



**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 31 gennaio 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 dicembre 2021 al 31 dicembre 2021 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 8, 9, 10 e 11 febbraio 2022;

DETERMINA

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

- RYBREVANT

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, 01/04/2022

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.

RYBREVANT

Codice ATC - Principio Attivo: L01FX18 Amivantamab

Titolare: JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.

Cod. Procedura EMEA/H/C/005454/0000

GUUE 31/01/2022



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

Rybrevent in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino.

Modo di somministrazione

Il trattamento con Rybrevent deve essere iniziato e supervisionato da un medico con esperienza nell'uso di medicinali oncologici.

Rybrevent deve essere somministrato da un operatore sanitario con accesso a supporto medico appropriato per gestire eventuali reazioni correlate all'infusione (*infusion-related reactions*, IRR), qualora si dovessero verificare.

Prima di iniziare la terapia con Rybrevent, deve essere stabilito lo stato positivo alla mutazione da inserzione dell'esone 20 dell'EGFR utilizzando un metodo di analisi convalidato (vedere paragrafo 5.1).

Rybrevent è per uso endovenoso. Viene somministrato come infusione endovenosa dopo diluizione con soluzione sterile di glucosio al 5% o soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Rybrevant deve essere somministrato con filtrazione in linea.

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

Velocità di infusione

Dopo la diluizione, l'infusione deve essere somministrata per via endovenosa alle velocità di infusione indicate nella Tabella 5 di seguito. A causa della frequenza di IRR in occasione della prima dose, amivantamab deve essere infuso attraverso una vena periferica la Settimana 1 e la Settimana 2; l'infusione attraverso una linea centrale può avvenire nelle settimane successive, quando il rischio di IRR è inferiore (vedere paragrafo 6.6). Si raccomanda di preparare la prima dose quanto più possibile in prossimità della somministrazione, per massimizzare la probabilità di riuscire a completare l'infusione in caso di una IRR.

Tabella 5. Velocità di infusione per la somministrazione di Rybrevant

Dose da 1.050 mg			
Settimana	Dose (per sacca da 250 mL)	Velocità di infusione iniziale	Velocità di infusione successiva[‡]
Settimana 1 (infusione con dose frazionata)			
Settimana 1 <i>Giorno 1</i>	350 mg	50 mL/ora	75 mL/ora
Settimana 1 <i>Giorno 2</i>	700 mg	50 mL/ora	75 mL/ora
Settimana 2	1.050 mg	85 mL/ora	
Settimane successive*	1.050 mg	125 mL/ora	
Dose da 1.400 mg			
Settimana	Dose (per sacca da 250 mL)	Velocità di infusione iniziale	Velocità di infusione successiva[‡]
Settimana 1 (infusione con dose frazionata)			
Settimana 1 <i>Giorno 1</i>	350 mg	50 mL/ora	75 mL/ora
Settimana 1 <i>Giorno 2</i>	1.050 mg	35 mL/ora	50 mL/ora
Settimana 2	1.400 mg	65 mL/ora	
Settimana 3	1.400 mg	85 mL/ora	
Settimane successive*	1.400 mg	125 mL/ora	

* Dopo la Settimana 5, i pazienti ricevono la dose ogni 2 settimane.

‡ In assenza di IRR, dopo 2 ore bisogna aumentare la velocità di infusione iniziale alla velocità di infusione successiva.

Confezioni autorizzate:

EU/1/21/1594/001 AIC:049823014 /E In base 32: 01HJH6
350 mg - Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) 7 ml – 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 subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14 *bis* 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 e la sicurezza di amivantamab nel trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del EGFR, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio 61186372NSC3001, uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto, che confronta amivantamab in associazione alla terapia con carboplatino-pemetrexed rispetto a carboplatino-pemetrexed, in pazienti con NSCLC avanzato o metastatico con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del EGFR, nel setting di prima linea.	31/03/2023

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