti da un registro di prodotto. Questo studio deve essere condotto	Presentazione del rapporto finale: 31-ott-2025

secondo un protocollo concordato.	
-----------------------------------	--

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)

Farmaco di nuova autorizzazione

VITRAKVI

Codice ATC - Principio Attivo: Larotrectinib

Titolare: BAYER AG

Cod. Procedura EMEA/H/C/004919

GUUE 30/10/2019



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

VITRAKVI in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da tumori solidi che presentino una fusione di geni del Recettore Tirosin-Chinasico Neurotrofico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK),

- che abbiano una malattia localmente avanzata, metastatica oppure nel caso in cui la resezione chirurgica possa determinare una severa morbidità, e
- che non dispongano di opzioni terapeutiche soddisfacenti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Modo di somministrazione

Il trattamento con VITRAKVI deve essere iniziato da medici esperti nella somministrazione di terapie antitumorali.

La presenza della fusione genica di NTRK in un campione tumorale deve essere confermata con un test convalidato prima di iniziare il trattamento con VITRAKVI.

VITRAKVI è per uso orale.

VITRAKVI è disponibile sotto forma di capsula o soluzione orale; le formulazioni hanno biodisponibilità orale equivalente e possono essere usate in modo intercambiabile.

Confezioni 001 e 002

Informare il paziente di deglutire la capsula intera con un bicchiere d'acqua. A causa del suo gusto amaro, la capsula non deve essere aperta, masticata o frantumata.

Le capsule possono essere assunte indipendentemente dai pasti, ma non devono essere assunte con pompelmo o succo di pompelmo.

Confezione 003

La soluzione orale deve essere somministrata per bocca con una siringa per uso orale da 1 mL o 5 mL o per via enterale attraverso una sonda di alimentazione naso-gastrica.

- Per dosi inferiori a 1 mL deve essere utilizzata una siringa per uso orale da 1 mL. La dose deve essere calcolata arrotondando il valore ai 0,1 mL più vicini.
- Per dosi pari e superiori a 1 mL deve essere utilizzata una siringa per uso orale da 5 mL. La dose deve essere calcolata arrotondando il valore ai 0,2 mL più vicini.
- VITRAKVI non deve essere mescolato con prodotti per la nutrizione se viene somministrato con una sonda di alimentazione naso-gastrica. L' interazione con i prodotti per la nutrizione potrebbe comportare il blocco della sonda.
- Per le istruzioni relative all'uso delle siringhe per uso orale e delle sonde di alimentazione vedere paragrafo 6.6.

La soluzione orale può essere assunta indipendentemente dai pasti, ma non deve essere assunta con pompelmo o succo di pompelmo.

Confezioni autorizzate:

EU/1/19/1385/001	AIC: 048215014	/E	In base 32:1FZDZ6
25 MG - CAPSULA RIGIDA - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 56 CAPSULE			
EU/1/19/1385/002	AIC: 048215026	/E	In base 32:1FZDZL
100 MG - CAPSULA RIGIDA - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 56 CAPSULE			
EU/1/19/1385/003	AIC: 048215038	/E	In base 32:1FZDZY
20 MG/ML - SOLUZIONE ORALE - USO ORALE - FLACONE (VETRO) - 100 ML - 1 FLACONE			

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 confermare ulteriormente l'efficacia di larotrectinib indipendentemente dall'istologia tumorale e di studiare i meccanismi di resistenza primaria e secondaria, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare un'analisi aggregata con aumento delle dimensioni del campione, compresa la relazione finale dello studio LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	30 Giugno 2024
Al fine di analizzare ulteriormente la tossicità a lungo termine e gli effetti sullo sviluppo di larotrectinib nei pazienti pediatrici, con particolare attenzione allo sviluppo neurologico e alle funzioni cognitive, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare la relazione finale dello studio LOXO-TRK-15003 (SCOUT), compresi i dati di follow-up a 5 anni.	31 Marzo 2027
Al fine di confermare ulteriormente la dose appropriata raccomandata per i pazienti pediatrici, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare un modello aggiornato di PK pop basato su un ulteriore campionamento PK in pazienti di età compresa tra 1 mese e 6 anni dallo studio LOXO-TRK-15003 (SCOUT).	30 Settembre 2021

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti:- Oncologo (RNRL) .