


E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	Opdivo-Yervoy (nivolumab-ipilimumab) - mCRC	 AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
O	Campo obbligatorio		
<p>Indicazioni autorizzate e rimborsate:</p> <p>OPDIVO in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma del colon-retto metastatico con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fluoropirimidina (vedere paragrafo 5.1).</p> <p>YERVOY in associazione a nivolumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma del colon-retto metastatico con deficit di riparazione del mismatch o elevata instabilità dei microsatelliti dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fuoropirimidina (vedere paragrafo 5.1).</p>			
1- Scheda Registrazione paziente (RP)			
E	Età	≥18	
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)			
O	Data valutazione	.././....	
	Diagnosi	Carcinoma metastatico del Colon-Retto	
O	Tipo istologico	Adenocarcinoma	
		Adenocarcinoma mucinoso	
		Carcinoma a cellule ad anello con castone	
		Carcinoma indifferenziato	
		Altro: specificare	
O	Indicare il sito del tumore primitivo:	Colon destro	
		Colon sinistro	
		Colon trasverso	
		Retto	
		Sigma	
		Altro: specificare	
O	Stadio della malattia:	In progressione metastatica da stadio localmente avanzato	
		Malattia metastatica alla diagnosi	
E	Paziente con:	Elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H)	
		Deficit di riparazione del mismatch (dMMR)	
		Assenza di elevata instabilità dei microsatelliti e del deficit di riparazione del mismatch	<i>blocco</i>
		Non valutato	<i>blocco</i>
E	Se MSI-H e/o dMMR, la valutazione è stata effettuata tramite metodica:	IHC	
		PCR	
		NGS	
		Altro	<i>blocco</i>
O	Paziente con Sindrome di Lynch?	Si	
		No	

O	Il paziente presenta la/le seguente/i mutazione/i:	NRAS mutato	
		NRAS wt	
		KRAS mutato	
		KRAS wt	
		BRAF V600E mutato	
		Altra mutazione BRAF: specificare	
		BRAF wt	
		Altro: specificare	
		Non disponibile	
O	Valutazione dello status di PD-L1:	Positivo	
		Negativo	
		Non effettuato	
O	Indicare le sedi delle metastasi: (possibile scelta multipla)	Fegato	
		Polmone	
		Peritoneo	
		Osso	
		Encefalo	
		Linfonodi	
	Altro: specificare		
E	Se selezionato "Encefalo", paziente con metastasi cerebrali attive o leptomeningee?	Si	blocco
		No	
E	Linea di trattamento per malattia metastatica:	1	
		2	
		3	
		>=4	
Se risposto 1 alla "Linea di trattamento per malattia metastatica":			
E	Il paziente ha avuto una recidiva durante - o entro 6 mesi dal termine - della terapia adiuvante a base di oxaliplatino e fluoroprimidina?	Si	
		No	blocco
Se risposto >=2 alla "Linea di trattamento per malattia metastatica":			
E	Il paziente è in progressione durante, dopo o è risultato intollerante a precedente linea di terapia per la malattia metastatica a base di fluoropirimidina e oxaliplatino (o irinotecano)?	Si	
		No	blocco
E	Indicare i farmaci impiegati:	ramucirumab	
		bevacizumab	
		regorafenib	
		5-FU	Blocca se non selezionato contemporaneamente:
		Capecitabina	- 5-FU OR Capecitabina
		Oxaliplatino	AND
		Irinotecano	- Oxaliplatino OR Irinotecano
		aflibercept	
		panitumumab	
		cetuximab	
		encorafenib	
		Altro: specificare	
		O	Intervallo di tempo dall'ultima dose del precedente regime di terapia per malattia metastatica:
>= 3 mesi; < 6 mesi			
>= 6 mesi			

O	Eventuale precedente altro trattamento:	Neoadiuvante	Blocca se non selezionato "Adiuvante" quando selezionato "1" al campo "Linea di trattamento per malattia metastatica:".	
		Adiuvante		
		Chirurgia		
		Radioterapia		
		Nessuno		
O	Indicare l'abitudine al fumo:	Attuale fumatore/fumatrice		
		Passato fumatore/fumatrice		
		Mai fumatore/fumatrice		
		Non disponibile		
E	Performance status secondo la scala ECOG	0		
		1		
		2		
		3		blocco
		4		blocco
O	Effettuato prelievo per marcatore tumorale CEA	Si		
	No			
O	Se si, indicare il valore CEA (ng/ml)	...		
O	Effettuato prelievo per marcatori tumorali Ca19-9	Si		
	No			
O	Se si, indicare il valore Ca19-9 (U/ml)	...		
E	Precedente trattamento con farmaci anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4:	Si	blocco	
		No		
E	Malattia autoimmune sospetta o attiva (ad esclusione di vitiligine, diabete mellito di tipo I, ipotiroidismo secondario a tiroidite autoimmune che richiedono terapia ormonale sostitutiva)?	Si	blocco	
		No		

E	Trattamento con immunosoppressore sistemico ad eccezione di: a) Corticosteroidi -prednisone o equivalenti $\leq 10\text{mg/die}$ b) Steroidi inalatori o terapia adrenergica sostitutiva-prednisone o equivalente $>10\text{mg/die}$ in assenza di malattia autoimmune attiva?	Si	<i>blocco</i>
		No	
E	Il clinico ha preso visione delle avvertenze speciali e precauzioni d'impiego riportate in RCP, 4.4?	Si	
		No	<i>blocco</i>
E	Nivolumab ed ipilimumab verranno somministrati in associazione?	Si	
		No	<i>blocco</i>
<p>Sezione relativa al 'Paziente già in trattamento' secondo: - DM 07/09/2017 - Legge 648/96 (senza monitoraggio tramite i registri AIFA), - Legge 326/2003 Art. 48, - Studi clinici. NOTA: L'eleggibilità per questi pazienti (risposta 'Si' alla domanda 'Paziente già in trattamento') è riferita all'inizio reale del trattamento con il medicinale. La raccolta delle informazioni è necessaria ai fini del proseguimento del trattamento e follow up (inserimento delle Rivalutazioni stato di malattia obbligatorie) a carico SSN. Il trattamento effettuato (RFn/DFn) nel periodo precedente alla rimborsabilità SSN non rientra nei calcoli dell'applicazione dell'eventuale MEA.</p>			
O	Paziente già in trattamento con nivolumab in associazione a ipilimumab secondo l'indicazione autorizzata EMA e i criteri individuati dalla scheda di monitoraggio AIFA?	Si	
		No	
Se risposto "Si" alla domanda precedente, indicare:			
O	Data della prima somministrazione di nivolumab/ipilimumab?	.././....	
O	Numero RF/DF già somministrate al paziente	..	(1 RF = 21 giorni poi 14 giorni)

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)

La dose raccomandata è 3 mg/kg di nivolumab in associazione a 1 mg/kg di ipilimumab somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane per le prime 4 dosi. A questo segue poi una seconda fase nella quale nivolumab in monoterapia è somministrato per via endovenosa a 240 mg ogni 2 settimane, come presentato nella Tabella 3 dell'RCP.

Per la fase di monoterapia, la prima dose di nivolumab deve essere somministrata:

- 3 settimane dopo l'ultima dose dell'associazione nivolumab e ipilimumab se si usano 240 mg ogni 2 settimane.

Il trattamento con nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere continuato finché si osserva un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non sia più tollerato dal paziente.

Sono state osservate risposte atipiche (cioè un iniziale aumento transitorio della dimensione del tumore oppure piccole nuove lesioni nei primi mesi seguiti dalla riduzione della dimensione del tumore). Si raccomanda di continuare il trattamento con nivolumab in associazione a ipilimumab ai pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione di malattia fino a che la progressione di malattia venga confermata.

Le linee guida per l'interruzione permanente o la sospensione delle dosi sono descritte nella Tabella 5. Le linee guida dettagliate per la gestione delle reazioni avverse immuno-correlate sono descritte nel paragrafo 4.4.

Quando nivolumab è somministrato in associazione ad ipilimumab, se uno dei due medicinali viene sospeso, deve essere sospeso anche l'altro. In caso di ripresa del trattamento dopo sospensione, è possibile riprendere o il trattamento in associazione (per i primi 4 cicli) o nivolumab in monoterapia, in base alla valutazione del singolo paziente.

O	Data richiesta farmaco	.././....	
	Nivolumab		
	Posologia	3 mg/kg ogni 3 SETT	<i>Da RF1 a RF4 (le prime quattro RF hanno durata di 21 giorni).</i>
		240 mg ogni 2 SETT	<i>Da RF5 in poi.</i>
O	Dose totale (mg)	..	<i>in automatico</i>
	Ipilimumab		
	Posologia	1 mg/kg di ipilimumab ogni 3 settimane	<i>Fino a RF4 compresa.</i>
		0 mg/kg di ipilimumab	<i>0 mg/kg non selezionabile in RF1.</i>
O	Dose totale (mg)	..	<i>in automatico</i>

Da RF2 in poi

<input type="radio"/>	Il paziente prosegue il trattamento	nivolumab in associazione ad ipilimumab	<i>Solo per le prime RF4.</i>
		nivolumab in monoterapia	<i>Da RF5 è permessa la sola monoterapia con nivolumab. Una volta selezionato "Nivolumab in monoterapia" non sarà possibile riprendere il trattamento "nivolumab in associazione ad ipilimumab" dopo successive eventuali sospensioni.</i>
<input type="radio"/>	Paziente monitorato ad ogni visita secondo quanto previsto in RCP (cfr. par. 4.2-4.4-4.5-4.6-4.7-4.8)?	Si	
		No	<i>blocco</i>
<input type="radio"/>	Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente?	Si	<i>Link a RNFV</i>
		No	
<input type="radio"/>	E' stata necessaria una sospensione temporanea del trattamento a causa di reazioni avverse?	Si	<i>Link RNFV</i>
		No	

4- Scheda Dispensazione Farmaco (DF)

<input type="radio"/>	Data dispensazione	.././....
	Lista AIC	Numero di confezioni/partizionamento
	Nivolumab	
<input type="radio"/>	044291021/E	...
<input type="radio"/>	044291019/E	...
<input type="radio"/>	044291033/E	...
<input type="radio"/>	044291045/E	...
	Ipilimumab	
<input type="radio"/>	041275013/E	...
<input type="radio"/>	041275025/E	...

5- Scheda Rivalutazione (RIV)			
<p>RIV1 obbligatoria a 2 cicli (da 3 settimane) e RIV2 a 4 cicli (da 3 settimane). Da Riv3 in poi, ogni 6 RF/DF (da 2 settimane).</p> <p>In caso di pseudoproggressione alla RIV1 (STATO di MALATTIA= Non valutabile AND "Indicare se si tratta di una pseudoproggressione=SI"), la RIV2 deve essere anticipata dopo i primi 3 cicli.</p>			
O	Data di RIV	../../....	
E	Stato di malattia	Risposta completa	Voce selezionabile solo in RIV1
		Risposta parziale	
		Stabilità	
		Non valutabile	
		Progressione	
E	Se 'Non valutabile' indicare se si tratta di una pseudo-progressione	Si	<p>In base al meccanismo d'azione del farmaco è possibile il riscontro di "pseudo progressioni" prodotte da infiltrati linfocitari nei siti di malattia, a cui può seguire una successiva remissione: tale evenienza deve essere sempre considerata nella valutazione della risposta al trattamento, non prescindendo tuttavia dal quadro clinico generale.</p>
		No	blocca
O	Esame con il quale è stato determinato lo stato della malattia (possibili scelte multiple)	PET/Tc	
		RMN	
		Tc	
		Ecografia	
		Scintigrafia	
		Rx torace	
		Esame clinico	
		Markers tumorali (*)	<p>(*) ALERT: La progressione sospettata sulla base di un incremento dei markers tumorali deve essere confermata indicando anche un'altra tipologia di esame</p> <p>CONTROLLO: se STATO DI MALATTIA = Progressione, Markers tumorali non può essere l'unico esame selezionato</p>

O	Effettuato prelievo per marcatore tumorale CEA	Si	
		No	
O	Se si, indicare il valore CEA (ng/ml)	...	
O	Effettuato prelievo per marcatori tumorali Ca19-9	Si	
		No	
O	Se si, indicare il valore Ca19-9 (U/ml)	...	
O	Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente?	Si	Link a RNFV
		No	
O	Il paziente ha presentato una reazione avversa tale da richiedere l'interruzione definitiva del trattamento (cfr. RCP, Tab. 1)	Si	blocco
		No	
E	Paziente monitorato ad ogni visita secondo quanto previsto in RCP (cfr. par. 4.2-4.4-4.5-4.6-4.7-4.8)?	Si	
		No	blocco
O	Il paziente prosegue il trattamento?	Si	
		No	blocco ed obbligo a FT

6- Scheda Fine Trattamento (FT)			
<input type="radio"/>	Data di FT	.././....	
<input type="radio"/>	Causa del FT	Progressione Tossicità Perdita al follow up Decisione Clinica Decisione Paziente Chiusura Monitoraggio Causa non dipendente dal farmaco Decesso	
<input type="radio"/>	Se Decesso, indicare se il motivo del FT è:	Progressione di malattia Tossicità al medicinale Altro	
<input type="radio"/>	Se Decesso, indicare la data del decesso:	.././....	
<input type="radio"/>	Stato della malattia	Risposta completa Risposta parziale Stabilità Progressione Valutazione non effettuata	
<input type="radio"/>	Migliore risposta ottenuta in corso di trattamento	Risposta completa (RC) Risposta parziale (RP) Stabilità (SD) Progressione (PD) Non valutata (NV)	<i>In automatico dal sistema secondo lo schema: RC>RP>SD>PD>NV Campo comunque editabile per eventuali rivalutazioni non inserite</i>
<input type="radio"/>	Esame con il quale è stato determinato lo stato della malattia (possibile scelta multipla)	PET/Tc RMN Tc Ecografia Scintigrafia Rx torace Esame clinico Markers tumorali (*)	(*) ALERT: La progressione sospettata sulla base di un incremento dei markers tumorali deve essere confermata indicando anche un'altra tipologia di esame CONTROLLO: se STATO DI MALATTIA = Progressione, Markers tumorali non può essere l'unico esame selezionato

<input type="radio"/>	Effettuato prelievo per marcatore tumorale CEA	<i>Si</i>	
		No	
<input type="radio"/>	<i>Se si</i> , indicare il valore CEA (ng/ml)	...	
<input type="radio"/>	Effettuato prelievo per marcatori tumorali Ca19-9	<i>Si</i>	
		No	
<input type="radio"/>	<i>Se si</i> , indicare il valore Ca19-9 (U/ml)	...	
<input type="radio"/>	Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente?	Si	<i>Link a RNFV</i>
		No	
<p><i>Nota bene: la compilazione della presente scheda cartacea non sostituisce la prescrizione, la quale rimane realizzabile esclusivamente tramite la piattaforma web da parte degli specialisti abilitati alla prescrizione e all'utilizzo del sistema; tuttavia tale scheda può essere utilizzata per tenere traccia temporanea delle registrazioni in caso di differimento della compilazione via web dei Registri di Monitoraggio.</i></p>			
<p><i>Attenzione! La prescrizione di questo medicinale è consentita ai soli medici appartenenti a strutture ospedaliere e sanitarie territoriali espressamente autorizzate dalla Regione di rispettiva pertinenza.</i></p>			