

## ALLEGATO 2

### FARMACI CON USO CONSOLIDATO NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI PEDIATRICI PER INDICAZIONI ANCHE DIFFERENTI DA QUELLE PREVISTE DAL PROVVEDIMENTO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Per ciascun principio attivo sono riportate le indicazioni già autorizzate e le estensioni di indicazione relativa ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura

#### BLEOMICINA

##### Indicazioni già autorizzate:

- Attività metaplastiche di alcuni tessuti (in particolare epitelii malpighiani ad alta cheratinizzazione).
- La bleomicina è un antimetabolico a base di bleomicina solfato.
- Da sola, o in associazione con altri chemioterapici, risulta efficace in diversi tipi di tumori.

##### Estensione delle indicazioni:

- In associazione negli schemi PEB per i tumori germinali e ABVD nel linfoma di Hodgkin<sup>1,2</sup>.

#### BUSULFANO

##### Indicazioni già autorizzate:

- Leucemia mieloide cronica.
- Leucemia granulocitica cronica.
- Policitemia vera, soprattutto se resistente al fosforo radioattivo e quando sia presente una marcata trombocitosi.
- Trombocitemia essenziale.
- Mielofibrosi.
- Seguendo da ciclofosfamide (BuCy2) è indicato nel trattamento di condizionamento precedente al convenzionale trapianto di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT) in pazienti adulti quando l'associazione è considerata la migliore scelta disponibile.
- Seguendo da ciclofosfamide (BuCy4) o da melfalan (BuMel), è indicato come trattamento di condizionamento precedente al convenzionale trapianto di cellule emopoietiche progenitrici in pazienti di età pediatrica.

##### Estensione delle indicazioni:

- Neuroblastoma stadio 4 in associazione a Melphalan nei regimi mieloablativi<sup>1-3</sup>.
- Sarcoma di Ewing family a cattiva prognosi in associazione a Melphalan nei regimi mieloablativi<sup>1,2,4</sup>.

#### CALCIOLEVOFOLINATO

##### Indicazioni già autorizzate:

- Tutte le forme anemiche da carenza di folati dovute ad aumentata richiesta, ridotta utilizzazione o insufficiente apporto dietetico di folati.
- Antidoto di dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e per controbattere gli effetti collaterali indotti da aminopterin e da metotressato.

Rescue dopo trattamento con metotressato e come potenziante gli effetti del 5-FU in protocolli di terapia antiblastica.

- In associazione alle fluoropirimidine nel trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico con intento palliativo, nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon-retto operato radicalmente e nel "rescue" (salvataggio) da alte dosi di metotressato o di altri farmaci analoghi.

##### Estensione delle indicazioni:

- Si intende utilizzabile senza restrizione in associazione alle fluoropirimidine.

#### CARBOPLATINO

##### Indicazioni già autorizzate:

- Carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato (I e II linea).
- Carcinoma epidermoide testa e collo. Carcinoma del polmone a piccole cellule in associazione ad altri CT.
- Teratoma.

##### Estensione delle indicazioni:

- Medulloblastoma localizzato in alternativa a cisplatino<sup>1,2,5</sup>.
- Neuroblastoma stadio 3 e 4 in combinazione ad altri citotattici<sup>6,7</sup>.
- Tumore di Wilms istologia sfavorevole o metastatico in combinazione<sup>1,2,8</sup>.
- Rabbdomiosarcoma localizzato e avanzato<sup>1,2,9</sup>.
- Glomi a basso grado<sup>1,2,10</sup>.
- Glomi ad alto grado<sup>1,2,11</sup>.
- Retinoblastoma localmente avanzato e metastatico<sup>1,2,12,13</sup>.
- Epatoblastoma a prognosi sfavorevole<sup>1,2,14</sup>.

#### CICLOFOSFAMIDE

##### Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento citostatico

##### Estensione delle indicazioni:

- Leucemia linfoblastica acuta, Non-Hodgkin linfoma, Linfoma di Hodgkin, Neuroblastoma, Rabbdomiosarcoma, glioma a basso grado, Sindrome di Ewing, Medulloblastoma, Osteosarcoma, Epatoblastoma<sup>15-25</sup>.
- Vasculiti sistemiche. Sindrome nefrosica, non responsiva, o con corticodipendenza dallo steroide.

#### CICLOSPORINA

##### Indicazioni già autorizzate:

- Trapianto d'organo: prevenzione del rigetto del trapianto allogenico di rene, fegato, cuore, cuore-polmone, polmone e pancreas. Trattamento del rigetto di trapianto in pazienti che hanno ricevuto precedentemente altre terapie immunosoppressive.
- 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).
- 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.

- Trattamento dell'uveite in morbo di Behçet, con ripetuti attacchi infiammatori a carico della retina.
- Sindrome nefrosica: Sindrome nefrosica steroide-dipendente e steroide-resistente in adulti e bambini, dovuta a glomerulopatie quali: glomerulonefrite a lesioni minime, glomerulosclerosi focale e segmentaria e glomerulonefrite membranosa.
- 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.
- Psoriasi: Trattamento della psoriasi grave in pazienti in cui le terapie convenzionali sono inefficaci o inappropriate. Dermatite atopica: Sandimmun Neoral è indicato nei pazienti con dermatite atopica grave, quando è richiesta una terapia sistemica

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Anemia aplastica, malattie autoimmuni gravi, sindrome emafagocitica<sup>26-30</sup>.

### **CISPLATINO**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Tumore del testicolo.
- Carcinoma dell'ovaio.
- Carcinoma della testa-collo.
- Carcinoma della vescica.
- Endometrio, Linfomi e alcune neoplasie dell'infanzia.
- Dati preliminari indicano che cisplatino è attivo anche nei sarcomi, linfomi, cancro polmonare, cancro esofageo, cancro della tiroide, neuroblastoma e melanoma maligno.
- Carcinoma della prostata.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Neuroblastoma, epatoblastoma, medulloblastoma, glomi a basso ed alto grado, osteosarcoma, tumori germinali<sup>1,2</sup>.
- Linfomi non Hodgkin e linfoma di Hodgkin alla ricaduta<sup>1,2</sup>.

### **CITARABINA**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Leucemia acuta mieloide dell'adulto e del bambino.
- Secondariamente indicata nel trattamento delle altre forme proliferative della serie bianca.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Leucemia linfoblastica acuta, linfomi<sup>31-37</sup>.

### **DACTINOMICINA**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Tumore di Wilms: +/- RT, anche per metastasi polmonari. Rhabdomyosarcoma: +/- RT.
- Carcinoma del testicolo: +/- alchilante o antimetabolita, anche per stadio IV.
- Tra le malattie neoplastiche che hanno risposto in qualche misura in casi determinati alla dactinomicina si annoverano il melanoma maligno ed il neuroblastoma.
- La dactinomicina, da sola o insieme ad altri agenti antineoplastici, è

stata somministrata anche mediante la tecnica della perfusione isolata, sia come trattamento palliativo che come coadiuvante nella resezione chirurgica di tumori. Certi tumori considerati resistenti alla chemioterapia e alla radioterapia possono rispondere quando il farmaco viene somministrato con la tecnica della perfusione. Le neoplasie in cui la dactinomicina è stata sperimentata con tale tecnica comprendono vari tipi di sarcomi, carcinomi e adenocarcinomi.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Sarcoma di Ewing prima ed ulteriore linea chemioterapia<sup>1,2</sup>.

### **DAUNORUBICINA**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Sarcoma di Kaposi AIDS-correlato in pazienti con una bassa conta di cellule CD4 (< 200 cellule/mm<sup>3</sup>) ed estesa affezione mucocutanea o viscerale. DaunoXome non dovrebbe essere usato per trattare Sarcoma di Kaposi AIDS-correlato che potrebbe essere efficacemente trattato con una terapia locale

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Leucemie e linfomi del bambino alla ricaduta<sup>1,2</sup>.

### **DOXORUBICINA**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Carcinoma mammario, polmone, vescica, tiroide, ovaio).
- Osteosarcoma e sarcoma dei tessuti molli.
- Linfomi di Hodgkin e non Hodgkin.
- Neuroblastoma, tumore di Wilms.
- Leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloblastica acuta.
- Per via endovesicale: tumori superficiali della vescica (sia dopo resezione transuretrale che a scopo terapeutico).
- Sarcomi delle parti molli, carcinoma gastrico, carcinoma del fegato, pancreas, sigma retto, carcinoma del distretto cervico facciale, carcinoma polmonare, carcinoma ovarico, leucemie.
- Carcinoma polmonare a piccole cellule, neuroblastoma.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Sarcoma di Ewing in prima linea e alla ricaduta<sup>1,2,38</sup>.
- Rhabdomyosarcoma in prima linea e alla ricaduta<sup>1,2,39</sup>.
- Epatoblastoma in prima linea e alla ricaduta<sup>1,2,40</sup>.

### **EPOIETINA ALFA**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- 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 (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia). Può essere usato per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Il trattamento è indicato solo in pazienti con anemia di grado moderato (Hb 10-13 g/dl [6.2 - 8.1 mmoli/l], nessuna carenza di ferro) se le procedure di conservazione del sangue non sono disponibili o sono insufficienti in caso di intervento elettivo di chirurgia maggiore che richieda un elevato quantitativo di sangue (4 o più uni-

tà per le donne o 5 o più unità per gli uomini). Può essere usato per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogeneico 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 (emoglobina 10-13 g/dl), per i quali non sia disponibile un programma di pre-donazione di sangue autologo, e per i quali si preveda una perdita di sangue moderata (da 900 a 1800 ml). Nel peri-operatorio devono sempre essere seguite le pratiche di buona gestione del sangue.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Prevenzione dell'anemia dei neonati prematuri.
- Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti pediatrici con tumore non mieloide sottoposti a chemioterapia. Incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di pre-donazione.
- Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti pediatrici in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia).
- Può essere usato per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogeneico in pazienti pediatrici, che non presentino carenze di ferro, candidati ad interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti ad elevato rischio di complicazioni<sup>41,42</sup>.

#### **EPOIETINA BETA**

##### **Indicazioni già autorizzate:**

Trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica (anemia renale) in pazienti in trattamento dialitico. Trattamento dell'anemia renale sintomatica in pazienti non ancora sottoposti a dialisi. Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumore non mieloide sottoposti a chemioterapia. Incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di pre-donazione. Il suo uso in questa indicazione deve essere compensato dal riportato aumentato rischio di eventi trombo embolici

##### **Estensione delle indicazioni:**

- Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti pediatrici con tumore non mieloide sottoposti a chemioterapia. Incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di pre-donazione.
- Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti pediatrici in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia).
- Può essere usato per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogeneico in pazienti pediatrici, che non presentino carenze di ferro, candidati ad interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti ad elevato rischio di complicazioni da trasfusione<sup>41,42</sup>.

#### **ETOPOSIDE**

##### **Indicazioni già autorizzate:**

- Tumori polmonari a piccole cellule ( dati preliminari indicano che può essere efficace in altri tipi di carcinomi polmonare).
- Carcinoma del testicolo non seminomatoso resistente.
- Morbo di Hodgkin; Linfomi maligni non Hodgkin; Leucemia acuta .
- Nel coriocarcinoma gestazionale.
- A Etoposide possono rispondere positivamente anche altri tipi di tumori solidi.

##### **Estensione delle indicazioni:**

- Tumore di Wilms a prognosi sfavorevole e metastatico<sup>1,2,43</sup>.
- Neuroblastoma stadio 3 e 4<sup>1,2,44</sup>.
- Sarcomi dei tessuti molli alla ricaduta<sup>1,2,45</sup>.
- Sarcoma di Ewing family<sup>1,2,46</sup>.
- Rhabdomyosarcoma alla ricaduta<sup>47</sup>.
- Osteosarcoma<sup>1,2,48</sup>.
- Glomi a basso grado<sup>1,2,49</sup>.
- Glomi ad alto grado<sup>1,2,50</sup>.
- Ependimomi<sup>1,2,51</sup>.
- PNET Cerebrali<sup>1,2,52,53</sup>.
- Retinoblastoma localmente avanzato o metastatico<sup>1,2,54</sup>.
- Istiocitosi a cellule di Langerhans<sup>1,2</sup>.

#### **FLUDARABINA**

##### **Indicazioni già autorizzate:**

- Leucemia linfatica cronica della linea B in pazienti con sufficiente riserva midollare (pazienti con patologia avanzata).

##### **Estensione delle indicazioni:**

- Trapianto di midollo osseo, leucemia linfoblastica acuta<sup>35,55-65</sup>.

#### **IFOSFAMIDE**

##### **Indicazioni già autorizzate:**

- Tumori maligni inoperabili: Carcinoma bronchiale, Carcinoma ovarico, tumori testicolari, Sarcomi delle parti molli, Carcinoma mammario, Carcinoma pancreatico, Ipernefroma, Carcinoma endometriale. Linfomi maligni.

##### **Estensione delle indicazioni:**

- Tumore di Wilms a prognosi sfavorevole o metastatico<sup>1,2,66</sup>.
- Epatoblastoma a prognosi sfavorevole o metastatico<sup>1,2,67</sup>.
- Sarcoma di Ewing<sup>1,2,68</sup>.
- Osteosarcoma<sup>1,2,68-70</sup>.
- Rhabdomyosarcoma<sup>2,71,72</sup>.
- Neuroblastoma<sup>1,2</sup>.

#### **IRINOTECAN**

##### **Indicazioni già autorizzate:**

- Carcinoma colon-retto avanzato: In combinazione con 5FU/FA in pazienti non precedentemente trattati con CT per malattia avanzata.
- Come monochemioterapia in pazienti già trattati con regime convenzionale contenente 5FU senza beneficio.

### **Estensione delle indicazioni:**

- Rhabdomyosarcoma alla ricaduta<sup>1,2,73,74</sup>.
- Sarcoma di Ewing family alla ricaduta<sup>1,2,71</sup>.

### **MELFALAN**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Via endovenosa:
  - Mieloma multiplo, carcinoma ovarico avanzato, adenocarcinoma ovarico avanzato.
  - Carcinoma mammario. Da solo o in combinazione con altri farmaci ha un significativo effetto terapeutico in una parte dei pazienti affetti da carcinoma mammario.
  - Policitemia vera.
  - Carcinoma ovarico avanzato.
- Perfusioni arteriose regionali:
  - Melanoma maligno delle estremità.
  - Sarcoma dei tessuti molli localizzato delle estremità.
- Ad alte dosi, per via ev:
  - Mieloma multiplo (con o senza trapianto di midollo autologo), sia come prima linea che come consolidamento.
  - Neuroblastoma avanzato nell'infanzia: Melfalan 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.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Sarcoma di Ewing family a cattiva prognosi in associazione a Busulfano nei regimi mieloablativi<sup>1,2,75</sup>.

### **MERCAPTOPURINA**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Leucemia acuta. È utile nell'indurre la remissione ed è specialmente indicato nella terapia di mantenimento della leucemia linfoblastica acuta e della leucemia mieloide acuta.
- Leucemia linfoblastica acuta.
- Leucemia mieloide cronica.
- Leucemia granulocitica cronica.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Linfoma linfoblastico dell'infanzia<sup>1,2,76</sup>.
- Istiocitosi a cellule di Langerhans<sup>1,2</sup>.

### **METOTREXATO**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Leucemia linfatica e meningea acuta e subacuta, leucemia acuta.
- Carcinoma mammario.
- Coriocarcinoma, linfosarcoma, micosi fungoide, sarcoma osteogenico.
- Carcinoma polmonare.
- Carcinoma epidermoide di testa e collo.
- Corioadenoma destruente, mola vescicolare idatiforme.
- Sarcomi, linfomi, linfosarcoma del bambino.
- Neoplasie cervico-facciali.
- Carcinoma della cervice uterina.

• Studi recenti hanno evidenziato l'ottima risposta terapeutica indotta dal metotressato nella leucemia linfoblastica del bambino.

• Artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Gliomi ad alto grado<sup>1,2,50,77</sup>.
- PNET Cerebrali<sup>1,2,78</sup>.
- Fibromatosi aggressiva<sup>1,2,79-81</sup>.
- Istiocitosi a cellule di Langerhans<sup>1,2</sup>.

### **MICOFENOLATO MOFETILE**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

• Indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti che ricevono un allotrapianto renale, cardiaco o epatico in associazione con ciclosporina e corticosteroidi.

#### **Estensione delle indicazioni:**

• Malattie autoimmuni gravi, sindrome nefrotica steroide-resistente e steroide dipendente, trapianto di midollo osseo<sup>83-86</sup>.

### **MUROMONAB-CD3**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

• Indicato per il trattamento del rigetto acuto di allotrapianto resistenti agli steroidi in pazienti sottoposti a trapianto renale, epatico e cardiaco.

#### **Estensione delle indicazioni:**

• Malattia da trapianto verso ospite (GVHD)<sup>87-91</sup>.

### **OXALIPLATINO**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

• Tumori colorettali metastatici in associazione a 5-fluorouracile e acido folinico.

#### **Estensione delle indicazioni:**

• Tumori germinali<sup>92-94</sup>.

### **PACLITAXEL**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

• Carcinoma ovarico: nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma dell'ovaio in stadio avanzato o con carcinoma residuo dopo laparotomia iniziale, in combinazione con cisplatino. Nella chemioterapia di seconda linea del carcinoma ovarico è indicato per il trattamento del carcinoma metastatizzato dell'ovaio quando la terapia standard, non sia risultata efficace.

• Carcinoma della mammella: nella terapia adiuvante, è indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella con linfonodi positivi dopo terapia con antraciclina e ciclofosfamide. È indicato per il trattamento iniziale del carcinoma localmente avanzato o metastatico della mammella in combinazione sia con una antraciclina nelle pazienti per le quali è adatta la terapia con l'antraciclina sia con trastuzumab nelle pazienti con iperespressione di HER-2 di livello 3+ all'esame immunostochimico, e per le quali non sia possibile il trattamento con un'antraciclina.

- In monoterapia, è indicato per il trattamento del carcinoma metastatizzato della mammella quando la terapia standard, contenente derivati antraciclinici, non sia ritenuta possibile o non sia risultata efficace.
- Carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato: in combinazione con cisplatino, è indicato per il trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in pazienti che non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico radicale e/o a terapia radiante.
- Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS: Taxol è indicato per il trattamento di pazienti con sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS avanzato che hanno fallito una terapia precedente con antraciclina liposomiale.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Tumori germinali<sup>95,96</sup>.

### **RITUXIMAB**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Linfoma non-Hodgkin: è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio, chemioresistente o in seconda o ulteriore recidiva dopo chemioterapia.
- È indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia CVP. La terapia di mantenimento con è indicata per pazienti con linfoma follicolare ricaduto/refrattario che rispondono a terapia di induzione con chemioterapia con o senza rituximab. È indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP.
- Artrite reumatoide: MabThera in associazione a metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un'adeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia, comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Linfoma non-Hodgkin CD20 positivo<sup>2,97,98</sup>.
- Trattamento della sindrome linfoproliferativa post-trapianto (Ebstein Barr correlata).

### **TACROLIMUS**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti riceventi trapianto allogeneico di fegato, rene o cuore.
- Trattamento del rigetto resistente al trattamento con altri prodotti medicinali immunosoppressivi.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Malattie autoimmuni gravi, trapianto di midollo osseo<sup>99-109</sup>.

### **TAMOXIFENE**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Trattamento del carcinoma mammario.
- Pazienti con una recente prova negativa per l'espressione dei recettori per gli estrogeni hanno minore probabilità di rispondere al farmaco.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Fibromatosi aggressiva<sup>1,2,110-112</sup>.

### **TIOGUANINA**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Leucemia acuta e particolarmente leucemia mieloblastica acuta.
- Leucemia linfoblastica acuta.
- Leucemia granulocitica cronica.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Linfoma Non-Hodgkin<sup>113-115</sup>.

### **TIOTEPA**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Trattamento palliativo di diverse neoplasie. I risultati più incoraggianti sono stati osservati tuttavia nei seguenti tumori:
  - adenocarcinoma della mammella;
  - adenocarcinoma dell'ovaio;
  - controllo delle effusioni intracavitarie secondarie a processi neoplastici diffusi o localizzati di diverse cavità sierose;
  - carcinoma papillare superficiale della vescica.
- È stato inoltre impiegato nel trattamento di linfomi, quali ad esempio il linfosarcoma e il linfoma di Hodgkin.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Nei regimi mieloalbativi dei tumori cerebrali pediatrici<sup>1,2,116</sup>.

### **TOPOTECAN**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Cancro ovarico metastatico dopo esito negativo della terapia di I linea o delle successive terapie.
- Carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante per i quali non è considerato appropriato un ulteriore trattamento con il regime terapeutico di I linea.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Nueroblastoma resistente alla terapia di prima linea<sup>1,2,117</sup>.
- Sarcoma di Ewing resistente alla terapia di prima linea<sup>1,2,118,119</sup>.
- Rabdiosarcoma resistente alla terapia di prima linea<sup>1,2,120,121</sup>.

### **VINCISTINA**

#### **Indicazioni già autorizzate:**

- Leucemia acuta (soprattutto linfoblastica).
- Morbo di Hodgkin, linfosarcoma, reticulosarcoma.
- Risposte positive sono state riscontrate anche in pazienti con altre neoplasie in modo particolare nei casi di tumore di Wilms, neuroblastoma, tumori del cervello, rabdiosarcoma e carcinomi della mammella, della vescica e degli organi riproduttivi maschili e femminili.
- Rabdiosarcoma.

#### **Estensione delle indicazioni:**

- Sarcoma Ewing<sup>1,2,38</sup>.
- Istiocitosi a cellule di Langerhans<sup>1,2</sup>.

## VINDESINA

### Indicazioni già autorizzate:

- Leucemia linfoblastica acuta dei bambini resistente ad altri farmaci.
- Crisi blastiche di leucemia mieloide cronica.
- Melanoma maligno non responsivo ad altre forme di terapia.

### Estensione delle indicazioni:

- Linfomi<sup>122,123</sup>.

## VINORELBINE

### Indicazioni già autorizzate:

- Carcinoma polmonare NSCLC.
- Carcinoma mammario metastatico.

### Estensione delle indicazioni:

- Fibromatosi aggressiva<sup>1,2,124</sup>.
- Rabbdomiosarcoma<sup>1,2,125,126</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pizzo-Poplack: Pediatric Oncology, 5<sup>th</sup> Edition 2006. 2. Pinkerton, Pediatric Oncology 3rd Edition 2004. 3. Hartmann; Bone Marrow Transplant 1999. 4. Oberlin; JCO 2006. 5. Dunkel JCO 1998. 6. Castelberry JCO 1994. 7. Ettinger Cancer 1994. 8. Pein JCO 1994. 9. Frascella Eur J Cancer 1996. 10. Gururangu JCO 2002. 11. Jeyr JCO 2005. 12. Dunkel Pediatr Blood Cancer 2007. 13. Bellaton Br J Ophthalmol 2002. 14. Katzenstein JCO 2002. 15. Yule et al. Cancer Res 1995. 16. Yule SM, Price L. Cancer Chemother Pharmacol 2001. 17. Yule SM, Price L. Clin Cancer Res 2004. 18. Kushner BH et al. Blood Cancer 2006. 19. London WB, Chang MN. Stat Med 2005. 20. Aquino VM et al. J Clin Oncol. 2004. 21. Bowers DC et al. Pediatr Blood Cancer 2004. 22. Kushner BH et al. Clin Cancer Res 2004. 23. Schleiermacher G. Br J Cancer 2003. 24. Saylor RL et al. J Clin Oncol 1998. 25. Carpenter PA et al. Cancer 1997; 80. 26. Walton RC, Onciu MM. Am J Ophthalmol 2007. 27. Kennedy-Nasser AA. Biol Blood Marrow Transplant 2006. 28. Acott PD, Transplant Proc 2006. 29. Kobayashi R. Br J Haematol 2006. 30. Pattaragarn A. Pediatr Transplant 2006. 31. Groninger E et al. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2004. Knoester PD et al. Anticancer Res 1993. 32. Evans WE et al. Ped Clin North Am 1989. 33. Avramis VI et al. Cancer Res 1987. 34. Periclou AP et al. Cancer Chemother Pharmacol 1996. 35. Avramis VI et al. Clin Cancer Res 1998. 36. Pommier Y Cancer Treat Rep 1983. 37. Willey JS et al. J Clin Invest 1985. 38. Burgert EQ, JCO 1990; 8: 1514. 39. Koscielniak Cancer 1992. 40. Pritchard JCO 2000. 41. Montanaro D et al, G Ital Nefrol. 2007. 42. Azhri A et al. Saudi Med J. 2007. 43. Pein JCO 1994. 44. Castelberry JCO 1994. 45. Saeter Eur J Cancer 1997. 46. Griener, NEJM 2003. 47. Breitfeld J Pediatr Hemagtol Oncol 2001. 48. LeDeley Eur J Cancer 2007. 49. Massimino JCO 2002. 50. Massimino Neuro-oncol 2005. 51. Bouffet Childs Nerv Syst 1999. 52. Massimino J Int Radiat Oncol Biol Phys 2006. 53. Poplack: Pediatric Oncology, 5<sup>th</sup> Edition

2006. 54. Bellaton Br J Ophthalmol 2003. 55. Avramis VI, et al., Cancer Res 1990. 56. Dinndorf PA et al. J Clin Oncol 1997. 57. McCarthy et al., Med Pediatr Oncol 1999. 58. Fleischhack G. et al., Br J Hematol 1998. 59. Petropoulos D et al. Bone Marrow Transplant. 60. Abrahamson J et al, Br J Haematol 2007. 61. Sauer M et al. Bone Marrow Transplant 2007. 62. Sauer MK et al., Bone Marrow Transplant 2005. 63. Jacobsohn DA, et al., Lancet. 2004. 64. Bornhauser M et al. Blood 2003. 65. Nobili B, et al. Br J Haematol 2002. 66. Aby-Ghosh Ann Oncol 2002. 67. von Schweinitz Eur J Cancer 1997. 68. Bacci Eur J Cancer 2001. 69. Smeland Eur J Cancer 2003. 70. LeDeley Eur J Cancer 2007. 71. Bisognio Cancer 2005. 72. Arndt Eur J Cancer 1998. 73. Vassal JCO 2007. 74. Pappo JCO 2007. 75. Oberlin, JCO 2006. 76. Reiter, JCO 1995. 77. Duffner NEJM 1993. 78. Massimino J Int Radiat Oncol Biol Phys 2006 Duffner NEJM 1993. 79. Skapek JCO 2007. 80. Azzarelli Cancer 2001. 81. Weiss Am J Clin Oncol 1999. 82. Tannuri U, et al. Pediatr Transplant 2007. 83. Vilalta Casas R et al. Transplant Proc 2006. 84. Fujinaga S et al. Pediatr Nephrol 2007. 85. Ksiazek J et al. Przegł Lek 2006. 86. Kwinta-Rybicka J et al. Przegł Lek 2006. 87. Benekli M, Bone Marrow Transplant 2006. 88. Aoun E, Transfusion 2003. 89. Albert MH, Bone Marrow Transplant 2003. 90. Keever-Taylor CA, Biol Blood Marrow Transplant 2001. 91. Murakami T, Acta Paediatr Jpn. 1997. 92. Pratt CB et al. Abstract 2001 ASCO Annual Meeting. 93. Iacono LC et al. 2002 ASCO Annual Meeting. 94. Georger B et al. Abstract 2003 ASCO Annual Meeting. 95. Shams J et al. A phase II study of irinotecan, paclitaxel and oxaliplatin (IPO) in patients with multiply relapsed germ cell tumours (GCT). 96. Groninger E., Prost JH., de Graaf SSN. Pharmacokinetic studies in children with cancer. Critical. Reviews in Oncology/Hematology 2004; 52: 173-197. 97. Culic S et al. Ped Hematol Oncol 2003. 98. de Vries MJ et al., Br J Hematol 2004. 99. Bourdeaux C, Am J Transplant. 2007. 100. Guleria S, Transplant Proc. 2006. 101. O'Keefe SJ, Curr Gastroenterol Rep 2006. 102. Joseph A, Br J Ophthalmol 2007. 103. Pattaragarn A. Pediatr Transplant. 2006. 104. Saeed SA, Pediatr Transplant. 2006. 105. Granot E., Pediatr Transplant. 2006. 106. Ueno T, Transplant Proc. 2006. 107. Castillo O, Transplant Proc. 2006. 108. Ueno T, Transplant Proc. 2006. 109. Agarwal A, Semin Pediatr Surg. 2006. 110. Ohashi T, Int J Clin Oncol 2006; 11: 150. 111. Chao AS, Hum Reprod 2000;15: 311. 112. Hansmann A, Cancer 2004;100. 113. Groninger E et al., Critical Reviews in Oncology/Hematology 2004. 114. Tan CT., et al. J Clin Oncol 1994. 115. Schmiegelow K., Cancer Chemother Pharmacol 1994. 116. Hara Bone Marrow Transplantation 1998 P. 117. Garaventa Cancer 2003 118. Saylor JCO 2001. 119. Hunold Pediatr Blood Cancer 2006. 120. Saylor JCO 2001. 121. Walterhouse JCO 2004. 122. Protocollo AIEOP LNH 97. 123. TEDDY EG: Large experience in NHL and relapsed ALL. No experience in other paediatric tumors, but likely of little interest. 124. Weiss Am J Clin Oncol 1999. 125. Casanova Cancer 2002. 126. Casanova Cancer 2004.