



**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 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 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;

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 Pistritto;

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 determina direttoriale n. 257/2020 del 13 marzo 2020, recante: "Conferma dei provvedimenti di delega" per la adozione di provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della legge 08 novembre 2012 n. 189", già conferita alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

Visto il Regolamento della Commissione 712/2012 di modifica del Regolamento (CE) 1234/2008 del 24 novembre 2008 riguardante "La variazione dei termini per la adozione delle decisioni della Commissione per la autorizzazione alla immissione in commercio dei farmaci per uso umano";

Vista la approvazione da parte dell'EMA della variazione EMEA/H/C/004919/II/0010/G del 28 gennaio 2021 che ha autorizzato la immissione in commercio della nuova confezione europea n. EU/1/19/1385/004;

Vista la istanza della azienda titolare pervenuta a questa Agenzia il 09.03.2021 prot. n. 28394/A con la quale viene richiesta la autorizzazione alla immissione in commercio della nuova confezione del farmaco VITRAKVI presentazione europea n. EU/1/19/1385/004 approvata con procedura centralizzata EMEA/H/C/004919/II/0010/G nelle more della

pubblicazione della Decisione nel Registro Comunitario e in Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea;

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 6, 7, 8, 9 e 12 aprile 2021;

DETERMINA

Nelle more della pubblicazione della Decisione della Commissione e in Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea la nuova confezione del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- VITRAKVI

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, 30/04/2021

Il Dirigente
(Dott.ssa Giuseppa Pistritto)

Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5 della legge n.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.

Nuove confezioni

VITRAKVI

Codice ATC - Principio Attivo: L01XE53 Larotrectinib

Titolare: BAYER AG

Cod. Procedura EMEA/H/C/004919/II/0010/G



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 Tirocin-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 *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.

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/1/19/1385/004 AIC:048215040 /E In base 32: 1FZF00
20 MG / ML - SOLUZIONE ORALE - USO ORALE - FLACONE (VETRO) 50 ML - 2 FLACONI

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).