

**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 regolamento (CE) N. 1234/2008 della Commissione europea del 24 novembre 2008 concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari;

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 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 il decreto del Ministro della salute 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.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 31 marzo 2025 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° febbraio 2025 al 28 febbraio 2025 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 aprile 2025;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 02/05/2025 (Prot.n 0053545-02/05/2025-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale WELIREG (*Belzutifan*);

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:

- WELIREG

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 determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

5. I successivi provvedimenti di classificazione e rimborsabilità, ai sensi dell'art. 8, comma 10 della legge 24 dicembre 1993, n. 537, verranno pubblicati unicamente sul portale "Trovanorme" accessibile dal sito istituzionale dell'Agenzia sviluppato in collaborazione con l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, dei quali sarà dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma,

Il Presidente
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.

Farmaco di nuova registrazione

WELIREG

Codice ATC - Principio Attivo: L01XX74 Belzutifan

Titolare: MERCK SHARP & DOHME B.V.

Cod. Procedura EMEA/H/C/005636/0000

GUUE 31/03/2025



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

Carcinoma a cellule renali (*renal cell carcinoma*, RCC)

WELIREG in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a cellule chiare, progredito a seguito di due o più linee di terapia che includevano un inibitore di PD-(L)1 e di almeno due terapie mirate anti-VEGF.

Tumori associati alla malattia di von Hippel-Lindau (VHL)

WELIREG in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con malattia di von Hippel-Lindau che necessitano di terapia per carcinoma a cellule renali (RCC) localizzato, per emangioblastomi del sistema nervoso centrale (SNC) o per tumori neuroendocrini del pancreas (*pancreatic neuroendocrine tumours*, pNET) associati alla malattia di von Hippel-Lindau e per i quali le procedure locali non sono adeguate.

Modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata e seguita da medici specialisti con esperienza nel trattamento del cancro.

WELIREG è per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere e possono essere assunte con o senza cibo. Le compresse non devono essere divise, frantumate o masticate, poiché non è noto se ciò influisca sull'assorbimento di belzutifan.

Confezioni autorizzate:

EU/1/24/1893/001	AIC:051913010	/E	In base 32:	1KJ89L
40 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Blister (Al/Al) - 30 compresse				
EU/1/24/1893/002	AIC:051913022	/E	In base 32:	1KJ89Y
40 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Blister (Al/Al) - 90 (3 x 30) compresse (confezione multipla)				

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 all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

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 per i 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 WELIREG in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato della guida per gli operatori sanitari, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del materiale di informazione sulla sicurezza. La scheda per il paziente è inclusa nella confezione.

I materiali di informazione sulla sicurezza sono volti a dare informazioni sulle appropriate misure contraccettive per prevenire le gravidanze nelle pazienti trattate con belzutifan.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato membro dove WELIREG è in commercio, tutti gli operatori sanitari e le pazienti di sesso

femminile in età fertile che si prevede possano prescrivere o utilizzare WELIREG, rispettivamente, abbiano accesso al/ricevano il seguente materiale educativo:

- Guida per gli operatori sanitari
- Scheda per il paziente

Materiale educativo per gli operatori sanitari:

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

Guida per gli operatori sanitari:

- Se somministrato in donne in gravidanza, belzutifan può causare danni embrio-fetali, compresa la perdita del feto.
- Belzutifan è controindicato in donne in gravidanza in trattamento per tumori associati alla malattia di von Hippel-Lindau (VHL).
- Belzutifan non deve essere utilizzato in donne in gravidanza in trattamento per il carcinoma a cellule renali a meno che le condizioni cliniche rendano necessario il trattamento con belzutifan.
- Dettagli su come ridurre il rischio potenziale di esposizione durante la gravidanza per le donne in età fertile in base a quanto segue:
 - Prima di iniziare il trattamento con belzutifan deve essere eseguito un test di gravidanza.
 - Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento con belzutifan e fino ad almeno 1 settimana dopo l'ultima dose.
 - Spiegare alla paziente che belzutifan può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Pertanto, si deve usare un metodo contraccettivo non ormonale o far utilizzare un preservativo al partner maschile
 - Prima di iniziare il trattamento con belzutifan, le pazienti in età fertile devono essere informate sul rischio potenziale di danno embrio-fetale e delle misure contraccettive appropriate.
- Se è pianificata una gravidanza o se viene accertata una gravidanza, è necessario interrompere il trattamento con belzutifan.
- Nella confezione è inclusa una scheda per il paziente. Prima dell'inizio del trattamento, gli operatori sanitari devono informare ogni paziente di sesso femminile in età fertile sullo scopo della scheda per il paziente.

Scheda per il paziente:

- Belzutifan non deve essere utilizzato da donne in gravidanza perché se somministrato durante la gravidanza, l'uso di belzutifan può causare danni al feto, inclusa la perdita del feto.
- Testo che descrive come ridurre il rischio potenziale di esposizione durante la gravidanza in base a quanto segue:
 - Prima di iniziare il trattamento con belzutifan deve essere eseguito un test di gravidanza.
 - Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento con belzutifan e fino ad almeno 1 settimana dopo l'ultima dose.
 - Belzutifan può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Pertanto, si deve usare un metodo contraccettivo non ormonale o far utilizzare un preservativo al partner maschile.

- Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con belzutifan, contattare immediatamente il medico.
- Dettagli di contatto del medico prescrittore di belzutifan.
- Le donne in età fertile devono essere informate di rivolgersi al medico per la contraccezione durante l'assunzione di belzutifan.
- Informare le pazienti di fare riferimento al foglio illustrativo per ulteriori informazioni sulla sicurezza di belzutifan

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 l'efficacia e la sicurezza di belzutifan in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti con malattia di von Hippel-Lindau che necessitano di terapia per carcinoma a cellule renali (RCC) localizzato, per emangioblastomi del sistema nervoso centrale (SNC) o per tumori neuroendocrini del pancreas (<i>pancreatic neuroendocrine tumours</i> , pNET) associati alla malattia di von Hippel-Lindau e per i quali le procedure locali non sono adeguate, il titolare dell'autorizzazione in corso all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio MK-6482-004, uno studio in aperto a braccio singolo di Fase 2 per valutare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di belzutifan nel trattamento del carcinoma a cellule renali associato alla malattia di von Hippel-Lindau.	Q1 2027
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di belzutifan in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti con malattia di von Hippel-Lindau che necessitano di terapia per RCC localizzato, per emangioblastomi del SNC o per pNET associati alla malattia di von Hippel-Lindau e per i quali le procedure locali non sono adeguate, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati di efficacia e sicurezza provenienti da almeno 64 pazienti con almeno 24 mesi di follow-up della coorte B1 per lo studio in corso MK-6482-015, uno studio di Fase 2 non controllato per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di belzutifan nei pazienti con tumori associati alla malattia di von Hippel-Lindau che hanno almeno 1 tumore RCC, pNET o feocromocitoma/paraganglioma (PPGL) misurabile.	Q1 2027

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 - centri di riferimento indicati dalle Regioni per la cura delle malattie rare o di specialisti - oncologo (RNRL).