

Per le “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”, per gli aggiustamenti posologici si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascuno dei medicinali compresi nello schema PAXG.

**Altre condizioni da osservare:** le modalità previste dagli articoli 4, 5, 6 del provvedimento datato 20 luglio 2000 citato in premessa, in relazione a: art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda come da Provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001); art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale; art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

### DATI DA INSERIRE NEL REGISTRO

Nel corso del trattamento dello schema PAXG (cisplatino, nab-paclitaxel, capecitabina, gemcitabina) deve essere effettuato:

- 1) il monitoraggio della funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina) prima d’iniziare il trattamento e almeno ogni due settimane nei primi 2 mesi di trattamento. In seguito, il monitoraggio deve proseguire con cadenza almeno mensile ed in base alle esigenze cliniche.
- 2) il monitoraggio di emocromo almeno ogni 2 settimane nei primi due mesi di trattamento e proseguire con cadenza mensile.
- 3) il monitoraggio dei parametri biochimici e metabolici e, se necessario, un’adeguata terapia sostitutiva conforme alla comune pratica clinica.
- 4) il monitoraggio della pressione arteriosa e la funzionalità cardiaca.

20A00079

DETERMINA 19 dicembre 2019.

**Inserimento del medicinale «Regorafenib (Stivarga)» nell’elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento del glioblastoma multiforme recidivato.** (Determina n. 143345/2019).

### IL DIRIGENTE DELL’AREA PRE-AUTORIZZAZIONE

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, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l’Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell’economia e delle finanze, 20 settembre 2004, n. 245, e successive modificazioni, recante norme sull’organizzazione e il funzionamento AIFA;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell’ordinamento del personale dell’AIFA, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12;

Visto il decreto del Ministro della salute dell’11 dicembre 2019, con cui il dott. Renato Massimi è stato nominato sostituto del direttore generale dell’AIFA nelle more dell’espletamento della procedura di nomina del nuovo direttore generale dell’AIFA;

Vista la determina direttoriale n. 1851 del 13 dicembre 2019 di conferma della determina direttoriale di delega n. 1792 del 13 novembre 2018, con cui la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell’area pre-autorizzazione, è stata de-



legata dal direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera a) del decreto-legge n. 269/2003, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, relativo alle misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la determinazione del tetto di spesa per l'anno 1996 e, in particolare, l'art. 1, comma 4, che dispone l'erogazione a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e dei medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 20 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 219 del 19 settembre 2000 con *errata-corrige* nella *Gazzetta Ufficiale* n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto il provvedimento CUF del 31 gennaio 2001, concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nel succitato elenco, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 24 marzo 2001, n. 70;

Considerati i risultati dello studio «*Regorafenib in Relapsed Glioblastoma REGOMA Study Randomized, Controlled Open-label Phase II Clinical Trial*» che ha confrontato l'efficacia di regorafenib rispetto alla lomustina in pazienti con recidiva di glioblastoma;

Ritenuto opportuno consentire la prescrizione di detto medicinale a totale carico del Servizio sanitario nazionale per il trattamento dei pazienti affetti da glioblastoma multiforme in prima recidiva dopo trattamento adiuvante;

Tenuto conto della decisione assunta dalla CTS dell'AIFA nelle riunioni del 14, 15 e 16 ottobre 2019 - stralcio verbale n. 15;

Ritenuto, pertanto, di includere il medicinale regorafenib nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento del glioblastoma multiforme recidivato;

Determina:

#### Art. 1.

Il medicinale REGORAFENIB (Stivarga) è inserito, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, nell'elenco istituito col provvedimento della Commissione unica del farmaco, per l'indicazione di cui all'art. 2.

#### Art. 2.

1. Il medicinale di cui all'art. 1 è erogabile a totale carico del Servizio sanitario nazionale per il trattamento del glioblastoma multiforme recidivato, nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato 1 che fa parte integrante della presente determina.

2. Ai fini della consultazione delle liste dei farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, si rimanda agli elenchi pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA <https://www.aifa.gov.it>

#### Art. 3.

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 19 dicembre 2019

Il dirigente: PETRAGLIA



**Denominazione:** Regorafenib (Stivarga)

**Indicazione terapeutica:** trattamento del glioblastoma multiforme recidivato.

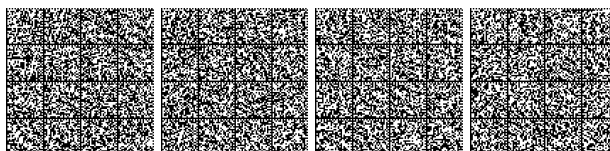
**Criteri di inclusione:**

- età  $\geq$  18 anni;
- diagnosi di glioblastoma confermata istologicamente;
- prima recidiva dopo trattamento adiuvante (chirurgia seguita da radioterapia e chemioterapia con temozolomide con o senza bevacizumab) in pazienti che non hanno ricevuto ulteriori interventi terapeutici;
- ECOG  $\leq$ 1 inferiore, o performance status secondo di Karnofsky  $\geq$ 70;
- progressione della malattia evidenziata alla risonanza magnetica, secondo i criteri RANO, almeno 12 settimane dopo il completamento della radioterapia (a meno che la recidiva non si sia verificata al di fuori del campo di radiazione o sia stata documentata istologicamente);
- dose stabile o decrescente di steroidi per 1 settimana prima della risonanza magnetica al basale;
- adeguata funzionalità midollare (emoglobina  $>$  9 g /dl, globuli bianchi  $>$   $3,0 \times 10^9$ / L, conta assoluta dei neutrofili  $>$  1500 per  $\text{mm}^3$  senza trasfusione o fattore di stimolazione delle colonie di granulociti, conta piastrinica  $\geq$ 100 000 per  $\mu\text{L}$ ), epatica (limite massimo di bilirubina  $<$ 1,5 del normale [ULN], alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi  $<$ 3 x ULN) e funzionalità renale (creatinina sierica  $<$  1,5 x ULN e velocità di filtrazione glomerulare  $\geq$ 30 ml/min per  $1,73 \text{ m}^2$ ); lipasi sierica 1,5 volte l'ULN o inferiore e tempo di protrombina - rapporto normalizzato internazionale inferiore a 1,5 volte l'ULN.

I pazienti sottoposti a intervento chirurgico per recidiva possono essere trattati con regorafenib solo in caso di conferma istologica di recidiva di glioblastoma. Tali pazienti possono essere trattati con regorafenib solo in seguito ad adeguato recupero fisico dopo l'intervento e comunque non prima delle 4 settimane dall'intervento chirurgico.

**Criteri di esclusione:**

- precedenti trattamenti chemioterapici per la malattia ricorrente;
- precedente trattamento con regorafenib o qualsiasi altro inibitore della chinasi VEGFR;
- trattamento con temozolomide nelle 4 settimane precedenti;
- malattia ricorrente localizzata a livello extra-cerebrale;
- ipertensione arteriosa non controllata (pressione arteriosa sistolica  $>$  140 mm Hg o pressione diastolica  $>$  90 mm Hg) nonostante una gestione medica ottimale;
- infarto miocardico meno di 6 mesi prima dell'inizio del trattamento con regorafenib;
- eventi trombotici o embolici arteriosi (inclusi attacchi ischemici transitori) o embolia polmonare entro 6 mesi prima dell'inizio del trattamento con regorafenib.
- infezione da virus dell'epatite B o C attiva o cronica che richiede un trattamento con terapia antivirale;
- uso di potenti inibitori o induttori del citocromo P3A4 (CYP3A4).



**Periodo di prescrizione a totale carico del Servizio sanitario nazionale:** fino a nuova determinazione dell'Agencia Italiana del Farmaco.

### Piano terapeutico

Il trattamento con regorafenib deve essere intrapreso solo da medici specialisti esperti nell'uso del medicinale.

Dosaggio: 160 mg/die di regorafenib per os, per 3 settimane consecutive di trattamento, seguite da una settimana senza terapia. Questo periodo di 4 settimane è considerato un ciclo di trattamento.

E' possibile una riduzione della dose, valutata clinicamente in base agli eventuali eventi avversi verificatisi.

### Aggiustamenti posologici

Può essere necessario interrompere il trattamento e/o ridurre la dose, a seconda della sicurezza e tollerabilità individuale. La modifica della dose deve avvenire con variazioni di 40 mg.

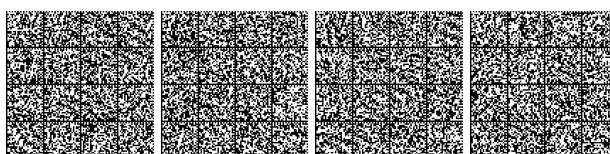
La minima dose giornaliera raccomandata è di 80 mg. La massima dose giornaliera è di 160 mg.

Tabella 1: Riduzioni di dose Regorafenib in caso di eventi avversi

<b>Livello dose</b>	<b>Numero di compresse</b>
Livello dose 0 (dose standard)	4 compresse di regorafenib 40 mg (160 mg totale)
Livello dose I	3 compresse regorafenib 40 mg ( 120 mg totale)
Livello dose II	2 compresse regorafenib 40 mg (80 mg totale)

Tabella 2: riduzione di dose in relazione alla gravità degli eventi avversi .

<b>Severità Grado</b>	<b>Interruzione Dose</b>	<b>Riduzione Dose</b>	<b>Dose per i cicli successivi</b>
Grado 0-2	Trattare	Nessun cambiamento	Nessun cambiamento
Grado 3	Interrompere fino a tossicità di Grado 0-1	Ridurre di un livello di dose	Se la tossicità rimane di grado 2, la possibilità di somministrare la dose iniziale può essere considerata a discrezione de medico . Se la dose viene aumentata nuovamente e la tossicità (di grado 3) si ripresenta, istituire l'interruzione permanente
Grado 4	Interrompere fino a tossicità di Grado 0-1	Ridurre di un livello di dose.	Il medico deve considerare l'interruzione permanente.



Per le “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”, per le modifiche di dose e misure raccomandate in caso di eritrodissestesie palmo-plantare (EPP) e in caso di alterazioni correlate al farmaco negli indici di funzionalità epatica, si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Stivarga.

Durata della terapia: la terapia viene in genere somministrata fino a progressione, o alla comparsa di tossicità inaccettabile (grado 4 sec. CTCAE secondo discrezione clinica, tossicità grado >2 sec CTCAE non risolta entro 4 settimane dalla sospensione del trattamento).

#### **Altre condizioni da osservare**

Le modalità previste dagli articoli 4, 5, 6 del provvedimento datato 20 luglio 2000 citato in premessa, in relazione a: art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda come da Provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001); art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale; art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

#### **DATI DA INSERIRE NEL REGISTRO**

Nel corso del trattamento con regorafenib devono essere effettuati:

- 1) il monitoraggio della funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina) prima d’iniziare il trattamento con regorafenib e almeno ogni due settimane nei primi 2 mesi di trattamento. In seguito, il monitoraggio deve proseguire con cadenza almeno mensile e in base alle esigenze cliniche;
- 2) il monitoraggio di emocromo e parametri di coagulazione nei pazienti a rischio e in quelli trattati con anticoagulanti, almeno ogni 2 settimane nei primi due mesi di trattamento;
- 3) il monitoraggio dei parametri biochimici e metabolici e, se necessario, deve essere effettuata un’adeguata terapia sostitutiva conforme alla comune pratica clinica;
- 4) il monitoraggio della pressione arteriosa: in caso di ipertensione è necessario trattarla in accordo con la normale pratica clinica.

20A00080

