



**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

**Corso residenziale di aggiornamento
a cura della sezione regionale SIFO Umbria**

**REGISTRI DI MONITORAGGIO AIFA:
STATO DELL'ARTE ED ESPERIENZE A CONFRONTO**

Perugia, 30 marzo 2017

c/o Azienda Ospedaliera Perugia

Farmaci sottoposti a monitoraggio Aifa: Tumori Gastroenterici

**Dr Andrea Rocchi
Oncologia-Foligno**



**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

•Carcinoma del colon:

Bevacizumab I e II linea

Aflibercept II linea

Panitumumab I, II, III linea

Regorafenib \geq III linea

•Carcinoma del pancreas:

Nab-paclitaxel I linea

•Carcinoma dello stomaco:

Trastuzumab I linea

Ramucirumab II linea



**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

•Carcinoma del colon:

Bevacizumab I e II linea

Bevacizumab in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon e del retto.

informazioni irrilevanti, problemi irrisolti



**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

Caso clinico

Donna 68 anni, ECOG 0, nessuna comorbidità

09/2009 emicolectomia dx : adk pT3 pN2 cNo

10/2009—04/2010 8 cicli di XELOX adiuvante

10/2014 Comparsa di Metastasi epatiche e polmonari
non resecabili



CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE:¹ (PAGE 1 of 10)

Initial Therapy

Patient
appropriate
for intensive
therapy²

FOLFOX ± bevacizumab
or
CAPEOX ± bevacizumab
or
FOLFOX + (cetuximab or panitumumab)³⁻⁵
(KRAS/NRAS WT and left-sided tumors only)
or
FOLFIRI⁶ ± bevacizumab
or
FOLFIRI⁶ + (cetuximab or panitumumab)³⁻⁵
(KRAS/NRAS WT and left-sided tumors only)
or
FOLFOXIRI⁶ ± bevacizumab
or
5-FU/leucovorin (infusional preferred)
± bevacizumab⁷
or
Capecitabine ± bevacizumab⁷

Progression → [See COL-C 2 of 10](#)

Progression → [See COL-C 3 of 10](#)

Progression → [See COL-C 4 of 10](#)

Progression → [See COL-C 5 of 10](#)

XELOX-BEVACIZUMAB



**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

<input type="checkbox"/> E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	AVASTIN (bevacizumab)
<input type="checkbox"/> O	Campo obbligatorio	CRC prima linea

Bevacizumab in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon e del retto.

1- Scheda Registrazione paziente (RP)

<input type="checkbox"/> E	Età	≥18
----------------------------	-----	-----

2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (E_DC)

Caratteristiche della malattia

<input type="checkbox"/> O	Diagnosi	Carcinoma del colon Carcinoma del retto Carcinoma del colon-retto
<input type="checkbox"/> O	Tipo istologico	Adenocarcinoma Adenocarcinoma mucinoso Carcinoma a cellule ad anello con castone Carcinoma indifferenziato
<input type="checkbox"/> O	Stadio della malattia	Stadio IVA Stadio IVB
<input type="checkbox"/> O	Sedi di malattia (possibili selezioni multiple)	Fegato Polmone Peritoneo Osso Encefalo Linfonodi Altro Ignoto
<input type="checkbox"/> O	Data della prima diagnosi di carcinoma del colon retto	mese/anno
<input type="checkbox"/> O	Valutazione status RAS effettuato con metodo di analisi validato in un laboratorio competente	Si No
Solo se Si alla riga sopra, indicare:		
<input type="checkbox"/> O	Tessuto su cui è stata effettuata la valutazione	Tumore primitivo Metastasi



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA





L'efficacia di bevacizumab è indipendente dallo stato mutazionale di all-RAS

Characteristic	Treatment arm			
	Chemotherapy with or without placebo (n = 1,773)		Chemotherapy plus bevacizumab (n = 1,990)	
	No.	%	No.	%
<i>KRAS</i> status				
Patients with available <i>KRAS</i> data		(n = 198)		(n = 332)
Wild type	131	66.2	233	70.2
Mutant	67	33.8	99	29.8

	Overall survival			Progression-free survival		
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
<i>KRAS</i> wild-type patients (n = 364)	0.70	0.54–0.91	.0072	0.57	0.45–0.72	<.0001
<i>KRAS</i> mutant patients (n = 166)	0.85	0.60–1.22	.3837	0.54	0.38–0.76	.0004



SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE

fondata nel 1952

O	Se sono stati impiegati più farmaci, indicare il regime impiegato. Il sistema proporrà in automatico solo i regimi compatibili con i farmaci indicati nella risposta precedente come da indicazioni qui a destra:	5-FU/AF
		FOLFOX (5-FU + AF + OXA)
		XELOX (XEL + OXA)
		FOLFIRI (5-FU + AF + IRI)
		XELIRI (XEL + IRI)
		FOLFOXIRI (5-FU + AF + OXA + IRI)
		IROX (OXA + IRI)
		FLOX (5-FU + AF + OXA)
		FOLFOX/Bevacizumab
		XELOX/Bevacizumab
		FOLFIRI/Bevacizumab
		FOLFOXIRI/Bevacizumab
5-FU/AF/Bevacizumab		
XEL/Bevacizumab		
IFL (5-FU + AF + IRI)		
FOLFOX/Panitumumab		
FOLFIRI/Panitumumab		
FOLFOX/Cetuximab		
FOLFIRI/Cetuximab		
IRI/Cetuximab		
FOLFIRI/Aflibercept		
Altro: specificare		
E	Tempo intercorso tra 'Fine trattamento neoadiuvante' e 'Diagnosi di malattia metastatica'	≤6 mesi
		6-12 mesi
		≥12 mesi
Trattamenti precedenti per		
O	Chirurgia per malattia metastatica resecabile	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
E	Terapia sistemica per malattia metastatica	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No

NCBI Resources How To

PubMed.gov PubMed

US National Library of Medicine National Institutes of Health

Article types: Clinical Trial, Review, Customize...

Text availability: Abstract, Free full text, Full text

PubMed Commons, Reader comments, Trending articles

Publication dates: 5 years, 10 years, Custom range...

Species: Humans, Other Animals

[Clear all](#)

[Show additional filters](#)

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 10

Search results

Items: 14

[Chemotherapy rechallenge after regorafenib: the last hope?](#)
1. Bertocchi P, Aroldi F, Prochilo T, Meriggi F. *Be J Chemother.* 2017 Apr;29(2):102-105. doi: 10.1080/10785032.2017.132528. PMID: 28032528. [Similar articles](#)

[Critical role of bevacizumab scheduling in MRI-defined high-risk locally advanced rectal cancer: a phase II randomized controlled trial.](#)
2. Avallone A, Pecori B, Bianco F, Aloj L, Tatang G, Petrillo A, Caracò C, Iaffaioli VR, Muto P. *R Oncotarget.* 2015 Oct 6;6(30):30394-407. doi: 10.18632/oncotarget.5185. Free PMC Article. [Similar articles](#)

[Raltitrexed combined with bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a phase II randomized controlled trial.](#)
3. Cheng K, Chen Y, Li LH, Liu JY. *J Cancer Res Ther.* 2013 Oct-Dec;9(4):727-9. doi: 10.1186/1745-7264-9-727. Free Article. [Similar articles](#)

Author (reference)	Treatment allocation	Treatment dose and schedule
Hurwitz et al. [12, 17]	IFL/placebo	5-FU: 500 mg/m ² , i.v. bolus; FA: 20 mg/m ² , i.v. over 2 h; irinotecan: 125 mg/m ² , given first 4 weeks of 6-week cycle
Giantonio et al. [13]	IFL/BV	BV: 5 mg/kg i.v. every 2 weeks
	5-FU/FA/BV*	5-FU: 500 mg/m ² ; FA: 500 mg/m ² , given first 6 weeks of 8-week cycle; BV: as above
Giantonio et al. [13]	FOLFOX4	5-FU: 400 mg/m ² i.v. bolus, then 600 mg/m ² by 22 h infusion, days 1 and 2; FA: 200 mg/m ² i.v. over 2 h, days 1 and 2; oxaliplatin: 85 mg/m ² i.v., day 1; BV: 10 mg/kg i.v., day 1; all agents given every 2 weeks
	FOLFOX4/BV BV ^b	5-FU: 400 mg/m ² i.v. bolus, then 600 mg/m ² by 22 h infusion, days 1 and 2; FA: 200 mg/m ² i.v. over 2 h, days 1 and 2; oxaliplatin: 85 mg/m ² i.v., day 1; BV: 10 mg/kg i.v., day 1; all agents given every 2 weeks
Saltz et al. [14]	XELOX/placebo or FOLFOX4/placebo	FOLFOX: 5-FU: 400 mg/m ² i.v. bolus, then 600 mg/m ² by 22 h infusion, days 1 and 2; FA: 200 mg/m ² i.v. over 2 h, days 1 and 2; oxaliplatin: 85 mg/m ² i.v., day 1; BV: 5 mg/kg i.v., day 1; all agents given every 2 weeks
Kabbinar et al. [15]	XELOX/BV or FOLFOX4/BV	XELOX: Capecitabine: 1000 mg/m ² orally, twice daily, days 1-14; oxaliplatin: 130 mg/m ² i.v. day 1; BV: 7.5 mg/kg i.v. day 1; all agents given every 3 weeks
	5FU/FA 5FU/FA/BV (5 mg/kg) 5FU/FA/BV (10 mg/kg)	5-FU: 500 mg/m ² , i.v. bolus; FA: 500 mg/m ² i.v. over 2 h, given first 6 weeks of 8-week cycle; BV: 5 or 10 mg/kg i.v., given every 2 weeks
Kabbinar et al. [16]	5-FU/FA/placebo 5-FU/FA/BV	5-FU: 500 mg/m ² , i.v. bolus; FA: 500 mg/m ² i.v. over 2 h, given first 6 weeks of 8-week cycle; BV: 5 mg/kg i.v. every 2 weeks



**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

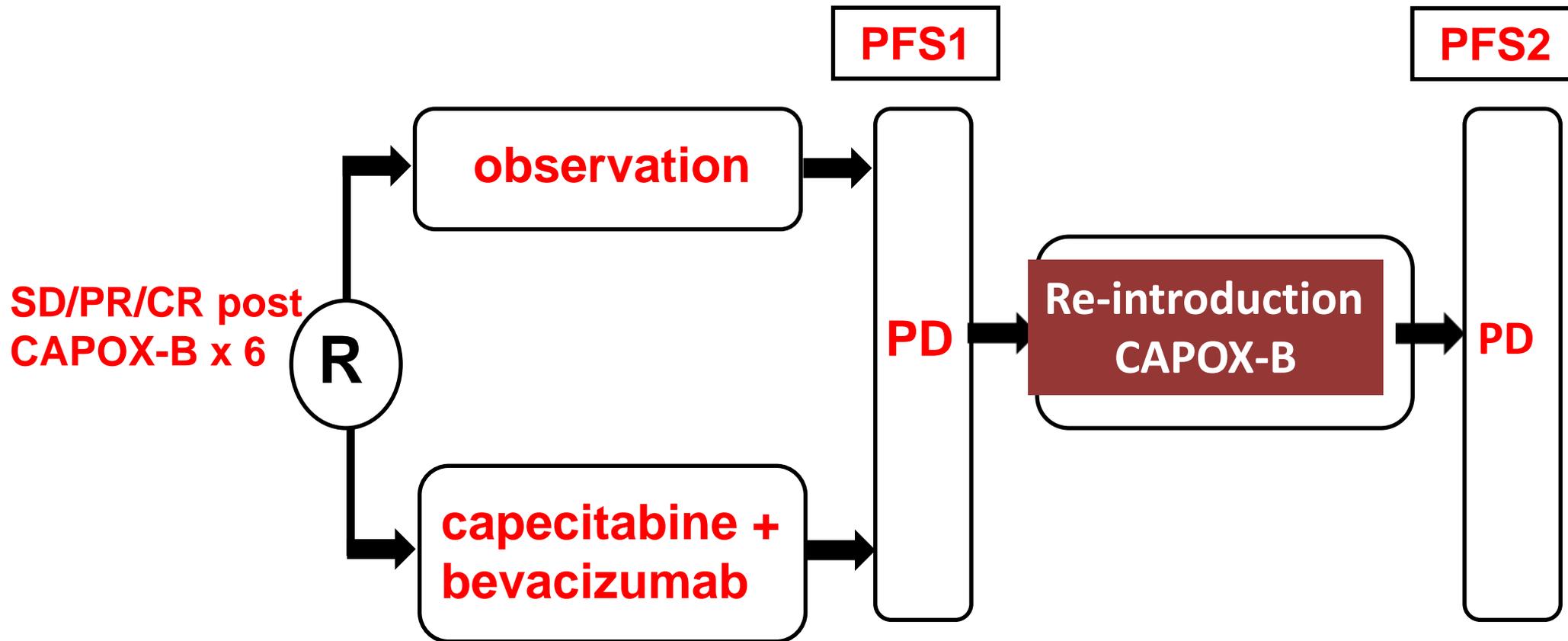
Caso clinico

10/2014 Comparsa di Metastasi epatiche e polmonari
non resecabili

11/14 AL 03/15 8 Cicli di XELOX-bevacizumab
Buona tolleranza, non tossicità

03/15: TAC: RP su lesioni epatiche e polmonari

Cosa fare ?



Primary endpoint: PFS2

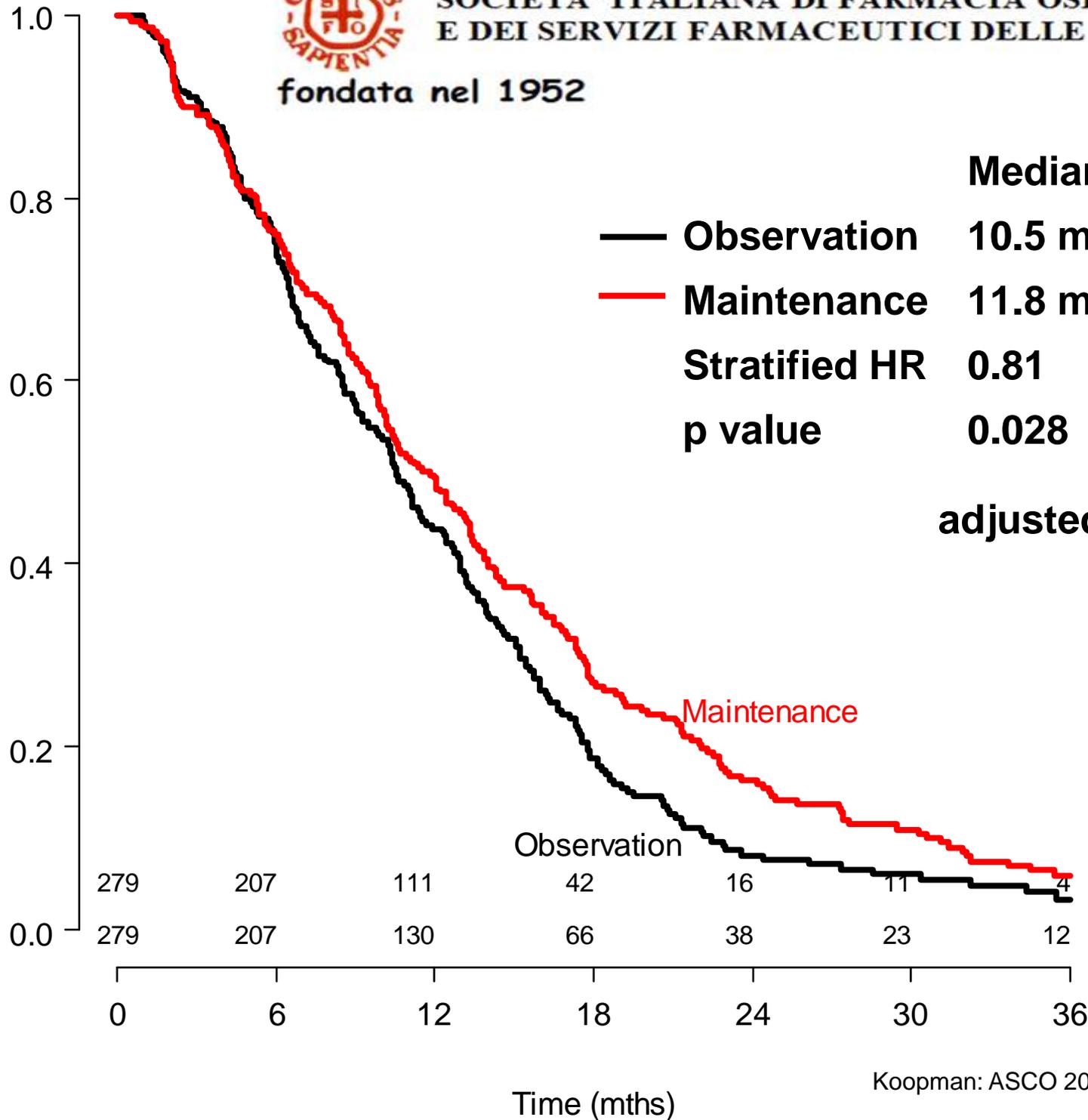
- time from randomization to progression upon re-introduction of CAPOX- B
- PFS2 is considered to be equal to PFS1 for patients in whom CAPOX- B is not reintroduced after PFS1 for any reason



**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

PFS2 Probability



Median PFS2

— Observation	10.5 m	[95%CI: 9.3-12.3]
— Maintenance	11.8 m	[95%CI: 10.2-13.3]
Stratified HR	0.81	[95%CI: 0.67-0.98]
p value	0.028	

adjusted HR 0.77, p 0.007



fondata nel 1952

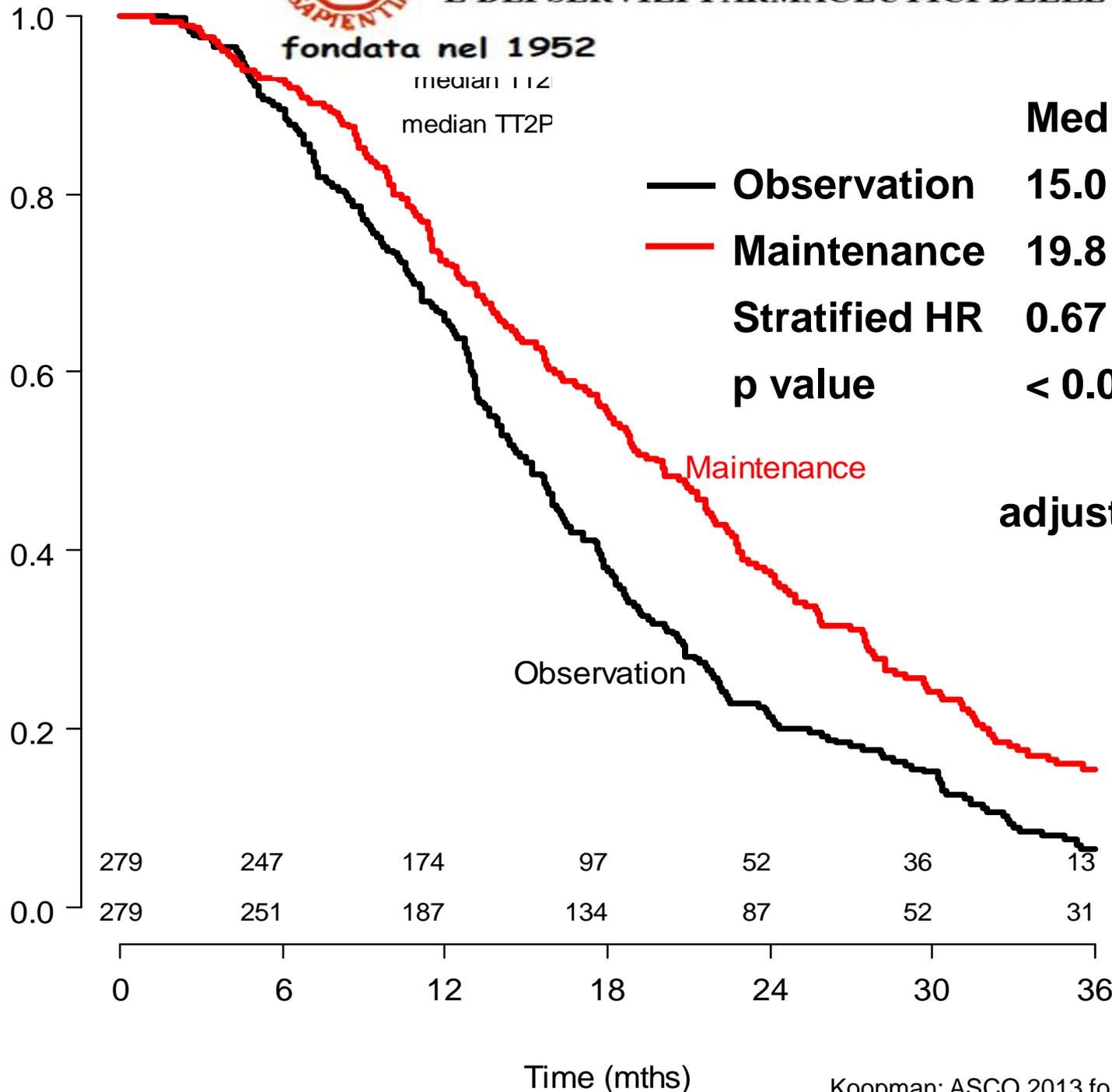
median TT2
median TT2P

Median TT2PD

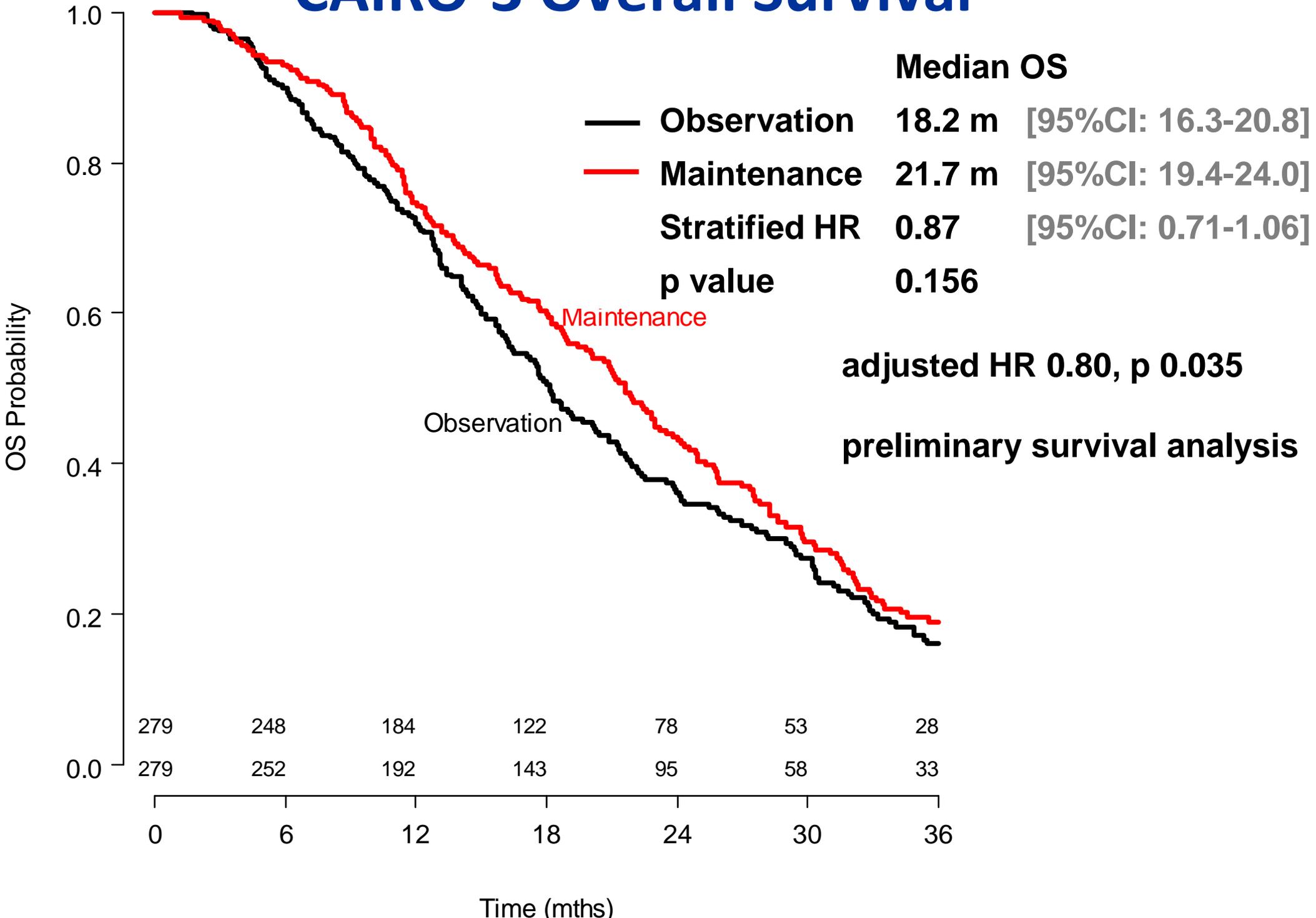
—	Observation	15.0 m	[95%CI:13.6-16.4]
—	Maintenance	19.8 m	[95%CI: 18.0-21.9]
	Stratified HR	0.67	[95%CI: 0.55-0.81]
	p value	< 0.00001	

adjusted HR 0.63, p <0.001

TT2PD Probability



CAIRO-3 Overall Survival





**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

Caso clinico

10/2014 Comparsa di Metastasi epatiche e polmonari
non resecabili

11/14 AL 03/15 8 Cicli di XELOX-bevacizumab
Buona tolleranza, non tossicità

03/15: TAC: RP su lesioni epatiche e polmonari



Capecitabina e Bevacizumab



**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)

Dosi raccomandate di bevacizumab: 5 mg/kg o 10 mg/kg ogni 2SETT OPPURE 7,5 mg/kg o 15mg/kg ogni 3SETT (link a RCP del farmaco)

O	Data richiesta farmaco	.../.../....
O	Peso del paziente (kg)	..
O	Altezza (cm)	..
O	Superficie corporea (m ²)	..
O	E' stata effettuata una chirurgia maggiore?	Si
		No
E	Se si, specificare se precedente chirurgia maggiore effettuata >28 gg e ferita chirurgica guarita completamente	Si
		No
E	Valori di pressione arteriosa verificati e compatibili con l'effettuazione del trattamento	Si
		No
E	Test proteinuria effettuato e valori compatibili con effettuazione del trattamento	Si
		No
O	Posologia (mg/kg) (combo)	5/2SETT
		7,5/3SETT
		10/2SETT
		15/3SETT
O	Dose totale (mg)	...
E	Prosegue la somministrazione del regime chemioterapico associato?	Si
		No
O	Se si, la dose dei farmaci chemioterapici associati è stata ridotta?	Si
		No





**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

Caso clinico

10/2014 Comparsa di Metastasi epatiche e polmonari
non resecabili

11/14 al 03/15 8 Cicli di **XELOX-bevacizumab**
Buona tolleranza, non tossicità

03/15: TAC: RP su lesioni epatiche e polmonari

03/15 al 03/16 1 anno di Mantenimento con **Capecitabina e
Bevacizumab**

03/16 Buona tolleranza, non tossicità, TAC: PD lieve di malattia



SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE

fondata nel 1952

Caso clinico

.....

03/16 Buona tolleranza, non tossicità, TAC: PD lieve di malattia

5 possibili scelte Terapeutiche:

1. Folfiri-aflibercept
2. Folfiri- Bevacizumab
3. Folfiri ~~Panitumumab~~ **Kras mutato**
4. Folfiri Cetuximab
5. Rechallenge Xelox-Bevacizumab



**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

Caso clinico

03/16 Buona tolleranza, non tossicità, TAC: PD lieve di malattia

3 possibili scelte Terapeutiche:

1. Folfiri-aflibercept
2. Folfiri- Bevacizumab
3. Re-challenge Xelox-Bevacizumab

2 strategie possibili:

1. **I linea → Mantenimento → II linea**
2. **I linea → Mantenimento → Re-challenge → Mantenimento → II linea**



**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

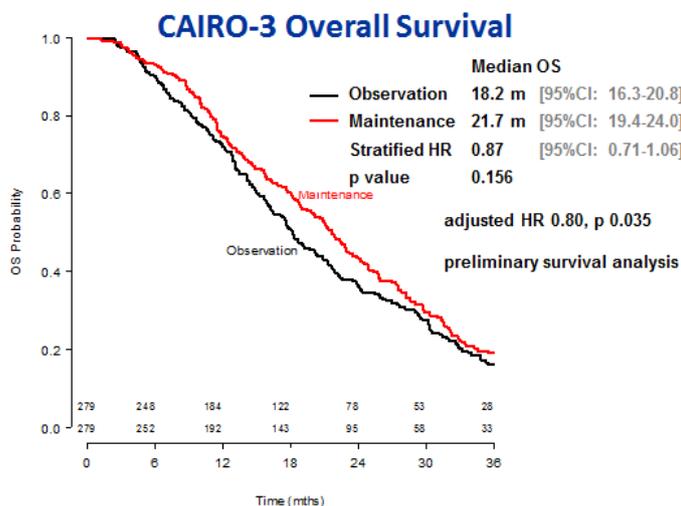
l opzione

4- Scheda Rivalutazione (RV)		
<i>Prime due RV obbligatorie ogni 3 cicli (se somministrazioni ogni 2 ST) oppure ogni 2 cicli (se somministrazioni ogni 3 ST), poi ogni 3-4 cicli (se somministrazioni ogni 2 ST) oppure ogni 2-3 cicli (se somministrazioni ogni 3 ST)</i>		
O	Data di RV/..
E	Stato di malattia	Remissione completa
		Remissione parziale
		Stabilità
		Progressione
O	Esame con il quale è stato determinato lo stato della malattia (possibili scelte multiple)	PET
		RMN
		TAC
		Ecografia
		Scintigrafia
		Esame clinico
		Markers tumorali (*)
	Rx torace	

5- Scheda Fine Trattamento (FT)		
O	Data di FT/..
O	Causa del FT	Progressione
		Tossicità
		Trasferimento
		Perso al follow up
		Decisione Clinica
		Decisione Paziente
		Causa non dipendente dal farmaco
		Decesso
	Stato di malattia al termine del trattamento	Remissione completa
		Remissione parziale
		Stabilità
		Progressione
		Non valutato
	Migliore risposta ottenuta in corso di trattamento	Remissione completa (RC)
		Remissione parziale (RP)
		Stabilità (SD)
		Progressione (PD)
		Non valutata (NV)



Il opzione



4- Scheda Rivalutazione (RV)

Prime due RV obbligatorie ogni 3 cicli (se somministrazioni ogni 2 ST) oppure ogni 2 cicli (se somministrazioni ogni 3 ST), poi ogni 3-4 cicli (se somministrazioni ogni 2 ST) oppure ogni 2-3 cicli (se somministrazioni ogni 3 ST)

O	Data di RV/..	
E	Stato di malattia	Remissione completa	
		Remissione parziale	
		Stabilità	
		Progressione	
O	Esame con il quale è stato determinato lo stato della malattia (possibili scelte multiple)	PET	
		RMN	
		TAC	
		Ecografia	
		Scintigrafia	
		Esame clinico	
		Markers tumorali (*)	
		Rx torace	



5- Scheda Fine Trattamento (FT)

O	Data di FT/..		
O	Causa del FT	Progressione		
		Tossicità		
		Trasferimento		
		Perso al follow up		
		Decisione Clinica		
		Decisione Paziente		
		Causa non dipendente dal farmaco		
		Decesso		
			Stato di malattia al termine del trattamento	Remissione completa
				Remissione parziale
Stabilità				
Progressione				
Non valutato				
	Migliore risposta ottenuta in corso di trattamento	Remissione completa (RC)		
		Remissione parziale (RP)		
		Stabilità (SD)		
		Progressione (PD)		
		Non valutata (NV)		

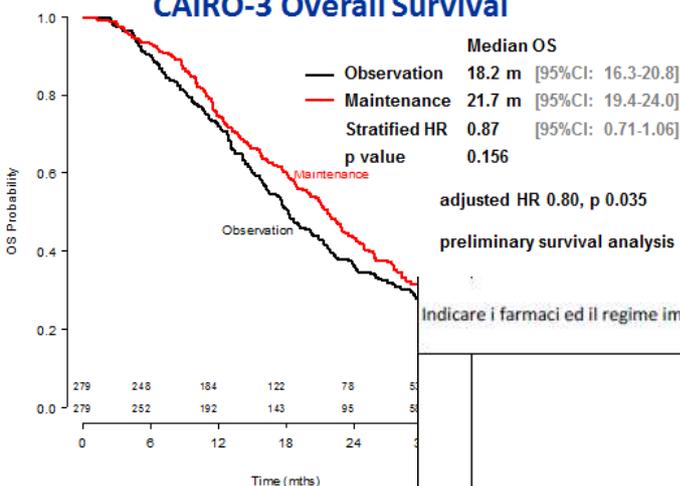




fondata nel 1952

Il opzione

CAIRO-3 Overall Survival



E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	AVASTIN (bevacizumab) CRC seconda linea
O	Campo obbligatorio	

Bevacizumab in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon e del retto.

1- Scheda Registrazione paziente (RP)

E	Età	≥18
---	-----	-----

2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (E_DC)

Indicare i farmaci ed il regime impiegato in prima linea:

E	Farmaci impiegati in "N^" linea (possibili selezioni multiple)	OXALIPLATINO	blocca solo se: "il regime chemioterapico che si vuole utilizzare in associazione a bevacizumab è a base di oxaliplatino" MOTIVO DEL BLOCCO : ha effettuato una precedente terapia con regime contenente oxaliplatino
		IRINOTECAN	blocca solo se "il regime chemioterapico che si vuole utilizzare in associazione a bevacizumab è a base di irinotecan" MOTIVO DEL BLOCCO : ha effettuato una precedente terapia con regime contenente irinotecan
		5-FU	
		ACIDO FOLINICO	
		CAPECITABINA	
		UFT	
		AFLIBERCEPT	blocca MOTIVO DEL BLOCCO : ha effettuato precedente terapia con aflibercept
		BEVACIZUMAB	blocca se "durata del trattamento di prima linea con bevacizumab < 3 mesi" oppure "tempo tra la fine del trattamento con bevacizumab e la progressione > 3 mesi" oppure "durata della PFS (sopravvivenza libera da progressione) del trattamento di prima linea con bevacizumab < 3 mesi"
		CETUXIMAB	
		PANITUMUMAB	
		REGORAFENIB	
		ALTRO FARMACO ANTI-EGFR: SPECIFICARE	
		ALTRO FARMACO ANTI-VEGF o ANTI-VEGFR: SPECIFICARE	blocca MOTIVO DEL BLOCCO : ha effettuato una precedente terapia con altro farmaco ANTI-VEGF o ANTI-VEGFR
ALTRO: SPECIFICARE			





**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

5- Scheda Fine Trattamento (FT)

O	Data di FT	.././....
O	Causa del FT	Progressione
		Tossicità
		Trasferimento
		Perso al follow up
		Decisione Clinica
		Decisione Paziente
		Causa non dipendente dal farmaco
	<i>Decesso</i>	
	Stato di malattia al termine del trattamento	Remissione completa
		Remissione parziale
		Stabilità
		Progressione
		Non valutato
	Migliore risposta ottenuta in corso di trattamento	Remissione completa (RC)
		Remissione parziale (RP)
		Stabilità (SD)
		Progressione (PD)
		Non valutata (NV)



XELOX-BEVACIZUMAB



**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

Caso clinico

11/14 al 03/15 8 Cicli di **XELOX-bevacizumab**

Buona tolleranza, non tossicità

03/15: TAC: RP su lesioni epatiche e polmonari

03/15 al 03/16 1 anno di Mantenimento con **Capecitabina e Bevacizumab**

03/16 Buona tolleranza, non tossicità, TAC: PD lieve di malattia

03/16 al 07/16 6 cicli di **XELOX-bevacizumab**

08/16: TAC: RM su lesioni epatiche e polmonari

08/16 al 01/17 4 mesi di Mantenimento con **Capecitabina e Bevacizumab**

01/17 Buona tolleranza, non tossicità, TAC: PD lieve di malattia



fondata nel 1952

Printed by andrea rocchi on 3/19/2017 12:44:46 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

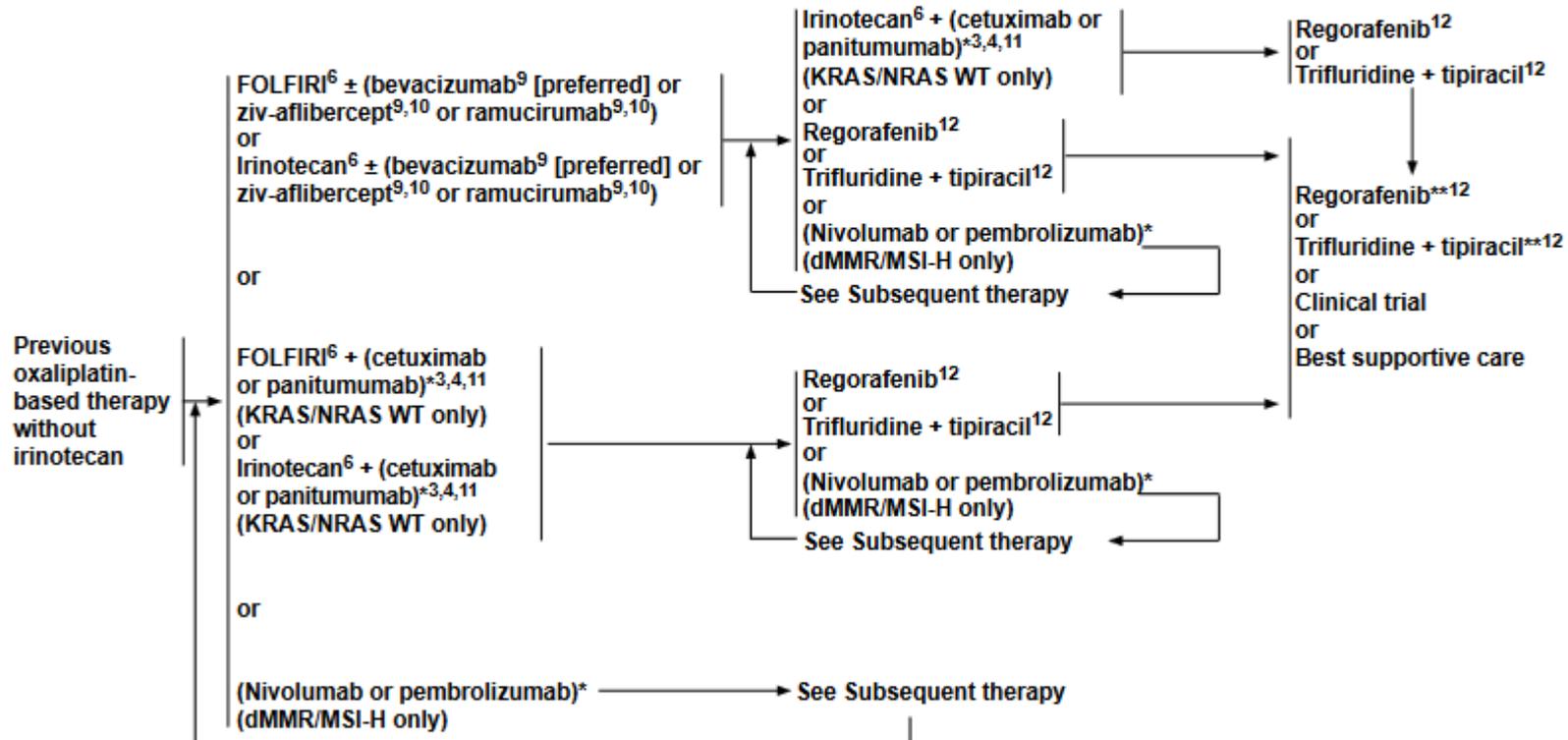


NCCN Guidelines Version 2.2017 Colon Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE:¹ (PAGE 2 of 10)

Subsequent Therapy



*if neither previously given

**if not previously given

FOLFIRI-BEVACIZUMAB



**SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE**

fondata nel 1952

Conclusioni:

- Alcuni dati superflui (EGFR, Kras)
- Alcuni dati mancanti (mantenimento)