



**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 decreto legislativo 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" ed, 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 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del Farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

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;

Vista la determinazione STDG n. 973 del 18.8.2021 di conferimento alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, 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. 245/2004 citati, 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 ai sensi della determinazione n. 960/2021.

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 28 febbraio 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 gennaio 2022 al 31 gennaio 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 9, 10 e 11 marzo 2022;

DETERMINA

La confezione del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- VORAXAZE

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata 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 legislativo n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina 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 decreto legislativo n. 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,25/03/2022

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 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 registrazione**VORAXAZE****Codice ATC - Principio Attivo: V03AF09 Glucarpidase****Titolare: SERB S.A.S****Cod. Procedura EMEA/H/C/005467/0000****GUUE 28/02/2022**

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

Voraxaze è indicato per ridurre concentrazioni plasmatiche tossiche di metotrexato in adulti e bambini (di età pari e superiore a 28 giorni) con eliminazione ritardata di metotrexato o a rischio di tossicità da metotrexato.

Modo di somministrazione

Glucarpidasi deve essere usata sotto supervisione medica.

Per tenere conto di tutte le dosi di metotrexato (MTX) che possono essere somministrate a un paziente e la relativa durata di infusione, si raccomanda di utilizzare protocolli o linee guida di trattamento locali, se disponibili, per determinare quando deve essere somministrata glucarpidasi.

Le raccomandazioni per l'intervento con glucarpidasi sono prese in considerazione quando i livelli plasmatici di MTX sono maggiori di 2 deviazioni standard della media prevista della curva di escrezione di MTX. Inoltre la somministrazione di glucarpidasi deve idealmente avvenire entro 60 ore dall'inizio dell'infusione di HDMTX, perché le tossicità potenzialmente fatali possono non essere prevenibili oltre questo momento. Tuttavia i dati clinici mostrano che glucarpidasi continua ad essere efficace oltre questa finestra temporale.

Le raccomandazioni per l'intervento con glucarpidasi sono mostrate in dettaglio di seguito:

Dose MTX:	$\leq 1 \text{ g/m}^2$	$1-8 \text{ g/m}^2$	$8-12 \text{ g/m}^2$
Durata dell'infusione:	36-42 ore	24 ore	≤ 6 ore
Ore dopo l'inizio dell'infusione di MTX	Concentrazione plasmatica limite di MTX (μM)		
24 ore	-	.*	≥ 50
36 ore	-	≥ 30	≥ 30
42 ore	-	≥ 10	≥ 10
48 ore	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*iniziare le cure di supporto quando $\geq 120 \mu\text{M}$ ".

Come ulteriore guida per i pazienti che ricevono regimi brevi di infusione con MTX, la somministrazione di glucarpidasi può essere presa in considerazione come mostrato in dettaglio di seguito:

Dose MTX:	$3-3,5 \text{ g/m}^2$	5 g/m^2
Ore dopo l'inizio dell'infusione di MTX	Concentrazione plasmatica limite di MTX (μM)	
24 ore	≥ 20	-
36 ore	-	≥ 10
48 ore	≥ 5	≥ 6

Ricostituire ogni flaconcino di Voraxaze 1.000 unità con 1 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% prima dell'uso. La ricostituzione deve avvenire subito prima dell'uso (non diluire ulteriormente). Il medicinale deve essere somministrato per via endovenosa mediante iniezione endovenosa in bolo della durata di 5 minuti.

Dopo la ricostituzione con 1 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9%, ogni mL conterrà 1.000 unità di glucarpidasi.

Per estrarre la soluzione dai flaconcini deve essere usata una siringa adatta a prelevare piccoli volumi. Potrebbe non essere sempre possibile prelevare 1 mL completo dal flaconcino, ma il prelievo di almeno 0,90 mL dal flaconcino fornirà una quantità di glucarpidasi adeguata per il dosaggio.

Lavare la linea endovenosa prima e dopo la somministrazione.

Confezioni autorizzate:

EU/1/21/1586/001 AIC:049882018 /E In base 32: 1HL8X2
 1000 IU / ml - Polvere per soluzione per iniezione - Uso endovenoso - flaconcino (vetro) - 1 flaconcino

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 rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, 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
Per caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di glucarpidasi per ridurre le concentrazioni plasmatiche tossiche di metotrexato in adulti e bambini (di età pari e superiore a 28 giorni) con eliminazione ritardata di metotrexato o a rischio di tossicità da metotrexato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio da un registro di pazienti trattati con glucarpidasi, da svolgersi su pazienti con compromissione della clearance di metotrexato in base a un protocollo concordato.	Aggiornamenti annuali da presentare al momento della rivalutazione annuale.

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).