



Prot. n. AOO/081, 739 del

7 FEB. 2020

Alla cortese attenzione:

Direttori Generali e Sanitari

delle Aziende Sanitarie Locali

(e per il loro tramite ai

- *Direttori dei Distretti Socio Sanitari*
- *Direttori Medici dei P.O.*
- *Direttori delle Farmacie Ospedaliere e Territoriali*
- *Medici Specialisti)*

Direttori Generali e Sanitari

delle Aziende Ospedaliere Universitarie
degli IRCCS pubblici

(e per il loro tramite ai

- *Direttori delle Farmacie Ospedaliere*
- *Medici Specialisti)*

Rappr. Legali degli IRCCS privati ed E.E.

(e per il loro tramite ai

- *Direttori di Farmacia Ospedaliere*
- *ai Medici Specialisti)*

Oggetto: Determinazione AIFA n.143345/2019 in merito al medicinale Stivarga (Regorafenib) indicato nei pazienti con glioblastoma multiforme recidivato. Centri autorizzati alla prescrizione.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con Determinazione n. 143345 del 19 dicembre 2019, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 5 del 08.01.2020, che si allega, ha disposto

- per l'indicazione terapeutica "*glioblastoma multiforme recidivato*"; l'inclusione del medicinale Stivarga (Regorafenib) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della L. 648/96 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".



Pertanto, si riporta di seguito, in Tab.1, l'elenco dei centri preposti al trattamento della patologia e alla prescrizione della medicinale in oggetto.

Tab. 1 Centri autorizzati dalla Regione alla prescrizione (esclusivamente specialista oncologo) del medicinale in oggetto

CENTRI	U.O./Serv. Ambul. Ospedalieri (spec. Oncologo)	CODICE EDOTTO
ASL BA		
P.O. della Murgia - Altamura	Medicina Interna/Gen.-Amb. di Oncologia	970137
P.O. S. Paolo	Medicina Interna/Gen.-Servizio di Oncologia	099410
P.O. Molfetta	Chirurgia Generale-Amb. Oncologia	098377
ASL BT		
P.O. Barletta	Oncologia	971186
PTA Trani	Poliambulatorio Specialistico del PTA Oncologico	099767
ASL BR		
P.O. Perrino -Brindisi	Oncologia	967561
P.O. Francavilla Fontana (Ceglie Messapica)	Medicina Interna-DH Oncologia	967631
P.T.A. Fasano	Ambulatorio di Oncologia (Medicina Interna di Ostuni)	967602
ASL FG		
P.O. Cerignola	Medicina Interna/Gen.-DH Oncologia	969545
P.O. San Severo	Medicina Interna-DH Oncologia	969796
CDC Brodetti Foggia	Medicina Interna-Amb. di Oncologia	969562
ASL LE		
P.O. V.Fazzi	Oncologia	970023
P.O. Gallipoli	Oncologia	971276
P.O. Casarano	Oncologia	971275
P.O. Copertino	Medicina Interna-Amb. di Oncologia	970047
P.O. Scorrano	Medicina Interna-Amb. di Oncologia	970074
P.O. Galatina	Medicina Interna-Amb. di Oncologia	969406
ASL TA		
P.O. SS. Annunziata/Moscato	Oncologia	968184
P.O. Castellaneta	Medicina Interna-Amb. di Oncologia	968212



P.O. Manduria	Medicina Interna-Amb. di Oncologia	964914
CDC Villa Verde Taranto	Oncologia	965799
AAOO Univ. - IRCCS - EE		
AO Univ. OORR Foggia	Oncologia OORR Foggia Servizio Oncologia P.O. Lucera	968578 100030
Istituto Tumori Giovanni Paolo II (BA)	Oncologia	965604
IRCCS Saverio De Bellis (BA)	Oncologia	099546
Casa Sollievo della Sofferenza	Oncologia	969584
AO Univ. Cons. Policlinico - Bari	Oncologia Medicina Interna (Deg.-Amb.-DH di Oncologia)	964643 966232
Ente Eccl. Osp. Gen. Reg Miulli	Oncologia	099578
Ospedale Generale Prov. Card .G.Panico	Oncologia	971402

Tale ricognizione è stata effettuata in base a provvedimenti autorizzativi medio tempore emessi dalla competente Sezione Strategie e Governo dell'Offerta e Servizio Accreditamenti della Regione Puglia sul Sistema Informativo Regionale Edotto, che costituisce la base informativa di riferimento.

I Direttori Sanitari dei P.O., per quanto concerne l'abilitazione degli specialisti preposti alla prescrizione del medicinale in oggetto, si devono attenere scrupolosamente ai Centri sopra individuati, verificando puntualmente che ogni **specialista oncologo** sia incardinato nelle U.O. riconosciute.

Le prescrizioni del medicinale in oggetto devono essere obbligatoriamente registrate nel Nuovo Sistema Informativo EDOTTO mediante la funzionalità "prescrizione on line", specificando l'erogabilità a totale carico del SSN ai sensi della L. 648/96, per l'indicazione terapeutica "*glioblastoma multiforme recidivato*", per consentire le successive fasi di monitoraggio e erogazione.



**REGIONE
PUGLIA**

**DIPARTIMENTO PROMOZIONE
DELLA SALUTE, DEL BENESSERE
E DELLO SPORT PER TUTTI**

**SEZIONE RISORSE STRUMENTALI E
TECNOLOGICHE**

Servizio Politiche del Farmaco

La dispensazione dovrà essere effettuata da parte dei Servizi Farmaceutici Territoriali delle ASL.

Il responsabile del presente procedimento è il dott. F. Colasuonno del Servizio Politiche del Farmaco regionale, che potrà essere contattato per eventuali ulteriori informazioni in merito all'indirizzo mail f.colasuonno@regione.puglia.it

Distinti saluti.

AP/

Il Responsabile P.O.

Registri di Monitoraggio AIFA e Centri Prescrittori

dott. Francesco Colasuonno

Il Dirigente di Servizio

dott. Paolo Stella

Il Dirigente di Sezione

ing. Vito Bavaro

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;

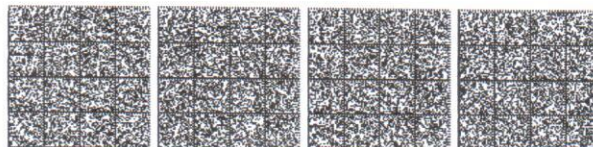
Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

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.

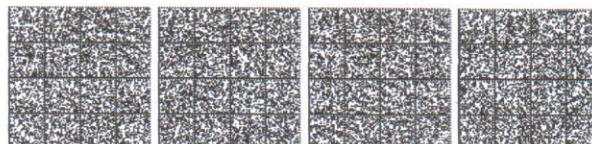
2. Ai fini della consultazione delle liste dei farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, si rimanda agli elenchi pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA <https://www.aifa.gov.it>

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.

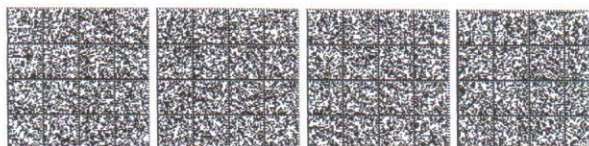
Criteri di inclusione:

- età ≥ 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 ≤ 1 inferiore, o performance status secondo di Karnofsky ≥ 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 mm^3 senza trasfusione o fattore di stimolazione delle colonie di granulociti, conta piastrinica $\geq 100\,000$ per μL), epatica (limite massimo di bilirubina $< 1,5$ del normale [ULN], alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi $< 3 \times \text{ULN}$) e funzionalità renale (creatinina sierica $< 1,5 \times \text{ULN}$ e velocità di filtrazione glomerulare ≥ 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'Agenzia 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.

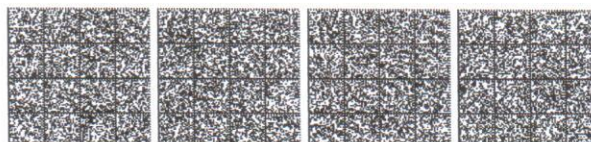
La minima dose giornaliera raccomandata è di 80 mg. La massima dose giornaliera è di 160 mg.

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

Livello dose	Numero di compresse
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 .

Severità Grado	Interruzione Dose	Riduzione Dose	Dose per i cicli successivi
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 eritrodissiestesia 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 effettuare 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

