

**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 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 8 gennaio 2024, n.3 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 11 del 15 gennaio 2024;

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;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale Direttore Tecnico - Scientifico dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 10-bis del citato decreto del Ministro della Salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.;

Vista la determina del Dir. Tecnico Scientifico n. 2/2024 di conferma alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, (già conferita con Determinazione direttoriale n. 973 del 18 agosto 2021 già confermata da ultimo con determinazione del Sostituto del Direttore Generale n. 54 del 17.2.2023) 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;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021»;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 29 dicembre 2023 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° novembre 2023 al 30 novembre 2023 che 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 08 - 10 gennaio 2024;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 26/02/2024 (Prot.n. 0024010-26/02/2024-AIFA_UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale VANFLYTA (*Quizartinib*);

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- VANFLYTA

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.

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 - Settore HTA ed economia del farmaco - 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 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).

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

Roma,15/03/2024

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.

Farmaco di nuova registrazione**VANFLYTA****Codice ATC - Principio Attivo: L01EX11 Quizartinib****Titolare: DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH****Cod. Procedura EMEA/H/C/005910/0000****GUUE 29/12/2023**

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

VANFLYTA è indicato in associazione a chemioterapia di induzione standard a base di citarabina e antraciclina e chemioterapia di consolidamento standard a base di citarabina, seguite da VANFLYTA come monoterapia di mantenimento, per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) FLT3-ITD-positiva di nuova diagnosi.

Modo di somministrazione

Il trattamento con VANFLYTA deve essere iniziato da un medico esperto nell'uso di terapie oncologiche.

Prima di assumere VANFLYTA, i pazienti affetti da LMA devono avere conferma di LMA FLT3-ITD-positiva mediante un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE con destinazione d'uso corrispondente. Qualora non sia disponibile un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE, la conferma di LMA FLT3-ITD-positiva deve essere valutata con un test validato alternativo.

Devono essere eseguiti ECG e devono essere corrette le anomalie elettrolitiche prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

VANFLYTA è per uso orale.

Le compresse devono essere assunte ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, con o senza cibo.

Confezioni autorizzate:

EU/1/23/1768/001 AIC:050967013 /E In base 32: 1JMDH5
17,7 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale blister (alluminio/alluminio) - 14 × 1 compresse (dose unitaria)

EU/1/23/1768/002 AIC:050967025 /E In base 32: 1JMDHK
17,7 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale blister (alluminio/alluminio) - 28 × 1 compresse (dose unitaria)

EU/1/23/1768/003 AIC:050967037 /E In base 32: 1JMDHX
26,5 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - blister (alluminio/alluminio) - 14 × 1 compresse (dose unitaria)

EU/1/23/1768/004 AIC:050967049 /E In base 32: 1JMDJ9
26,5 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - blister (alluminio/alluminio) - 28 × 1 compresse (dose unitaria)

EU/1/23/1768/005 AIC:050967052 /E In base 32: 1JMDJD
26,5 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - blister (alluminio/alluminio) - 56 × 1 compresse (dose unitaria)

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.

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).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di VANFLYTA in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il programma educativo è finalizzato a sensibilizzare il medico prescrittore e il paziente/la persona che lo assiste riguardo al rischio di reazioni avverse al farmaco (*adverse drug reaction*, ADR) gravi correlate al prolungamento dell'intervallo QTc e alle azioni da intraprendere per minimizzare la comparsa di tale rischio nei pazienti trattati con VANFLYTA.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui VANFLYTA è in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/le persone che li assistono destinati a prescrivere, dispensare e utilizzare VANFLYTA abbiano accesso al/ricevano il pacchetto educativo seguente:

- Materiale educativo per i medici
- Pacchetto informativo per i pazienti

Materiale educativo per i medici:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli operatori sanitari

La Guida per gli operatori sanitari conterrà gli elementi chiave seguenti:

- descrizione delle ADR gravi correlate al prolungamento dell'intervallo QTc verificatesi con quizartinib
- descrizione dettagliata del regime posologico raccomandato di VANFLYTA: dose iniziale e criteri per l'incremento della dose
- descrizione dettagliata della sospensione della dose, della riduzione della dose e dell'interruzione definitiva del trattamento con VANFLYTA, sulla base della durata dell'intervallo QTc
- modifica della dose di VANFLYTA per l'uso concomitante con inibitori forti del CYP3A
- gestione di altre terapie farmacologiche concomitanti note per causare un prolungamento del QT
- frequenza del monitoraggio mediante ECG
- monitoraggio e gestione degli elettroliti sierici

Pacchetto informativo per i pazienti:

- Foglio illustrativo
- Scheda per il paziente

La Scheda per il paziente conterrà gli elementi chiave seguenti:

- un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari, indicante che il trattamento con VANFLYTA può aumentare il rischio di ADR gravi correlate al prolungamento dell'intervallo QTc
- informazioni importanti per gli operatori sanitari non coinvolti nell'assistenza regolare del paziente, riguardo alla gestione del paziente relativamente al prolungamento del

QTc

- informazioni importanti per i pazienti/le persone che li assistono riguardo ai segni o sintomi di ADR gravi correlate a prolungamento dell'intervallo QTc e a quando rivolgersi a un operatore sanitario
- recapiti del medico prescrittore di VANFLYTA

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, ematologo (RNRL).