

FARMACI CON USO CONSOLIDATO NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE E PATOLOGIE EMATOLOGICHE PER INDICAZIONI ANCHE DIFFERENTI DA QUELLE PREVISTE DAL PROVVEDIMENTO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
<p><b>Basiliximab</b></p>	<p><b>Indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti adulti e pediatrici sottoposti a trapianto renale allogenico de novo. Deve essere usato in associazione ad un trattamento immunosoppressivo a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi nei pazienti con una quantità di anticorpi reattivi inferiore all'80%, o in uno schema terapeutico immunosoppressivo di mantenimento in triplice terapia comprendente ciclosporina in microemulsione, corticosteroidi e azatioprina o micofenolato mofetile.</b></p>	<p><b>Profilassi della “malattia del trapianto verso l’ospite”o Graft versus Host Disease (GVHD) in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche non manipolate da donatore familiare HLA aploidentico.</b></p> <p>Ji SQ, Chen HR, Wang HX et al. G-CSF-primed haploidentical marrow transplantation without ex vivo T cell depletivo: an excellent alternative for high-risk leukemia. Bone Marrow Transplantation 2002; 30:861-866. 2002</p> <p>Chen HR, Ji SQ, Wang HX et al. Humanized anti-CD25 monoclonal antibody for prophylaxis of graft-versus-host disease (GVHD) in haploidentical bone marrow transplantation without ex vivo T-cell depletivo. Exp Hematol 2003; 31:1019-1025.</p> <p>Ji SQ, Chen HR, Yan HX et al. Anti-CD25 monoclonal antibody (basiliximab) for prevention of graft-versus-host disease after haploidentical bone marrow transplantation for hematological malignancies. Bone Marrow Transplantation 2005; 36:349-354.2005</p> <p>Wang HX, Yan HM, Wang ZD et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in hematologic malignancies with G-CSF mobilie bone marrow plus peripheral blood stem cells grafts without T cell depletivo: a single center report of 29 cases. Leukemia &amp; Lymphoma 2012; 53:654-659.</p> <p>Lu DP, Dong L, Wu T et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. Blood 2006; 107: 3065-73.</p> <p>Huang XJ, Chang YJ. Unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17:197-204.</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
		<p>Anasetti C, Martin PJ, Storb R et al. Prophylaxis of graft-versus-host disease by administration of the murine anti-IL-2 receptor antibody 2A3. Bone Marrow Transplant 1991; :375-381.</p> <p>Kircher B, Lätzer K, Gastl G and Nachbaur D. Comparative in vitro study of the immunomodulatory activity of humanized and chimeric anti-CD25 monoclonal antibodies. Clin Exp Immunol 2003; 134:426-430.</p> <p>Fang J, Hu C, Hong M et al. Prophylactic effects of interleukin-2 receptor antagonists against graft-versus-host disease following unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. Biol Blood Marrow transplant 2012; 18:754-762.</p> <p>Di Bartolomeo P, Santarone S, De Angelis G et al. Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies. Blood 2012; 121:849-857.</p> <p>Huang R, Tu S, Deng L, Kang Q, Song C, Li Y. Myeloablative haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using basiliximab for graft-versus-host disease prophylaxis. Hematology. 2014 Oct 16. [Epub ahead of print]</p> <p>Wang Z, Zheng X, Yan H, Li D, Wang H. Good outcome of haploidentical hematopoietic SCT as a salvage therapy in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant. 2014 Aug 18. doi: 10.1038/bmt.2014.187. [Epub ahead of print]</p> <p>Wang JZ, Liu KY, Xu LP, Liu DH, Han W, Chen H, Chen YH, Zhang XH, Zhao T, Wang Y, Huang XJ. Basiliximab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Transplant Proc. 2011 Jun;43(5):1928-33.</p> <p>Kekre N and Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. Blood 2014; 124(3): 334-343.</p> <p>William Arcese, Alessandra Picardi, Stella Santarone, Gottardo De Angelis,</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
		<p>Raffaella Cerretti, Laura Cudillo, Elsa Pennese, Pasqua Bavaro, Paola Olioso, Teresa Dentamaro, Luca Cupelli, Anna Chierichini, Antonella Ferrari, Andrea Mengarelli, Maria Cristina Tirindelli, Manuela Testi, Fabio Di Piazza, Paolo Di Bartolomeo. Haploidentical,G-CSF Primed, Unmanipulated Bone Marrow Transplantation for Patients with High-Risk Haematological Malignancies: An Update. Bone Marrow Transplant. 2014 (in press).</p>
<p><b>Bendamustina</b></p>	<p><b>Trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica (stadio Binet B o C) in quei pazienti per i quali non è appropriata una chemioterapia contenente fludarabina.</b></p> <p><b>Linfoma non-Hodgkin indolente come monoterapia in pazienti che hanno avuto una progressione di malattia durante o entro 6 mesi dal trattamento con rituximab o con un regime terapeutico contenente rituximab.</b></p> <p><b>Trattamento di prima linea del mieloma multiplo (stadio Durie – Salmon II con progressione o stadio III) in associazione con prednisone in pazienti oltre i 65 anni di età che non sono eleggibili a trapianto autologo di cellule staminali e che presentano neuropatia clinica al momento della diagnosi che precluda l'uso di un</b></p>	<p><b>Utilizzo nella Leucemia linfatica cronica (LLC) in ricaduta:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>In prima linea: in pazienti candidabili a schema immuno chemioterapico includente anticorpi monoclonali ma nei quali non è consigliata l'associazione chemioterapica fludarabina e ciclofosfamide;</b></li> <li>- <b>Linea successiva alla I°: come monoterapia o in associazione a chemioterapia e/o anticorpi monoclonali:</b></li> </ul> <p>Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Höffken K. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Cancer Res Clin Oncol. 2001;127:48-54.</p> <p>Bergmann MA, Goebeler ME, Herold M, et al. Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. Haematologica. 2005 Oct;90(10):1357-64.</p> <p>Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, Böttcher S, Staib P, Kiehl M, Eckart MJ, Kranz G, Goede V, Elter T, Bühler A, Winkler D, Kneba M, Döhner H, Eichhorst BF, Hallek M, Wendtner CM. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10;29(26):3559-66.</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p><b>trattamento contenente talidomide o bortezomib.</b></p>	<p>Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. <i>J Clin Oncol</i> 2012;30:3209–16.</p> <p><b>Utilizzo in monoterapia o in associazione ad anticorpi monoclonali nei linfomi non-Hodgkin indolenti in recidiva e nei linfomi mantellari in recidiva:</b></p> <p>Heider A, Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. <i>Anticancer Drugs</i>. 2001 Oct;12(9):725-9.</p> <p>Weidmann E, Kim SZ, Rost A, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Ann Oncol</i>. 2002 Aug;13(8):1285-9.</p> <p>Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non- Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. <i>J Clin Oncol</i>. 2008 Jan 10;26(2):204-10.</p> <p>Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. <i>J Clin Oncol</i>. 2008 Sep 20;26(27):4473-9.</p> <p>Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, Czuczman MS, Robinson KS, Joyce R, van der Jagt RH, Cheson BD. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. <i>Cancer</i>. 2010 Jan 1;116(1):106-14.</p> <p>Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, et al., Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. <i>Cancer Sci</i> 2010;101:2059–64.</p> <p>Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, Young F, Bernstein SH, Peterson D, et al. The</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
		<p>combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2011;117:2807–12</p> <p>Visco C, Zambello R, Paolini R, Finotto S, Zanotti R, Zaja F, et al. Rituximab, bendamustine and cytarabine (R-BAC) is a very active regimen in patients with mantle cell lymphoma not eligible for intensive chemotherapy or autologous transplant. Blood 2011;118:2677.</p> <p>Visco C, Finotto S, Zambello R, Paolini R, Menin A, Zanotti R, Zaja F, Semenzato G, Pizzolo G, D'Amore ES, Rodeghiero F. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. J Clin Oncol. 2013 Apr 10;31(11):1442-9.</p> <p>García-Noblejas A, Martínez Chamorro C, et al. Bendamustine as salvage treatment for patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma patients: a retrospective study of the Spanish experience. Ann Hematol. 2014 Apr 30.</p> <p><b>Utilizzo in pazienti con Linfoma di Hodgkin pretrattati con almeno due linee chemioterapiche:</b></p> <p>Corazzelli G, Angrilli F, D'Arco A, et al. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2013;160(2):207–15.</p> <p>Moskowitz AJ, Hamlin P, Gerecitano J, et al. Updated results of a phase II trial of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma [abstract 288]. Ann Oncol 2011;22(suppl 4).</p> <p><b>Trattamento di prima linea dei linfomi indolenti a cellule B, in associazione a rituximab.</b></p> <p><b>Trattamento di prima linea dei linfomi mantellari, limitatamente ai pazienti di</b></p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<b>Principio attivo</b>	<b>Indicazioni già autorizzate</b>	<b>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</b>
		<p><b>età &gt; 65 anni, in associazione a rituximab.</b>  Rummel et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10.</p> <p><b>In monoterapia oppure in associazione a bortezomib e steroide, nel trattamento del mieloma multiplo recidivato e per il quale altri trattamenti sono inappropriati o controindicati.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poenisch W et al, J Cancer Res Clin Oncol. 2012 Aug;138(8):1405-12</li> <li>- Damaj G. et al. Leuk Lymphoma 2012 Apr; 53(4):632-4</li> <li>- Poenisch W et al, J Cancer Res Clin Oncol. 2013 Mar;139(3):499-508</li> <li>- Offidani M et al. Blood Cancer J. 2013 Nov 22; 3:e162</li> <li>- Ludwig et al. Blood. 2014 Feb 13;123 (7):985-91</li> </ul>
<b>Bleomicina</b>	<b>Trattamento chemioterapico delle attività metaplastiche di alcuni tessuti, fra i quali in particolare gli epitelii malpighiani ad alta cheratinizzazione.</b>	<b>Utilizzo in regimi di associazione (ABVD o simili) nel trattamento del linfoma di Hodgkin:</b> Linee Guida NCCN 2006
<b>Bortezomib</b>	<p><b>VELCADE in associazione con melfalan e prednisone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo precedentemente non trattato, non candidabili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di midollo osseo.</b></p> <p><b>VELCADE è indicato per il trattamento in monoterapia del mieloma multiplo in progressione in pazienti adulti che</b></p>	<p><b>Utilizzo nel trattamento, con o senza rituximab, del linfoma mantellare recidivato.</b></p> <p>O'Connor OA, Wright J, Mosckowitz C, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patient with indolent non Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2005; 23(4): 676-84</p> <p>Goy A, Younes A, McLaughlin P, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non – Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005; 23(4): 667-75</p> <p>Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2006;</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p><b>abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di midollo osseo.</b></p>	<p>24: 4867-74</p> <p>Agathocleus A, Rohatiner A, Rule S, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenstrom macroglobulinemia. Br J Haematol. 2010 (Epub ahead of print).</p> <p>Chiappella A, Pregno P, Zinzani PL, et al. The combination of bortezomib and rituximab is safe in relapsed and refractory indolent non follicular and mantle cell non hodgkin lymphoma: a phase II multicenter study by Intergruppo Italiano Linfomi. Blood 2009 (50th ASH annual meeting) 3758°</p> <p><b>Utilizzo in monoterapia o in associazione a steroide e/o rituximab per i pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenstrom in seconda o successiva linea di trattamento:</b></p> <p>Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or refractory Waldenstrom macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2010; 28(8): 1422-8</p> <p>Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009; 27(23): 3830-5</p> <p>Ghobrial IM, Xie W, , Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab untreated patients with Waldenstrom macroglobulinemia. Am J Hematol. 2010; 85(9): 670-4</p> <p><b>Mieloma multiplo per VTD in prima linea nel paziente candidabile a trapianto autologo</b> (Monitoraggio AIFA tramite Registro riguarda solo la specialità medicinale THALIDOMIDE Celgene - con la specifica del regime VTD - per la corretta gestione del Risk Management Plan):</p> <p>Cavo M, et al Blood 2007; 110 (11) abstract 73</p> <p>Kaufman JL et al Blood 2007; 110 (11) abstract 3605</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
		<p><b>Utilizzo in prima linea dell'amiloidosi:</b>            Kastritis E, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of Bortezomib and Dexamethasone. Haematologica. 2007;92:1351-1358.            Kastritis E, et al. Bortezomib with and without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. J Clin Oncol. 2010;28:1031-1037.            Wechaleker A, et al. Efficacy of Bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. Haematologica. 2008;93:295-298.            Reece D, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase I dose escalation study. Blood. 2009;114:1489-1497.</p>
<p><b>Busulfano</b></p>	<p><b>Trattamento della leucemia granulocitica cronica. Il farmaco è inoltre efficace nel produrre una prolungata remissione nei casi di policitemia vera, specialmente quando si sia riscontrata una resistenza al fosforo radioattivo e quando sia presente una marcata trombocitosi. Infine il farmaco può essere utile in alcuni casi di trombocitopenia essenziale e Mielofibrosi.</b></p>	<p><b>Utilizzato ad alte dosi, da solo o in associazione, in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche</b>            Blaise D. et al., Blood 1992            Clift R.A. et al., Blood 1994</p>
<p><b>Carboplatino</b></p>	<p><b>Carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato (I e II linea)            Carcinoma epidermoide testa e collo.            Carcinoma del polmone a piccole cellule.</b></p>	<p><b>Utilizzato, in sostituzione del cisplatino, in regimi di associazione nel trattamento di salvataggio dei linfomi maligni (Hodgkin e non-Hodgkin). Utilizzato ad alte dosi in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche.</b>            Ahmed T. et al., Leukemia 1994            Demirer T. et al., Bone Marrow Transpl. 2004</p>
<p><b>Ciclofosfamide</b></p>	<p><b>Trattamento citostatico.</b></p>	<p><b>Utilizzato ad alte dosi, da solo o in associazione, in regimi di condizionamento</b></p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
		<p><b>pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche, ed in protocolli di mobilizzazione dei progenitori emopoietici.</b></p> <p>Blaise D. et al., Blood 1992 Clift R.A. et al., Blood 1994 Koc O.N. et al., J. Clin. Oncol. 2000</p>
<b>Ciclosporina</b>	<p><b>Trapianto d'organo: Prevenzione del rigetto del trapianto allogenico di rene, fegato, cuore, cuore-polmone, polmone e pancreas. Può essere usato da solo o in associazione con basse dosi di corticosteroidi.</b></p> <p><b>Trattamento del rigetto di trapianto in pazienti che hanno ricevuto precedentemente altre terapie immunosoppressive.</b></p> <p><b>Trapianto di midollo osseo: Prevenzione del rigetto del trapianto di midollo osseo. Profilassi e trattamento della "malattia da trapianto verso ospite" ("graft versus host-disease" o GVHD).</b></p> <p><b>Malattie autoimmuni: trattamento dell'uveite posteriore o intermedia di origine non infettiva, in fase attiva, a rischio di grave perdita della funzione visiva, quando le terapie convenzionali non sono risultate efficaci o provocano effetti indesiderati inaccettabili.</b></p> <p><b>Trattamento dell'uveite in morbo di</b></p>	<p><b>Utilizzo nell'anemia aplastica, malattie autoimmuni gravi, sindrome emofagocitica.</b></p> <p>Walton RC, Onciu MM. Am J Ophthalmol. 2007 J Kennedy-Nasser AA, Biol Blood Marrow Transplant. 2006 Acott PD, Transplant Proc. 2006. Kobayashi R, Br J Haematol. 2006 Pattaragarn A, Pediatr Transplant. 2006</p>

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p>Behçet, con ripetuti attacchi infiammatori a carico della retina.</p> <p>Sindrome nefrosica: Sindrome nefrosica steroideo-dipendente e steroideo-resistente in adulti e bambini, dovuta a glomerulopatie quali: glomerulonefrite a lesioni minime, glomerulosclerosi focale e segmentaria e glomerulonefrite membranosa.</p> <p>Artrite reumatoide: Trattamento dell'artrite reumatoide severa in fase attiva, in pazienti in cui i classici farmaci antireumatici a lenta azione risultano inappropriati o inefficaci.</p> <p>Psoriasi: Trattamento della psoriasi grave in pazienti in cui le terapie convenzionali sono inefficaci o inappropriate.</p> <p>Dermatite atopica: Sandimmun Neoral è indicato nei pazienti con dermatite atopica grave, quando è richiesta una terapia sistemica.</p>	
Cisplatino	<p>Tumore del testicolo.</p> <p>Carcinoma dell'ovaio.</p> <p>Carcinoma della testa-collo.</p> <p>Carcinoma della vescica.</p> <p>Carcinoma dell'endometrio, Linfomi e alcune neoplasie dell'infanzia.</p> <p>Carcinoma della prostata.</p>	<p>Utilizzato in regimi di associazione nel trattamento di salvataggio dei linfomi maligni (Hodgkin e non-Hodgkin).</p> <p>Cabanillas F. et al., Semin. Hematol. 1988</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
<b>Citarabina</b>	Indicato per indurre la remissione nella leucemia acuta mieloide dell'adulto e del bambino. E' secondariamente indicato nel trattamento delle altre forme proliferative della serie bianca.	<p><b>Utilizzato ad alte dosi, da solo o in associazione, nel trattamento delle leucemie acute, dei linfomi non-Hodgkin, ed in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche.</b></p> <p>Buchner T., Curr. Opin. Oncol. 1997 Tarella C. et al., Ann. Hematol. 2001 Linee Guida NCCN 2006</p>
<b>Cladribina</b>	<p>Indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia a cellule capellute (LCC). (Litak + Leustatin)</p> <p>Indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) della linea B che non hanno risposto o la cui malattia è progredita durante o dopo il trattamento con almeno un protocollo terapeutico standard contenente un agente alchilante. (Leustatin)</p>	<p><b>Utilizzato, anche per via sottocutanea, da solo o in regimi di combinazione, nel trattamento di prima linea o di salvataggio delle malattie linfoproliferative croniche e dei linfomi non-Hodgkin indolenti.</b></p> <p>Blum KA et al, Cancer 2006 Robak T, Cancer Treat. Rev. 2007</p> <p><b>Trattamento dell'istiocitosi a cellule di Langerhans. Uso sottocutaneo.</b></p> <p>Donadieu J, Bernard F, van Noesel M, Barkaoui M, Bardet O, Mura R, Arico M, Piguët C, Gandemer V, Armari Alla C, Clausen N, Jeziorski E, Lambilliotte A, Weitzman S, Henter JI, Van Den Bos C; Salvage Group of the Histiocyte Society. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. Blood. 2015 Sep 17;126(12):1415-1423.</p> <p>Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, Astigarraga I, Braier J, Donadieu J, Henter JI, Janka-Schaub G, McClain KL, Weitzman S, Windebank K, Ladisch S; Histiocyte Society. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2013 Jun 20;121(25):5006-14.</p> <p>Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, Egeler RM, Janka G, Micic D, Rodriguez-Galindo C, Van Gool S, Visser J, Weitzman S, Donadieu J; Euro Histo Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. Pediatr Blood Cancer. 2013 Feb;60(2):175-84.</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<b>Principio attivo</b>	<b>Indicazioni già autorizzate</b>	<b>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</b>
		<p>Adam Z, Szturz P, Vaníček J, Moulis M, Pour L, Krejčí M, et al. Cladribine (2 chlorodeoxyadenosine) in frontline chemotherapy for adult Langerhans cell histiocytosis: A single-center study of seven cases. Acta Oncol. 2013.</p> <p>Weitzman S, Braier J, Donadieu J, Egeler RM, Grois N, Ladisch S, et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). Results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society. Pediatr Blood Cancer 2009;53(7):1271-6.</p> <p>Apollonsky N, Lipton JM. Treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis (LCH) with a combination of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(1):53-6.</p> <p>Gadner H, Grois N, Pötschger U, Minkov M, Aricò M, Braier J, Broadbent V, Donadieu J, Henter JI, McCarter R, Ladisch S; Histiocyte Society. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. Blood. 2008 Mar 1;111(5):2556-62.</p> <p>Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, Munzer M, Landman Parker J, Ouache M, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. Eur J Cancer 2005;41(17):2682-9.</p> <p>Gadner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, Komp D, Michaelis J, Nicholson S, Pötschger U, Pritchard J, Ladisch S; Histiocyte Society. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. J Pediatr. 2001 May;138(5):728-34.</p> <p>Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans-cell histiocytosis. Blood 1999;93(12):4125-30.</p>
<b>Concentrati di FVIII e FIX</b>		<p><b>Induzione della tolleranza immunologica in pazienti affetti da emofilia A o B congenita con anticorpi inibitori.</b></p> <p>-The hemophilias--from royal genes to gene therapy. Mannucci PM, Tuddenham</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<b>Principio attivo</b>	<b>Indicazioni già autorizzate</b>	<b>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</b>
		<p>EG. N Engl J Med, 344,1773-1999 (2001).</p> <p>-Immune tolerance in hemophilia with factor VIII inhibitors: predictors of success. Mariani G, Kroner B; Immune Tolerance Study Group (ITSG). Haematologica, 86,1186-93 (2001).</p> <p>-The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. DiMichele DM, Kroner BL; North American Immune Tolerance Study Group. Thromb Haemost,87,52-57 (2002).</p> <p>-The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. Hay CR, DiMichele DM; International Immune Tolerance Study Blood, 119,1335-1344 (2012).</p>
<b>Doxorubicina</b>	<p><b>Carcinoma della mammella, del polmone, della vescica, della tiroide, dell'ovaio; osteosarcoma e sarcoma dei tessuti molli, linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin, neuroblastoma, tumore di Wilms, leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloblastica acuta. Il farmaco ha dato risultati positivi nei tumori superficiali della vescica, quando somministrata per via endovescicale, sia dopo resezione transuretrale (trattamento precauzionale), sia a scopo terapeutico.</b></p>	<p><b>Utilizzato in regimi di associazione (VAD o simili) nel trattamento del mieloma multiplo.</b></p> <p>Linee Guida SIE 2004</p>
<b>Doxorubicina liposomiale (Myocet)</b>	<p><b>Myocet, in associazione con la ciclofosfamide, è indicato per il trattamento di prima linea del cancro metastatizzato della mammella nelle donne.</b></p>	<p><b>In associazione a ciclofosfamide, vincristina, prednisone e rituximab in pazienti affetti da linfoma non Hodgkin aggressivo, con associata cardiopatia o pretrattati con antracicline o anziani.</b></p> <p>Rigacci L. et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with cyclofosfamide, vincristine, prednisone and rituximab in patients with lymphoma and concurrent cardiac diseases or pre-treated with antracyclines, Hematol</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
		<p>Oncol. 2007 Dec;25(4):198-203.            Federico M. et al. An international, open-label Phase II study of cyclophosphamide, vincristine, non-pegylated liposomal doxorubicin (Myocet), and prednisone with rituximab (R-COMP chemoimmunotherapy) in the treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma, 11<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association 2006.</p> <p><b>In associazione a ciclofosfamide, vincristina, prednisone in pazienti affetti da linfoma non Hodgkin aggressivo a cellule T, con associata cardiopatia o pretrattati con antracicline o anziani.</b></p> <p>Tulpule A. et al. Phase I/II Trial of Nonpegylated liposomal doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone in the treatment of newly diagnosed aggressive non-hodgkin's lymphoma, Clinical Lymphoma and Myeloma 2006 vol.7 No.1 59-64.</p>
<b>Epoetina alfa</b>	<p><b>Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente. Eprex può essere usato per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. L'uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi di eventi tromboembolici. Il trattamento è indicato solo in pazienti con anemia di grado moderato. Eprex può essere usato per</b></p>	<p><b>Utilizzo nel trattamento dell'anemia (Hgb &lt; 10 g/dL o riduzione dell'emoglobina &gt; 2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti per il trattamento dell'infezione cronica da HCV e che presentano risposta virologica alla terapia.</b></p> <p>N.Bräu, Journal of viral Hepatitis, 2004, 11, 191-197            Dieterich DT, Am J Gastroenterol. 2003 Nov; 98 (11): 2491-9            Shiffman ML, Hepatology. 2007 Aug; 46 (2): 371-9            Homoncik M., Am J Gastroenterol. 2006 Oct; 101(10): 2275-82.            Sharvadze L, Georgian Med News. 2006 Aug; (137): 62-5            Jain A, Transplant Proc. 2005 Sep; 37 (7): 3190-6            Abonyi ME, Anticancer Res. 2005 Mar-Apr; 25 (2B): 1315-20            Balan V, Am J Gastroenterol. 2005 Feb; 100(2): 299-307.            Shergill AK, Am J Transplant. 2005 Jan; 5 (1): 118-24            Pockros PJ, Hepatology. 2004 Dec;40 (6): 1450-8</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p>ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti, che non presentino carenze di ferro, candidati ad interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti ad elevato rischio di complicazioni da trasfusione. L'uso deve essere limitato ai pazienti con anemia di grado moderato per i quali non sia disponibile un programma di predonazione di sangue autologo, e per i quali si preveda una perdita di sangue moderata (da 900 a 1800 ml). Nel perioperatorio devono sempre essere seguite le pratiche di buona gestione del sangue.</p>	<p>Afdhal NH, Gastroenterology. 2004 May; 126(5): 1302-11  Lunel-Fabiani F, Pathol Biol (Paris). 2003 Oct; 51 (8-9): 520-4  Gergely AE, Hepatology. 2002 May;35 (5): 1281-2  Talal AH, Am J Gastroenterol. 2001 Sep; 96(9): 2802-4.</p> <p><b>In pazienti HIV pluritrattati con anemia (Hgb &lt; 8,5 g/dL) nei quali l'uso di farmaci anemizzanti è l'unica alternativa terapeutica.</b></p> <p>Pau AK, AIDS Care SRDS. 2006 Sep;20 (9): 612-9  Alvarez D, J Viral Hepat. 2006 Oct; 13 (10): 683-9  Sulkowski MS, J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Aug 1; 39 (4): 504-6</p>
Epoetina beta	<p>Trattamento dell'anemia associata a insufficienza renale cronica in pazienti in trattamento dialitico; trattamento dell'anemia renale sintomatica in pazienti non ancora sottoposti a dialisi; prevenzione dell'anemia dei neonato prematuri con un peso alla nascita compreso tra 750 e 1500 g e con un periodo di gestazione inferiore a 34 settimane ; trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumori solidi sottoposti a chemioterapia; trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con mieloma multiplo,</p>	<p><b>Trattamento dell'anemia (Hgb &lt; 10 g/dL o riduzione dell'emoglobina &gt; 2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti per il trattamento dell'infezione cronica da HCV e che presentano risposta virologica alla terapia.</b></p> <p>N.Bräu, Journal of viral Hepatitis, 2004, 11, 191-197  Dieterich DT, Am J Gastroenterol. 2003 Nov; 98 (11): 2491-9  Shiffman ML, Hepatology. 2007 Aug; 46 (2): 371-9  Homoncik M., Am J Gastroenterol. 2006 Oct; 101(10): 2275-82.  Sharvadze L, Georgian Med News. 2006 Aug; (137): 62-5  Jain A, Transplant Proc. 2005 Sep; 37 (7): 3190-6  Abonyi ME, Anticancer Res. 2005 Mar-Apr; 25 (2B): 1315-20  Balan V, Am J Gastroenterol. 2005 Feb; 100(2): 299-307.  Shergill AK, Am J Transplant. 2005 Jan; 5 (1): 118-24  Pockros PJ, Hepatology. 2004 Dec;40 (6): 1450-8</p>

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p><b>linfoma non Hodgkin a basso grado o leucemia linfatica cronica, che hanno una carenza relativa di eritropoietina e ricevono terapia antineoplastica. Viene definita carenza di eritropoietina il riscontro di un livello sierico di eritropoietina inappropriatamente basso in relazione al grado di anemia; incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Il suo uso in questa indicazione deve essere compensato dal riportato aumentato rischio di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere riservato solo a pazienti con anemia di grado moderato.</b></p>	<p>Afdhal NH, Gastroenterology. 2004 May; 126(5): 1302-11  Lunel-Fabiani F, Pathol Biol (Paris). 2003 Oct; 51 (8-9): 520-4  Gergely AE, Hepatology. 2002 May;35 (5): 1281-2  Talal AH, Am J Gastroenterol. 2001 Sep; 96(9): 2802-4.</p> <p><b>In pazienti HIV pluritrattati con anemia (Hgb &lt; 8,5 g/dL) nei quali l'uso di farmaci anemizzanti è l'unica alternativa terapeutica.</b></p> <p>Pau AK, AIDS Care SRDS. 2006 Sep;20 (9): 612-9  Alvarez D, J Viral Hepat. 2006 Oct; 13 (10): 683-9  Sulkowski MS, J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Aug 1; 39 (4): 504-6</p>
<p><b>Epoetina zeta</b></p>	<p><b>Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) in pazienti adulti e pediatrici; trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi ed in pazienti adulti in dialisi peritoneale; trattamento dell'anemia grave di origine renale con sintomatologia clinica in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi; trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per tumori</b></p>	<p><b>Trattamento delle sindromi mielodisplastiche</b></p> <p>European Agency. Retacrit: scientific discussion 2007  A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes: Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. Br J Haematol103:1070-1074, 1998.  Krivoshiev S, Wizemann V, Czekalski S, Schiller A, Pljesa S, Wolf-Pflugmann M, Siebert-Weigel M, Koytchev R, Bronn A; Epoetin Zeta Study Group. Therapeutic equivalence of epoetin zeta and alfa, administered subcutaneously, for maintenance treatment of renal anemia. Adv Ther. 2010 Feb;27(2):105-17.  Kirkov V, Dimitrova V, Siebert-Weigel M, Wolf-Pflugmann M, Koytchev R, Richter W, Bronn A, Arsova S, Kromminga A. Evaluation of the pharmacokinetics of two recombinant human erythropoietin preparations: epoetin zeta and epoetin alfa. 2nd Communication: A monocentric, double-blind, randomized,</p>

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p><b>solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di emotrasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia). «Retacrit» può essere usato per incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. L'uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi riferiti di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere riservato solo a pazienti con anemia di grado moderato (in assenza di sideropenia) se le procedure di emoconservazione non sono disponibili o sono insufficienti quando l'intervento elettivo di chirurgia maggiore previsto richiede un notevole volume di sangue (4 o piu' unità di sangue per le donne, 5 o più unità per gli uomini).</b></p> <p><b>Retacrit può essere utilizzato per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti non sideropenici, ritenuti ad alto rischio di complicanze trasfusionali, prima di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore. Limitare l'uso ai pazienti con anemia moderata (Hb 10-13 g/dl) non</b></p>	<p>single dose, three-period crossover trial in healthy volunteers. <i>Arzneimittelforschung</i>. 2008;58(5):220-4.</p> <p>Kirkov V, Dimitrova V, Siebert-Weigel M, Wolf-Pflugmann M, Koytchev R, Richter W, Bronn A, Arsova S, Kromminga A. Evaluation of the pharmacokinetics of two recombinant human erythropoietin preparations: epoetin zeta and epoetin alfa. 1st Communication: A monocentric, open, randomized, single dose, two-period crossover trial in healthy volunteers. <i>Arzneimittelforschung</i>. 2008;58(5):215-9.</p>

ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	facenti parte di un programma di predonazione autologa e per i quali si preveda una moderata perdita ematica (da 900 a 1800 ml).	
<b>Etoposide</b>	Indicato per il trattamento di: Carcinoma del polmone a piccole cellule; Linfoma di Hodgkin; Linfomi maligni (non Hodgkin); Leucemia acuta non linfocitica. Al farmaco possono rispondere positivamente anche altri tipi di tumori solidi.	Utilizzato in regimi di associazione nel trattamento della leucemia linfoide acuta e del mieloma multiplo. Utilizzato ad alte dosi, da solo o in associazione, in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche. Linker C. et al., J. Clin. Oncol. 2002 Cogle C.R. et al., Am. J. Hematol. 2003 Linee Guida SIE 2004
<b>Fludarabina</b>	Trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) della linea B in pazienti con sufficiente riserva midollare. Il trattamento di prima linea con Fludara deve essere iniziato solo in pazienti con patologia avanzata, stadio Rai III/IV (stadio Binet C), o stadio RAI I/II (stadio Binet A/B), dove il paziente mostra i sintomi relativi alla malattia o è evidente la progressione della malattia.	Utilizzato in regimi di associazione nel trattamento dei linfomi non-Hodgkin, delle leucemie acute, della leucemia linfatica cronica ed in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche. Zinzani P.L., Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2002 Virchis A. et al., Br. J. Haematol. 2004 Foss F.M., Semin. Hematol. 2006
<b>Gemcitabina</b>	-Indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico. -Indicato nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato o metastatico. -Indicato nei pazienti con carcinoma pancreatico refrattario alla terapia con 5-	Utilizzato, da solo o in regimi di associazione, nel trattamento del linfoma di Hodgkin e dei linfomi non-Hodgkin. Chau L. et al., Clin. Lymphoma 2002 Bredenfeld H. et al., J. Clin. Oncol. 2004

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p><b>Fluorouracile.</b>                      -Indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma della vescica.                      -In combinazione con paclitaxel, è indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella non resecabile localmente ricorrente o metastatico che hanno recidivato dopo chemioterapia adiuvante e/o neoadiuvante.                      -In combinazione con carboplatino è indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma ricorrente dell'epitelio dell'ovaio che hanno recidivato almeno 6 mesi dopo terapia con platino.</p>	
<p><b>Idrossiurea (idrossicarbamide)</b></p>	<p>Leucemia mieloide cronica; sindromi mieloproliferative croniche (trombocitemia essenziale, policitemia vera e mielofibrosi idiopatica). Idrossicarbomide è anche indicato nel trattamento dei soggetti affetti da anemia falciforme omozigote.</p>	<p><b>Utilizzo nel trattamento di citoriduzione della leucemia mieloide acuta.</b>                      Sekeres M.A., Stone R.M., Curr. Opin. Oncol. 2002                      Linee Guida NCCN 2006</p>
<p><b>Ifosfamide</b></p>	<p>Tumori maligni inoperabili sensibili all'ifosfamide, quali ad esempio carcinoma bronchiale, carcinoma ovarico, tumori testicolari, sarcomi delle parti molli, carcinoma mammario, carcinoma pancreatico, ipernefroma, carcinoma endometriale, linfomi maligni.</p>	<p><b>Utilizzo in regimi di associazione nel trattamento di salvataggio del linfoma di Hodgkin, ed in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche.</b>                      Zinzani P.L. et al., Haematologica 1994                      Oblon D.J. et al., Bone Marrow Transpl. 1997</p>

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
<p>Interferone alfa 2a e 2b</p>	<p><b>Epatite Cronica B:</b> trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di HBV-DNA e HBeAg), alanina-aminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi. <b>Epatite Cronica C, pazienti adulti:</b> indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV. L'uso ottimale in questa indicazione e' in associazione a ribavirina. <b>Bambini e adolescenti:</b> e' utilizzabile, in regime di combinazione con ribavirina, per il trattamento di bambini e adolescenti dai 3 anni in su, affetti da epatite cronica C, mai trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA sierico. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso, valutando ogni evidenza di progressione di malattia quali infiammazione epatica e fibrosi, cosi' come fattori prognostici di risposta, genotipo HCV e carica virale. I benefici del trattamento attesi devono essere bilanciati con i profili di sicurezza osservati negli studi clinici su pazienti</p>	<p>Utilizzo come terapia di prima linea della trombocitopenia essenziale in gravidanza, ed in pazienti di età minore di 40 anni. Utilizzato come terapia di seconda linea della trombocitopenia essenziale in pazienti di età compresa tra 40-60 anni a basso rischio di complicanze tromboemboliche.</p> <p>-Barbui T et al. J Clin Oncol. 2011 Feb 20;29(6):761-70.</p> <p>-Linee guida SIE, SIES, GITMO Haematologica. 2004 Feb;89(2):215-32.</p>

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p>pediatrici.</p> <p><b><u>Leucemia Mieloide Cronica</u></b>, monoterapia: trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica positiva per il cromosoma Philadelphia o per la traslocazione bcr/abl. L'esperienza clinica indica che nella maggior parte dei pazienti trattati e' ottenibile una maggiore/minore risposta ematologica e citogenetica. Una risposta citogenetica maggiore e' definita da cellule leucemiche Ph + &lt; 34% nel midollo osseo, mentre una risposta minore e' definita da cellule Ph + &gt; = 34 %, ma &lt; 90% nel midollo. Terapia di associazione: L'associazione di interferone alfa-2b e citarabina(Ara-C) somministrata durante i primi 12 mesi di trattamento ha dimostrato di migliorare in modo significativo la percentuale di risposte citogenetiche maggiori e di prolungare in modo significativo la sopravvivenza globale a tre anni rispetto ad interferone alfa-2b in monoterapia.</p> <p><b><u>Mieloma Multiplo</u></b>, terapia di mantenimento in pazienti che abbiano raggiunto una remissione obiettiva della malattia (riduzione maggiore del 50% delle proteine di origine mielomatosa) in seguito ad una chemioterapia iniziale di</p>	

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p>induzione. L'attuale esperienza clinica indica chela terapia di mantenimento con interferone alfa-2b prolunga la fase di plateau; tuttavia gli effetti sulla sopravvivenza globale non sono stati dimostrati in modo conclusivo.</p> <p><u>Linfoma Follicolare:</u> trattamento del linfoma follicolare ad elevata massa neoplastica in aggiunta ad una appropriata polichemioterapia di induzione, quale ad esempio regimi tipo-CHOP. Un tumore ad elevata massa neoplastica viene definito da almeno una delle caratteristiche di seguito elencate: massa tumorale voluminosa (&gt; 7 cm), coinvolgimento di almeno 3 o piu' siti nodali (ciascuno &gt; 3 cm), sintomi sistemici (perdita di peso &gt; 10%, febbre &gt; 38 gradi centigradi per piu' di 8 giorni, o sudori notturni), splenomegalia oltre l'ombelico, ostruzione degli organi maggiori o sindrome da compressione, coinvolgimento orbitale o epidurale, effusione sierosa o leucemia.</p> <p><u>Tumore Carcinoide:</u> trattamento di tumori carcinoidi con linfonodi o metastasi epatiche e con sindrome da carcinoide.</p> <p><u>Melanoma Maligno:</u> come terapia adiuvante in pazienti liberi da malattia in</p>	

**ALLEGATO 3 – Settembre 2015**

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p>seguito ad intervento chirurgico, ma ad alto rischio di recidiva sistemica, ad esempio pazienti con coinvolgimento linfonodale primario o ricorrente (clinico o patologico).</p> <p><u>Leucemia a cellule capellute</u>: trattamento dei pazienti affetti da tale patologia.</p>	
<p><b>Lenalidomide</b></p>	<p>In associazione con desametasone, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.</p> <p>Indicato per il trattamento di pazienti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio basso o intermedio-1, associate ad anomalia citogenetica da delezione isolata del 5q, quando altre opzioni terapeutiche sono insufficienti o inadeguate.</p>	<p><b>Utilizzo nei Linfomi diffusi a grandi cellule B e linfomi mantellari MCL recidivati-refrattari a precedenti trattamenti chemioterapici per i quali non si ravvisano alternative terapeutiche e non candidabili a trapianto di cellule staminali autologhe o allogeniche. Monitoraggio tramite Registro</b></p> <p>Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2009; 145 (3): 344-349</p> <p>Witzig TE, et al. Results from a phase of lenalidomide oral monotherapy in relapsed/refractory indolent non Hodgkin's lymphoma. Blood 2007 (49 ASH Annual Meeting) 2560 a</p> <p>Vose JM, et al. High response rate to lenalidomide in relapsed/refractory aggressive non Hodgkin's lymphoma with prior stem cell transplant. Blood 2007 (49 ASH Annual Meeting) 2570 a</p> <p>Zaja F, De Luca S, Vitolo U, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood 2009 (49 ASH Annual Meeting) 1713 a</p> <p>Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed refractory aggressive non Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008; 26: 4952-7</p> <p><b>Utilizzo nell'amiloidosi in pazienti già trattati con melphalan e bortezomib (o in quelli che hanno controindicazioni a essere esposti a melphalan e/o</b></p>

**ALLEGATO 3 – Settembre 2015**

<b>Principio attivo</b>	<b>Indicazioni già autorizzate</b>	<b>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</b>
		<p><b>bortezomib). Monitoraggio tramite Registro.</b>                      Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al: The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. Blood 109:465-470, 2007                      Sanchorawala V, Wright D, Rosenzweig M, et al: Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. Blood 109:492-496, 2007                      Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, et al: Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly-diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose escalation study. Blood, 2010                      Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al: Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. Blood 103:2936-2938, 2004                      Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al: High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med 357:1083-1093, 2007                      Specter R, Sanchorawala V, Seldin D, et al: Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. Nephrol Dial Transplant, 2010 (in press)                      Palladini G, Russo P, Bragotti L, et al: A Phase II Trial of Cyclophosphamide, Lenalidomide and Dexamethasone (CLD) in Previously Treated Patients with AL Amyloidosis. Blood:1117-1118, 2009.</p>
<p><b>Melfalan</b></p>	<p><b>Indicato nel trattamento di: melanoma maligno localizzato delle estremità; sarcoma dei tessuti molli localizzato delle estremità. ALKERAN Soluzione iniettabile, al dosaggio convenzionale per via endovenosa, può essere usato nel</b></p>	<p><b>Utilizzato ad alte dosi, da solo o in associazione, in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche nei linfomi maligni e nelle leucemie acute e croniche.</b>                      Singhal S. et al., Bone Marrow Transpl. 1996                      Giralt S. et al., Blood 2001</p>

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p>trattamento di: mieloma multiplo: ALKERAN Soluzione iniettabile, da solo o in associazione con altri farmaci citotossici, è efficace quanto la formulazione orale nel trattamento del mieloma multiplo. carcinoma ovarico avanzato: ALKERAN Soluzione iniettabile, somministrato da solo o in associazione con altri farmaci citotossici, dà luogo ad una risposta diretta in circa il 50% dei pazienti con adenocarcinoma ovarico avanzato. ALKERAN Soluzione iniettabile, ad alto dosaggio per via endovenosa, può essere usato nel trattamento di: mieloma multiplo: remissioni complete sono state raggiunte fino al 50% dei pazienti ai quali era stato somministrato ALKERAN Soluzione iniettabile ad alte dosi, con o senza trapianto di midollo osseo autologo, sia come trattamento di prima linea che per consolidare una risposta alla chemioterapia convenzionale; neuroblastoma avanzato nell'infanzia: ALKERAN Soluzione iniettabile ad alte dosi con trapianto di midollo osseo autologo è stato impiegato, sia da solo che associato alla radioterapia e/o altri farmaci citotossici, per consolidare la risposta al trattamento convenzionale.</p>	

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
<p><b>Metotrexate</b></p>	<p>Indicato per il trattamento chemioterapico antineoplastico delle seguenti forme: carcinoma della mammella, coriocarcinoma ed affezioni trofoblastiche similari, leucemia linfatica e meningea acuta e subacuta, linfosarcoma, micosi fungoide.</p>	<p>Utilizzato ad alte dosi, da solo o in associazione, nel trattamento delle leucemie acute e dei linfomi non-Hodgkin. Utilizzato, in associazione con ciclosporina, nella profilassi della GVHD in pazienti sottoposti ad allo trapianto di cellule staminali emopoietiche.</p> <p>Gianni M. et al., N. Engl. J. Med. 1997            Storb R. et al., N. Engl. J. Med. 1986            Kantarjian H. et al., Cancer 2004            Linee Guida NCCN 2006</p>
<p><b>Mitoxantrone</b></p>	<p>Indicato per la chemioterapia delle forme metastatiche di carcinoma della mammella, del linfoma non-Hodgkin, della leucemia non linfocitica acuta dell'adulto, della leucemia mieloide cronica in crisi blastica, del carcinoma epatocellulare. In combinazione con basse dosi di cortisonici orali, incluso prednisone e idrocortisone, è indicato nel trattamento palliativo iniziale di pazienti con sintomatologia dolorosa correlata a carcinoma della prostata in stato avanzato non rispondente a terapia ormonale. È inoltre indicato nei pazienti ambulatoriali (non ancora costretti alla sedia a rotelle) affetti da sclerosi multipla progressiva cronica secondaria, con o senza attacchi intermittenti, che siano in una fase attiva della malattia; questa fase viene definita da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno un punto</p>	<p>Utilizzato in regimi di associazione nel trattamento della leucemia linfoide acuta e cronica, nel linfoma di Hodgkin e non Hodgkin, nel mieloma multiplo, ed in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche.</p> <p>Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, Ancliff P, Morgan M, Masurekar A, Goulden N, Green N, Révész T, Darbyshire P, Love S, Saha V. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. Lancet. 2010 Dec 11;376(9757):2009-17</p> <p>Weiss et al. JCO September 1996 vol. 14 no. 9 2480-2485</p> <p>Bosch F, Ferrer A, Villamor N, González M, Briones J, González-Barca E, Abella E, Gardella S, Escoda L, Pérez-Ceballos E, Asensi A, Sayas MJ, Font L, Altés A, Muntañola A, Bertazzoni P, Rozman M, Aymerich M, Giné E, Montserrat E. Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia: high response rate and disease eradication. Clin Cancer Res. 2008 Jan 1;14(1):155-61. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1371.</p> <p>Köppler H, Fuss H, Hurtz HJ, Knigge O, Losem C, Reschke D, Schmitz S, Weide R, Weiß J, Hallek M; GCLLSG. Bendamustine plus mitoxantrone for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL): results of a multicentre phase II study of the German CLL Study Group (GCLLSG). Br J Haematol. 2012</p>

**ALLEGATO 3 – Settembre 2015**

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p><b>in 18 mesi.</b></p>	<p>Jul;158(2):238-41.</p> <p>McLaughlin P, Hagemester FB, Rodriguez MA, et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. <i>Semin Oncol</i> 2000;27:37-41.</p> <p>Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas - results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). <i>Blood</i> 2004;104:3064-3071.</p> <p>Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). <i>Blood</i> 2006;108:4003-4008.</p> <p>Ibrahim D, Smith MR, Varterasian M, Karanes C, Millenson M, Yeslow G, Pemberton P, Lai P, Abrams J, Al-Katib A. Phase II study of PENDING chemotherapy in patients with refractory/relapsed Hodgkin lymphoma. <i>Leuk Lymphoma</i>. 2004 Oct;45(10):2079-84.</p> <p>Tarella C, Cuttica A, Vitolo U, Liberati M, Di Nicola M, Cortelazzo S, Rosato R, Rosanelli C, Di Renzo N, Musso M, Pavone E, Santini G, Pescarollo A, De Crescenzo A, Federico M, Gallamini A, Pugno P, Romano R, Coser P, Gallo E, Boccadoro M, Barbui T, Pileri A, Gianni AM, Levis A. High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma: a multicenter study of the intergruppo Italiano Linfomi showing prolonged disease free survival in patients treated at first recurrence. <i>Cancer</i>. 2003 Jun 1;97(11):2748-59.</p> <p>Beaven AW, Moore DT, Sharf A, Serody JS, Shea TC, Gabriel DA. Infusional</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<b>Principio attivo</b>	<b>Indicazioni già autorizzate</b>	<b>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</b>
		<p>mitoxantrone plus bolus melphalan as a stem cell transplant conditioning regimen for multiple myeloma. Cancer Invest. 2011 Mar;29(3):214-9.</p> <p>Zinzani P.L.. et al., J. Clin. Oncol. 2004</p> <p>Buchner T.. et al., J. Clin. Oncol. 2003</p> <p>Tsimberidou A.M.. et al., Cancer 2004</p> <p>Linee Guida NCCN 2013</p>
<b>Oxaliplatino</b>	<p><b>In associazione con 5FU/FA è indicato per: Trattamento adiuvante del tumore al colon stadio 3 (C di Duke) dopo completa resezione del tumore primario. Tumori colon retтали metastatici.</b></p>	<p><b>Utilizzo nei schemi di salvataggio per LNH e LH con gemcitabina o ARA-C +/- rituximab</b></p> <p>Machover D et al. Dexamethasone, high dose cytarabine and oxaliplatin (DHAOx) as salvage treatment for patients with initially refractory or relapsed non Hodgkin's lymphoma. (2001) Ann Oncol 12: 1439-43.</p> <p>Chau I et al. An oxaliplatin-based chemotherapy in patients with relapsed or refractory intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. (2001), Br J Haematol 115: 786-92.</p> <p>Sun Jin Sym et al. A multi center phase II trial of etoposide , methelprednisolone, hig dose cytarabine and oxaliplatin for patients with primary rearfctory/relapsed aggressive non Hodgkin's lymphoma. (2008) Cancer Chemoter Phatmacol.</p>
<b>Pentostatina</b>	<p><b>Indicato come agente terapeutico singolo per il trattamento dei pazienti adulti con leucemia a cellule capellute.</b></p>	<p><b>Utilizzato nel trattamento dei linfomi non-Hodgkin a cellule T. Utilizzato nella profilassi e nel trattamento della GVHD refrattaria a trattamenti di prima linea.</b></p> <p>Ho A.D. et al., Semin. Oncol. 2000</p> <p>Bolanos-Meade J. et al., J. Clin. Oncol. 2005</p> <p><b>Utilizzo, da solo o in regimi di associazione, nel trattamento di prima linea o di salvataggio della leucemia linfatica cronica.</b></p> <p>Dillman R.O., Expert Rev. Anticancer Ther. 2004</p> <p>Kay N.E. et al., Blood 2007</p>

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
<p>Rituximab</p>	<p>MabThera è indicato negli adulti per le seguenti indicazioni:  <u>Linfoma non-Hodgkin (LNH)</u>  MabThera è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia.  La terapia di mantenimento con MabThera è indicata per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare che rispondono a terapia di induzione.  MabThera in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare in III-IV stadio che sono chemioresistenti o sono in seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia.  MabThera è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolone).  <u>Leucemia linfatica cronica (LLC)</u>  MabThera in associazione a chemioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria. Sono disponibili solo dati limitati sull'efficacia e la sicurezza per</p>	<p>Linfomi non-Hodgkin a cellule B (CD20 positivi), di qualunque istologia, in associazione con regimi vari di polichemioterapia (includenti farmaci quali antracicline, fludarabina, cisplatino, citarabina, etoposide, metotrexato) impiegati per il trattamento di prima linea o di salvataggio, inclusi i regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche.  Tarella C. et al., Cancer 2003  Linee Guida NCCN 2006</p> <p>Leucemia linfatica cronica a cellule B, in associazione con regimi di polichemioterapia (includenti antracicline, fludarabina) impiegati per il trattamento di prima linea o di salvataggio.  Keating M. et al., J. Clin. Oncol. 2005</p> <p>Profilassi e terapia dei disordini linfoproliferativi EBV-correlati in soggetti trapiantati (organi o cellule staminali emopoietiche).  Svoboda J. et al., Transpl. Int. 2006</p> <p>Terapia della GVHD acuta e cronica steroideo-resistente.  Cutler C. et al., Blood 2006</p> <p>Utilizzo in monochemioterapia nei linfomi follicolari nei pazienti non candidabili al trattamento chemioterapico:  Martinelli et al., 2010 Journal of Clinical Oncology</p> <p>Linfomi di Hodgkin a predominanza linfocitaria in monoterapia e in associazione a chemioterapia e in 1° linea e come terapia di salvataggio e di mantenimento:  Nogova L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rudiger T, Josting A, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a</p>

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p><b>pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali, incluso MabThera, o per pazienti refrattari a un trattamento precedente con MabThera più chemioterapia.</b></p> <p><b><u>Artrite reumatoide</u></b></p> <p><b>MabThera in associazione a metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado grave in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).</b></p> <p><b>MabThera ha mostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X e di migliorare le funzioni fisiche, quando somministrato in associazione a metotressato.</b></p> <p><b><u>Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica</u></b></p> <p><b>MabThera in associazione con glucocorticoidi è indicato per l'induzione della remissione nei pazienti adulti con granulomatosi con poliangite (di Wegener) (GPA) e poliangite microscopica (MPA) attiva di grado grave.</b></p>	<p>comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2008 Jan 20;26(3):434-9.</p> <p>Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, Horwich A, Thomas K, Wotherspoon A. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma—clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. Ann Oncol. 2010 Mar 23, Epub ahead of print.</p> <p>von Wasielewski R, Werner M, Fischer R, Hansmann ML, Hubner K, Hasenclever D, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. An immunohistochemical analysis of 208 reviewed Hodgkin's disease cases from the German Hodgkin Study Group. Am J Pathol. 1997 Mar;150(3):793-803.</p> <p>Schulz H, rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rudiger T, Borchmann P, Scnell R, Diehl V, Engert A, Reiser M. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSg). Blood 2008; 111: 109-111.</p> <p>Horning SJ, Bartlett NL, Breslin S, Advani RH, Hoppe RT, Ekstrand BC, Lucas JB. Results of a Prospective Phase II Trial of Limited and Extended Rituximab Treatment in Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease (NLPHD). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007; 110: Abstract # 644.</p> <p>Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. Blood. 2003 Jun 1;101(11):4285-9.</p> <p>Nogova L, Reineke T, Brilliant C, Sieniawski M, Rudiger T, Josting A, Bredenfeld H, Skripnitchenko R, Muller RP, Muller-Hermelink K, Diehl V, Engert A. Lymphocyte-predominant and classic hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from teh German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 2008; 26: 434-439.</p> <p>Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F, et al. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
		<p>the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2003 Jan 15;101(2):420-4.</p> <p>Horning SJ, Bartlett NL, Breslin S, Advani RH, Hoppe RT, Ekstrand BC, et al. Results of a Prospective Phase II Trial of Limited and Extended Rituximab Treatment in Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease (NLPHD). 2007:644-.</p> <p>Unal A, Sari I, Deniz K, Ozkan M, Kontas O, Eser B, et al. Familial nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: Successful treatment with CHOP plus rituximab. Leukemia &amp; lymphoma. 2005 Nov;46(11):1613-7.</p> <p>Boulangier E, Meignin V, Leverger G, Solal-Celigny P. Rituximab monotherapy in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. Ann Oncol. 2003 Jan;14(1):171.</p> <p>Keilholz U, Szelenyi H, Siehl J, Foss HD, Knauf W, Thiel E. Rapid regression of chemotherapy refractory lymphocyte predominant Hodgkin's disease after administration of rituximab (anti CD 20 mono- clonal antibody) and interleukin-2. Leukemia &amp; lymphoma. 1999 Nov;35(5-6):641-2.</p> <p>Weine DM, Gelfand RM, Fraser CR, Weg AL. The first reported case of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma of the appendix. Am J Gastroenterol. 2009 Jul;104(7):1860-1.</p> <p>Lush RJ, Jones SG, Haynes AP. Advanced-stage, chemorefractory lymphocyte-predominant Hodgkin's disease: long-term followup of allografting and monoclonal antibody therapy. British journal of haematology. 2001 Sep;114(3):734-5.</p> <p>Pijuan L, Vicioso L, Bellosillo B, Ferrer MD, Baro T, Pedro C, et al. CD20-negative T-cell-rich B-cell lymphoma as a progression of a nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma treated with rituximab: a molecular analysis using laser capture microdissection. Am J Surg Pathol. 2005 Oct;29(10):1399-403.</p> <p>Culic S, Armanda V, Kuljis D, Kuzmic I, Pranic-Kragic A, Jankovic S. Anti-CD20</p>

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
		<p>monoclonal antibody (rituximab) for therapy of CD20-positive nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma in an 10-year-old girl. <i>Pediatr Hematol Oncol.</i> 2006 Dec;23(8):661-6.</p> <p>Galan L, Sanchez AC, Cantos B, Provencio M. Rituximab monotherapy in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. <i>Clin Transl Oncol.</i> May;12(5):384-6.</p> <p>Azim HA, Jr., Pruneri G, Cocorocchio E, Cinieri S, Raviele PR, Bassi S, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease. <i>Oncology.</i> 2009;76(1):26-9.</p> <p><b>Anemia emolitica autoimmune da anticorpi caldi, recidivata o refrattaria, in pazienti già sottoposti o con controindicazioni a splenectomia, e crioagglutininemia idiopatica:</b></p> <p>Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viallard JF, Bonnotte B, Fain O, Godeau B, Michel M. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. <i>Am J Hematol.</i> 2009 Mar;84(3):153-7</p> <p>Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, Ghanima W, Shammas FV, Tjønnfjord GE: Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. <i>Blood.</i> 2004 Apr 15;103(8):2925-8. Epub 2003 Dec 30.</p> <p><b>Porpora trombotica trombocitopenica, recidivata o refrattaria a plasmaexchange:</b></p> <p>Rubia JD, Moscardó F, Gómez MJ, Guardia R, Rodríguez P, Sebrango A, Zamora C, Debén G, Goterris R, López R, Peña F, Pujol M, Vidaller A, Río-Garma JD, Sanz MA; on behalf of the Grupo Español de Aféresis (GEA). Efficacy and safety of rituximab in adult patients with idiopathic relapsing or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: Results of a Spanish multicenter study. <i>Transfus</i></p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
		<p>Apher Sci. 2010 Oct 7.                      J. Evan Sadler ASH 50th Anniversary Review. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2008 July 1; 112(1): 11–18.</p> <p><b>Trombocitopenia immune primitiva o porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) in pazienti resistenti ai trattamenti standard:</b>                      Peñalver FJ, Jiménez-Yuste V, Almagro M, Alvarez-Larrán A, Rodríguez L, Casado M, Gallur L, Giraldo P, Hernández R, Menor D, Rodríguez MJ, Caballero D, González R, Mayans J, Millán I, Cabrera JR; Multi-institutional Retrospective Spanish Study Group on the Use of Rituximab in Refractory ITP. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. Ann Hematol. 2006 Jun;85(6):400-6. Epub 2006 Mar 21.                      Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Feuerstein MA, Leonard JP, Amadori S, Bussel JB. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2004 Apr;125(2):232-9.                      Hasan A, Michel M, Patel V, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Leonard JP, Bussel J. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: Three different regimens. Am J Hematol. 2009 Oct;84(10):661-5</p> <p><b>Emofilia acquisita in pazienti resistenti ai trattamenti standard:</b>                      Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: a systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2007 Jul;63(1):47-52. Epub 2007 Jan 19. Review.</p>
<b>Talidomide</b>	<b>Thalidomide Celgene, in associazione a melfalan e prednisone, è indicata per il trattamento di prima linea di pazienti con</b>	<p><b>Utilizzo nel trattamento di mantenimento Mieloma Multiplo. Monitoraggio tramite Registro.</b>                      Mihelic R, Kaufman JL, Lonial S. Maintenance therapy in multiple myeloma.</p>

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	<p><b>mieloma multiplo non trattato di età ≥ 65 anni o non idonei a chemioterapia a dosi elevate.</b></p> <p><b>Thalidomide Celgene viene prescritta e dispensata in conformità al Programma di Prevenzione della Gravidanza di Thalidomide Celgene</b></p>	<p>Leukemia 2007;21(6):1150-7.</p> <p>Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. Blood 2006; 108:3289-32294.</p> <p>Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. J Clin Oncol 27; 1788-1793, 2009</p> <p>Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. Blood 111; 1805-1810, 2008.</p> <p>Morgan G, Jackson GH, Davies FE, et al. Thalidomide maintenance significantly improves progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of myeloma patients when effective relapse treatments are used: MRC Myeloma IX Results. Blood 2010;116 (21) (abstract 623).</p> <p>Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. Blood 2010;115(6):1113-1120.</p> <p>Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 354: 1021-1030, 2006.</p> <p>Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker IR, Herst JA, Meyer RM, et al. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. Cancer Treat Rev. 2008;34(5):442-452.</p> <p>Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase III trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy following autologous stem cell</p>

## ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
		<p>transplantation in patients with multiple myeloma: the NCIC CTG MY.10 trial. Blood 2010; 116(21) (abstract 39).</p> <p>Cavo M, Pantani L, Tacchetti P, Pallotti MC, Brioli A, Petrucci A, et al. Thalidomide maintenance in multiple myeloma: certainties and controversies. J Clin Oncol 2009; 27(32):e186-187.</p> <p>Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone compared with thalidomide and dexamethasone as induction before and consolidation therapy after double autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results from a randomized phase III study. Lancet 2010; 376(9758): 2075-2085.</p>
<b>Temozolomide</b>	<p><b>-Nel trattamento dei tumori cerebrali (glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico), che manifestano recidiva o PD dopo terapia standard.</b></p> <p><b>-Nel trattamento del glioblastoma multiforme di nuova diagnosi.</b></p>	<p><b>Nel trattamento dei linfomi cerebrali in monoterapia o in associazione a rituximab</b></p> <p><b>Linee guida NCCN - Gennaio 2008</b></p> <p>Wong Immunochemotherapy with rituximab and Temozolomide for central nervous system Lymphomas Cancer 2004, 101, 139-145</p> <p>Enting Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide Neurology 2004, 63: 901-903</p> <p>Reni Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. Eur J Cancer. 2004 Jul;40(11):1682-8.</p>
<b>Tiotepa</b>	<p>Tiotepa è indicata, in associazione con altri medicinali chemioterapici:</p> <p><b>1) con o senza irradiazione corporea totale (TBI), come regime di condizionamento precedente al trapianto allogenico o autologo di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT) in pazienti adulti e pediatriche con patologie ematologiche ;</b></p>	<p><b>Utilizzato in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche.</b></p> <p>Aversa F. et al., N. Engl. J. Med. 1998</p> <p>Corradini P. et al., Blood 2002</p>

**ALLEGATO 3 – Settembre 2015**

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
	2) quando la chemioterapia ad alte dosi con il supporto di HPCT è adeguata al trattamento di tumori solidi in pazienti adulti e pediatrici.	
<b>Valganciclovir</b>	<p>Trattamento di induzione e mantenimento della retinite da CMV in pazienti con AIDS.</p> <p>Prevenzione della malattia da CMV in pazienti CMV negativi e sottoposti a trapianto di organo solido da donatore CMV positivo.</p>	<p><b>Utilizzo nei pazienti sottoposti a terapia con alemtuzumab come agente singolo e/o con analoghi nucleosidici in associazione a anticorpi monoclonali, come estensione dell'utilizzo già consentito in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali:</b></p> <p>Liu K et al: Chin Med J 2010; 123: 2199-205; Ayala E et al: Bone Marrow Transplant 2006; 37: 851-6; va der Heiden PLJ et al: Bone Marrow Transplant 2006; 37: 693-8.</p> <p>Ferrajoli et al: Cancer 2003; 98: 773-8; O'Brien S et al.: Blood 2008; 111: 1816-19; Cheung WW et al: Regular virologic surveillance showed very frequent cytomegalovirus reactivation in patients treated with alemtuzumab. Am J Hematol 2007; 82: 108-11;</p> <p>Morrison VA. Best Pract Res Clin Haematol. 2010; 23:145-53.</p>
<b>Vindesina</b>	<p><b>Leucemia linfoblastica acuta dei bambini resistente ad altri farmaci.</b></p> <p><b>Crisi blastiche di leucemia mieloide cronica. Melanoma maligno non responsivo ad altre forme di terapia.</b></p>	<p><b>Utilizzato, da solo o in regimi di associazione, nel trattamento delle leucemie acute e dei linfomi maligni dell'adulto.</b></p> <p>Gokbuget N., Hoelzer D., Leuk. Lymphoma 1997</p> <p>Li M, Li Y, Yin Q, Mi R, Chen L, Du J, Wei X. Treatment with cyclophosphamide, vindesine, cytarabine, dexamethasone, and bleomycin in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013 Sep 27. [Epub ahead of print]</p> <p>Ketterer N, Coiffier B, Thieblemont C, Fermé C, Brière J, Casasnovas O, Bologna S, Christian B, Connerotte T, Récher C, Bordessoule D, Fruchart C, Delarue R, Bonnet C, Morschhauser F, Anglaret B, Soussain C, Fabiani B, Tilly H, Haioun C. Phase III study of ACVBP versus ACVBP plus rituximab for patients with localized low-risk diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-1B).</p>

### ALLEGATO 3 – Settembre 2015

<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazioni già autorizzate</i>	<i>Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura</i>
		<p>Ann Oncol. 2013 Apr;24(4):1032-7.            Tobinai K, Takeyama K, Arima F, Aikawa K, Kobayashi T, Hanada S, Kasai M, Ogura M, Sueoka E, Mukai K, Tajima K, Fukuda H, Shirakawa S, Hotta T, Masanori S; Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Phase II study of chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9004. Cancer Sci. 2007 Sep;98(9):1350-7.</p>
<b>Vinorelbina</b>	<b>Carcinoma polmonare non a piccole cellule. Carcinoma mammario metastatico.</b>	<p><b>Utilizzato, da solo o in regimi di associazione, nel trattamento del linfoma di Hodgkin e dei linfomi non-Hodgkin.</b>            Borchmann P. et al., Ann. Oncol. 1998            Rule S. et al., Hematol. Oncol. 1998</p>