

Workshop

I PROGETTI DI RICERCA DEI CENTRI ENCEPP



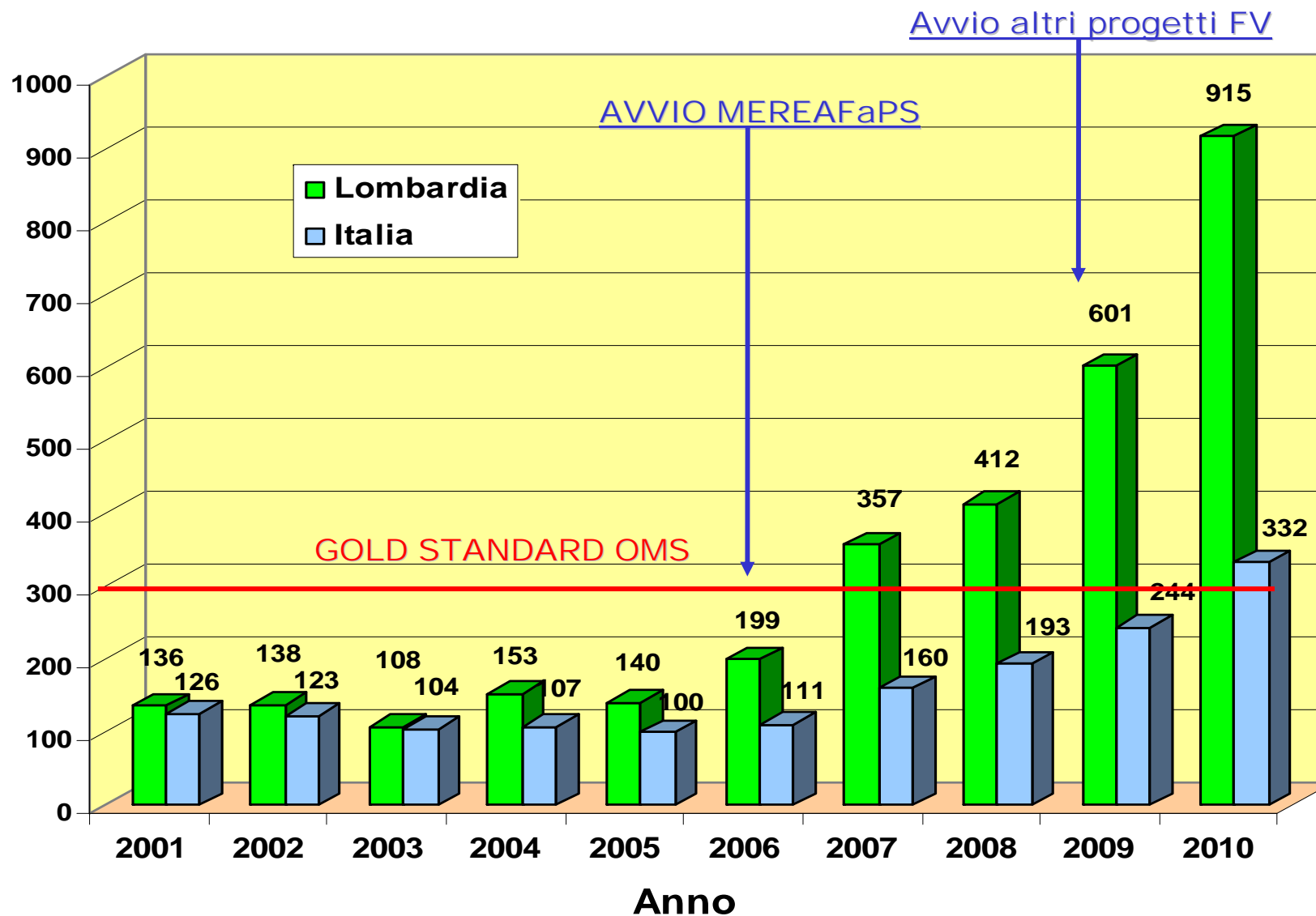
11 gennaio 2011



Le segnalazioni di ADR in oncologia

Giuseppe Vighi - Mauro Venegoni

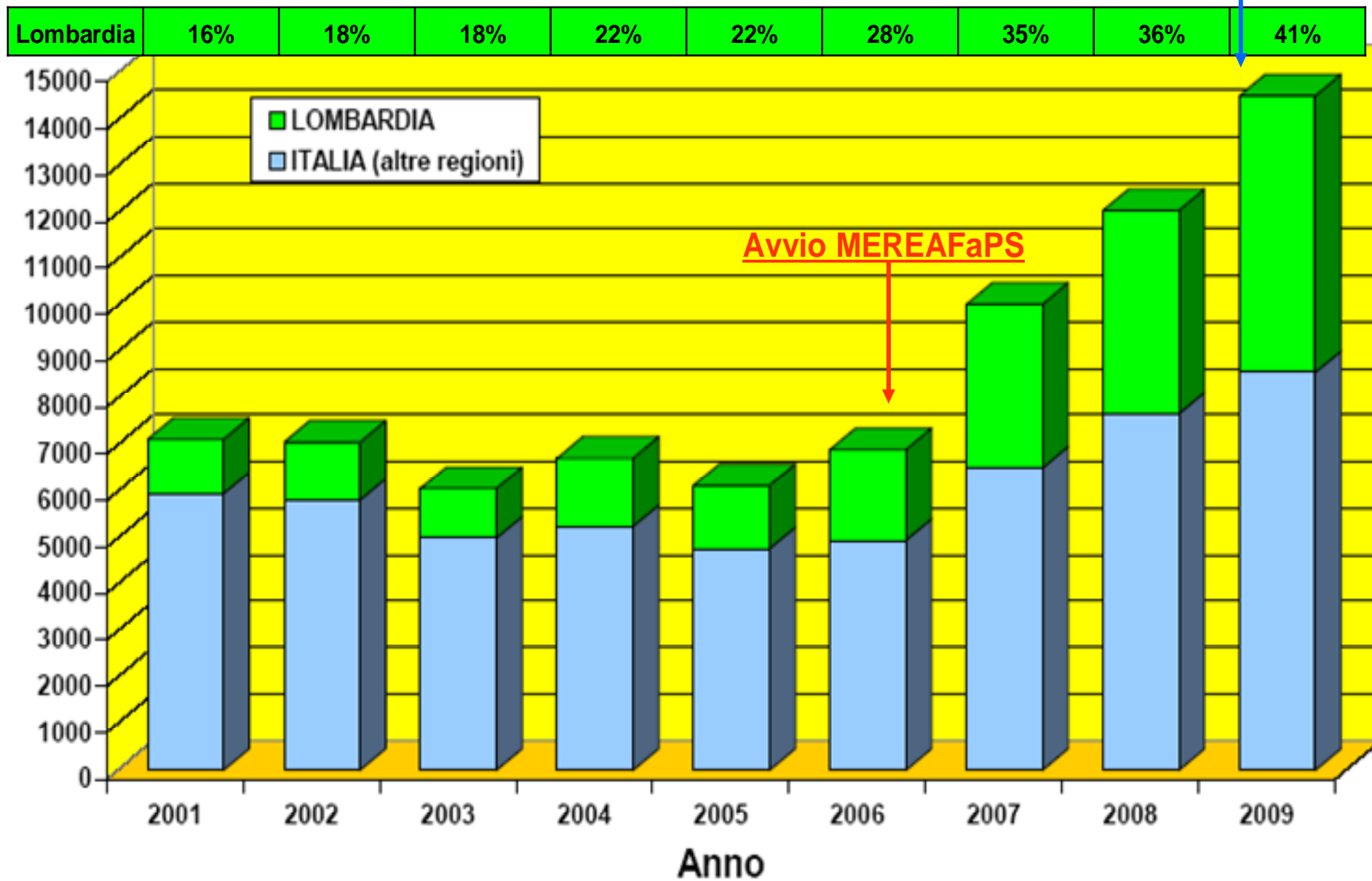
Tasso di segnalazione per milione di abitanti/anno: confronto Lombardia e Italia



Lombardia Tasso di segnalazione	140	199	357	412	601	915 (Italia 332)
anno	2005	2006	2007	2008	2009	2010

Rapporto tra segnalazioni di ADR della Lombardia e nel resto d'Italia

Avvio altri progetti FV



PROGETTO MEREAFaPS

2006-2009: 5553 segnalazioni

2009-2010: 7001 segnalazioni

16 AO lombarde (33 PS)

AO Niguarda – MI

AO Fatebenefratelli e Oftalmico – MI

AO Bolognini – Seriate

AO S.Anna – CO

AO Spedali Civili – BS

IRCCS S.Ma

AO Val

AO

MI

MN

Provincia Pavia

AO S.Gerardo – Monza

AO L.Sacco- MI

**ALLARGHIAMO AD ALTRE
REGIONI!!!**

4 regioni (12 PS)

Emilia-Romagna
Liguria
Toscana

Campania
Veneto

PROGETTI IN CORSO IN LOMBARDIA

Progetti di
farmacovigilanza:

- FARMAMONITO
- FARMAMICO
- **FARMAONCO**
- FARMAREL
- FARVICA
- MEAP
- MEREAFAPS
- REACT
- VACCINO HPV

FARMAcovigilanza in ambito **ONCO**logico

Coinvolge **10 aziende** ospedaliere aderenti alla ROL (Rete Oncologica Lombarda) e **20 sanitari** (medici, farmacisti):

- 1.AO Fatebenefratelli Oftalmico, Milano**
- 2.Fondazione IRCCS INTumori, Milano**
- 3.AO Treviglio**
- 4.Osp. Sant'Orsola, Brescia**
- 5.Ospedale di Desio**
- 6.Ospedale Serbelloni, Gorgonzola**
- 7.Fondazione IRCCS S. Raffaele, Milano**
- 8.Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia**
- 9.Ospedale Luigi Sacco, Milano**
- 10.Fondazione Maugeri, Pavia**

PROGETTI IN CORSO IN LOMBARDIA

Progetti di
farmacovigilanza:

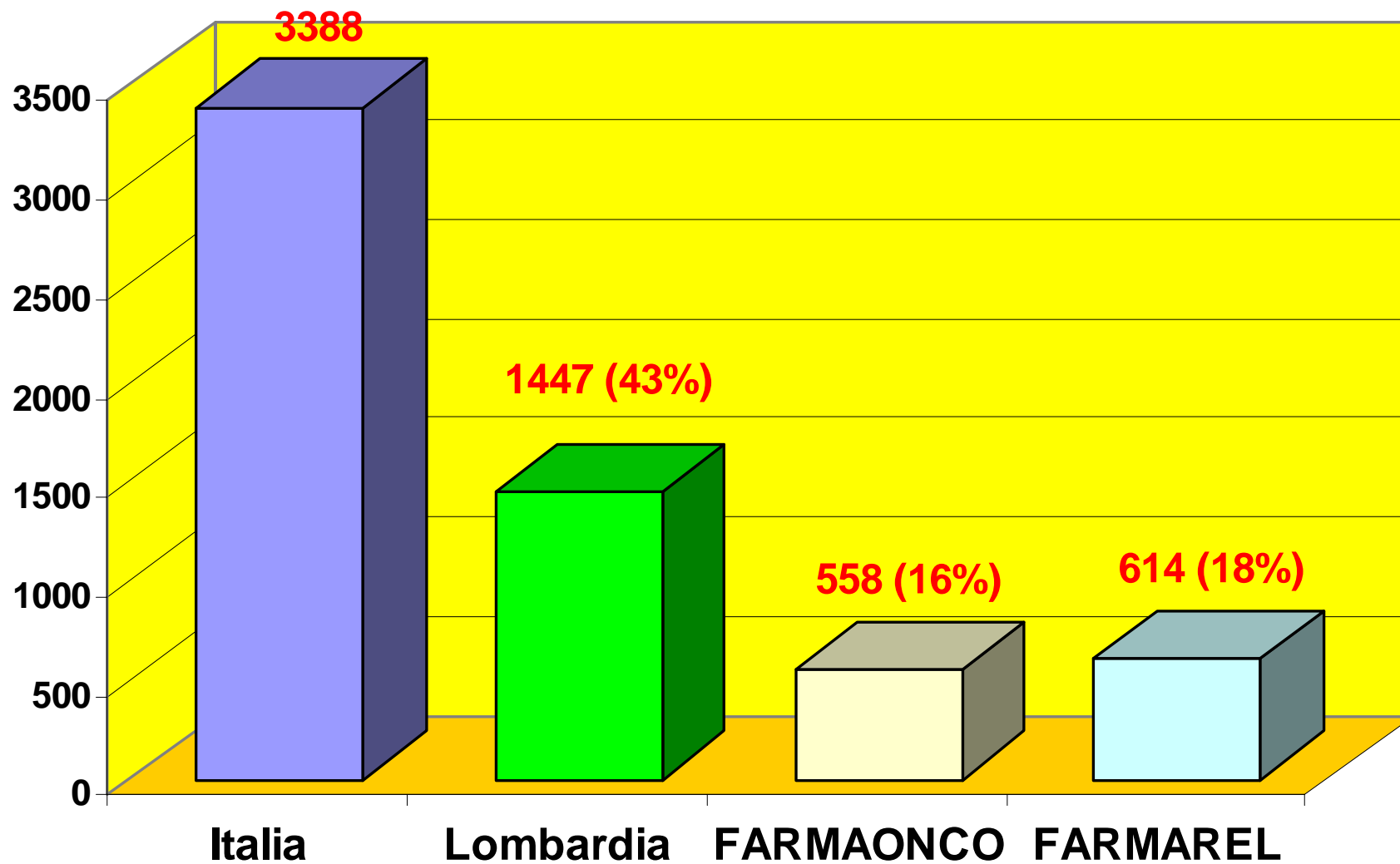
- FARMAMONITO
- FARMAMICO
- FARMAONCO
- **FARMAREL**
- FARVICA
- MEAP
- MEREAFAPS
- REACT
- VACCINO HPV

FARMAcovigilanza nella **REL** (Rete Ematologica Lombarda)

Coinvolge **14 aziende** ospedaliere della REL e **38 sanitari** (medici, farmacisti):

- 1.AO Niguarda Ca' Granda Milano
- 2.AO Ospedali Riuniti di Bergamo
- 3.AO Spedali Civili. Brescia
- 4.AO S. Gerardo, Monza
- 5.I. Europeo di oncologia, Milano
- 6.Fondazione IRCCS O. Maggiore Policlinico, Milano
- 7.Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia
- 8.AO C. Poma, Mantova
- 9.Ospedale di Sondrio
- 10.Ospedale di Sondalo
- 11.Ospedale Manzoni, Lecco
- 12.Ospedale Maggiore di Crema
- 13.Ospedale di Circolo Fondazione Macchi, Varese
- 14.Ospedale di Circolo di Busto Arsizio

**ADR da farmaci antineoplastici e immunomodulatori: dal
01/09/2009 al 31/08/2010**



Il progetto di farmacovigilanza in oncologia
FARMAONCO

Responsabile Scientifico:
Dr.sa Gabriella Farina



ONCOLOGIA MEDICA E CHEMIOTERAPIA
A.O. FATEBENEFRAPELLI E OFTALMICO
MILANO

**Perché un progetto
di farmacovigilanza
in Oncologia?**

La rete nazionale di farmacovigilanza...

Gli oncologi:

- Hanno una soglia di valorizzazione delle reazioni avverse da terapia differente da quella delle altre discipline
- Considerano come "farmaco" anche i trattamenti con radioterapia
- Sottostimano l'utilità della segnalazione
- Alcuni ritardano la segnalazione da effettuare

“Mi attendevo questo risultato?”
è la domanda a cui rispondere
per individuare le reazioni avverse
in oncologia.

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE SU FARMACI | FARMACOVIGILANZA |

La segnalazione in oncologia

prende ormai
to, sono consi-
di effetti colla-
maci citotossi-
le di Farmaco-
segnalate con
e più basso di
è dovuta que-
se una serie di
tamente legata
che modo atte-
sta, che è stata
re obbligatoria
in gravi dei far-
fi, come nuove
o intensivo. La
tasi sempre ef-
segnalare tutto
occurato. Non
to si vorrebbe

sultato?”
ndere
ni avverse

Il registro dei farmaci a monitoraggio intensivo...



Agenzia Italiana del Farmaco

REGISTRATI SCHEDE NORMATIVA FAQ INFORMAZIONI ed AGGIORNAMENTI HELP

Rapporto
RFOM

Registro farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio

Afinitor

Sprycel

Alimta

Tarceva

Atriance

Tasigna

Avastin

Thalidomide Celgene

Erbitux

Torisel

Iressa

Tyverb

MabThera + 648

Vectibix

Nexavar

Velcade + 648

Revlimid

Yondelis

Revlimid - 648/96

Zevalin

Sutent

Arruolamento chiuso (solo aggiornamento dati):

Eloxatin adiuvante

Gliadel

Emend

Herceptin adiuvante

Faslodex

Kepivance

Foscan

Herceptin - legge 648/96

Con specifiche Determinazioni dell'AIFA pubblicate in varie Gazzette Ufficiali, l'utilizzo di alcuni farmaci oncologici richiede la compilazione di schede di raccolta dati al fine di garantire l'appropriatezza d'uso degli stessi.

AIOM e SIFO supportano tale iniziativa e invitano i rispettivi soci ad adoperarsi affinché la raccolta delle schede sia fatta al meglio e per il tempo necessario, allo scopo di consentire da una parte la verifica dell'appropriato uso di questi farmaci e dall'altra di produrre dati sul loro uso nella pratica clinica, che potranno in alcuni casi essere utili ad integrare le conoscenze emerse dalle sperimentazioni condotte a fini registrativi. Inoltre, la realizzazione da parte di AIFA di un sistema informatico semplice ed efficace, oltre che ridurre al minimo l'impegno richiesto per la compilazione delle schede costituisce elemento per una fattiva collaborazione tra Istituzioni e Società Scientifiche. Tale collaborazione va vista con grande interesse, in un periodo in cui è necessario individuare le soluzioni che aiutino a trattare gli ammalati di cancro sempre al meglio.

Il registro dei farmaci a monitoraggio intensivo...

- Riguarda solo i farmaci ad alto costo di recente registrazione (una ventina in tutto)
- Pochi o nessun dato sulle interazioni tra farmaci
- Nessun ritorno di informazioni al clinico
- Rapporti sporadici
- Quale controllo sulla qualità del dato inserito?



*Registro Farmaci Oncologici
sottoposti a Monitoraggio*

Rapporto Nazionale 2007

In collaborazione con:



Perché un progetto di farmacovigilanza in oncologia

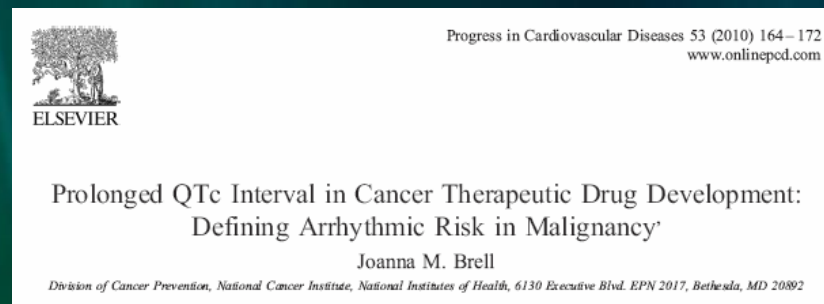
- Sempre più farmaci nuovi a disposizione
- Per alcuni farmaci il rapporto costo-benefici è molto basso e in molti studi il vantaggio è solo nel tempo a progressione e non nella sopravvivenza

Perché un progetto di farmacovigilanza in oncologia

- Il vantaggio di sopravvivenza che si dà è a volte limitato (poche settimane)
- Molti studi (anche registrativi) sono di “non inferiorità” e quindi l’analisi della tossicità diventa fondamentale
- Importanza della qualità di vita del paziente

E ancora...

- I nuovi farmaci a bersaglio molecolare hanno tossicità completamente differenti (sia per tipo che per intensità) dalla chemioterapia convenzionale
- Alcune delle loro tossicità possono anche essere inizialmente asintomatiche (es sindrome del QT lungo)



- Alcuni farmaci ricevono l'approvazione con procedure di "fast track"
- Il loro monitoraggio post marketing è adeguato?

E ancora...

La tossicità tardiva è spesso sottostimata e non registrata, ma può anche essere molto importante

VOLUME 25 · NUMBER 16 · JUNE 1 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Neurotoxicity From Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: NSABP C-07

Conclusion

Oxaliplatin causes significant neurotoxicity. It is experienced primarily in the hands during therapy and in the feet during follow-up. In a minority of patients the neurotoxicity is long lasting.

L'esempio dell' Oxaliplatino

E ancora....

Non viene monitorata la reversibilità della reazione avversa se non nel breve periodo (questo in oncologia può essere molto importante)

VOLUME 28 · NUMBER 21 · JULY 20 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

- **1703 pts trattati con Herceptin per 1 anno**
- **Tossicità cardiaca (5,1%) reversibile nell'80 % dei pazienti**
- **Follow-up medio di 3,6 anni**

L'esempio della tossicità cardiaca da Trastuzumab

E ancora....

I criteri internazionali di valutazione tengono conto solo della severità e non della durata

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)

Publish Date: August 9, 2006

Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS
March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006

Grades

Grades of severity of the AE. The CTCAE 3.0

Tossicità di grado basso ma protratte a lungo possono influenzare molto negativamente la qualità di vita dei pazienti

Grade 4 Life-threatening or disabling AE

Grade 5 Death related to AE

E ancora...

Le tossicità tra combinazioni di farmaci biologici possono essere pericolose

VOLUME 27 · NUMBER 5 · FEBRUARY 10 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Conclusion

The addition of panitumumab to bevacizumab and oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy results in increased toxicity and decreased PFS. These combinations are not recommended for the treatment of mCRC in clinical practice.

Colorectal

J. Randolph Hecht, |
John Marshall, Allen

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 5, 2009

VOL. 360 NO. 6

Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic



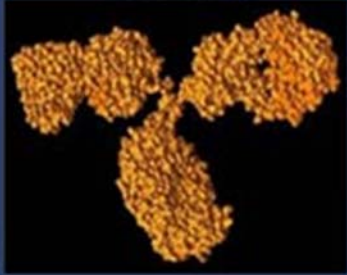



CONCLUSIONS

The addition of cetuximab to capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab resulted in significantly shorter progression-free survival and inferior quality of life. Mutation status of the KRAS gene was a predictor of outcome in the cetuximab group. (ClinicalTrials.gov number, NCT00208546.)

E nel prossimo futuro....

- Quale controllo sulla tossicità dei farmaci con brevetto scaduto?

- E i biosimilari?

Size & Complexity – Small Molecule Drugs & Proteins			
	Small Molecule Drug	Large Molecule Drug	Large Biologic
Size	Aspirin 21 atoms 	hGH ~ 3000 atoms 	IgG Antibody ~ 25,000 atoms 
Complexity	Bike ~ 20 lbs 	Car ~ 3000 lbs 	Business Jet ~ 30,000 lbs (without fuel) 

Le oncologie (e le Farmacie) coinvolte in FARMAONCO

- AO Fatebenefratelli Oftalmico, Milano
- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano
- AO Treviglio
- Ospedale Sant'Orsola - Fatebenefratelli, Brescia
- Ospedale di Desio
- Ospedale Serbelloni, Gorgonzola
- Fondazione IRCCS San Raffaele, Milano
- Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia
- AO Luigi Sacco, Milano
- Fondazione Maugeri, Pavia

Cosa si è deciso di segnalare in FARMAONCO

REAZIONI GRAVI (da indicazioni Ministeriali)

Tutte le reazioni che hanno comportato:

- Decesso
- Ospedalizzazione o prolungamento della stessa
- Invalidità grave o permanente
- Pericolo di vita
- Anomalie congenite o deficit nel neonato

Cosa si è deciso di segnalare in FARMAONCO

TUTTE LE REAZIONI GRAVI

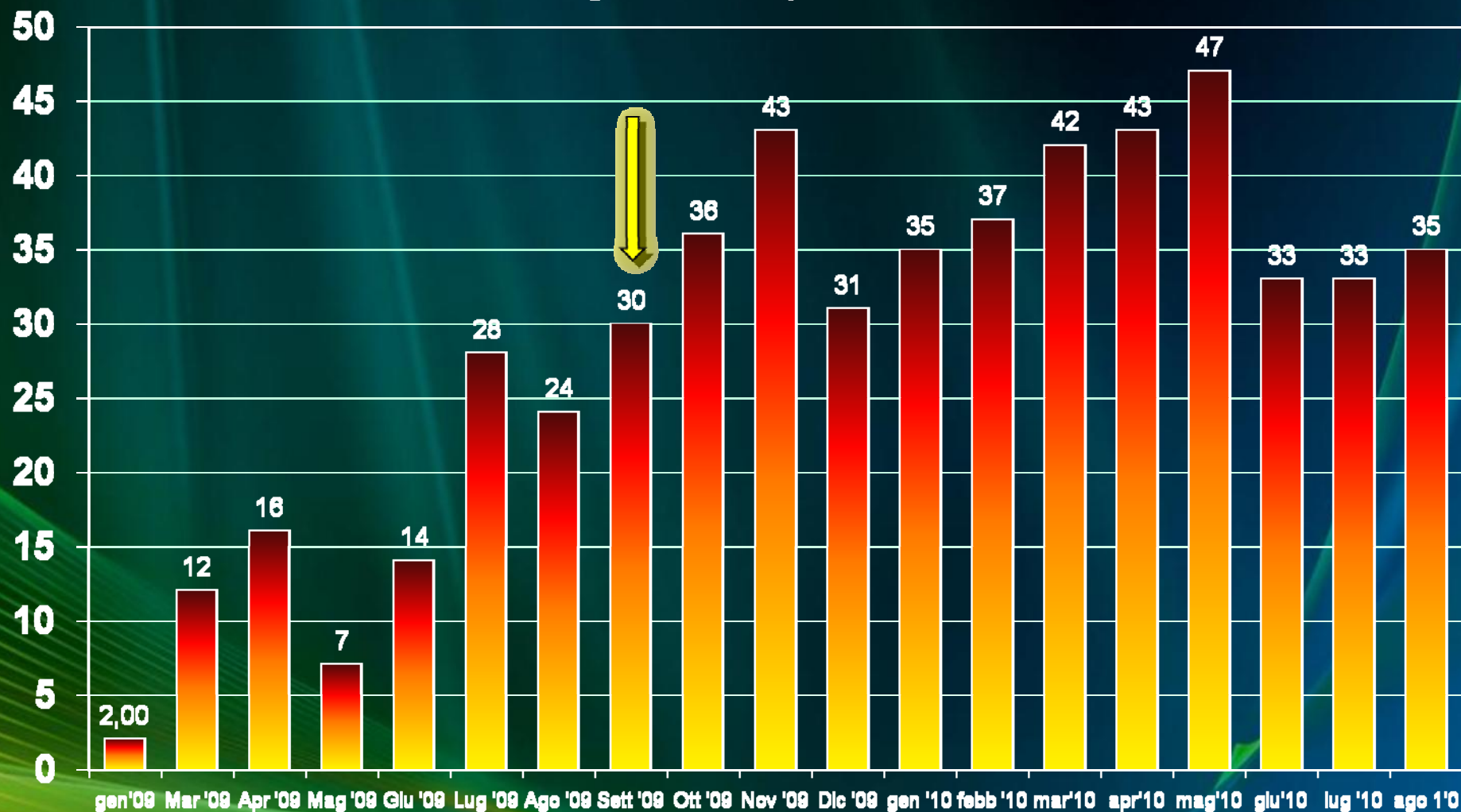
REAZIONI NON GRAVI

- Tutte le reazioni di grado G3-G4 (N.B: le tossicità midollari solo se complicate es. dalla necessità di ricovero)
- Tutte le reazioni allergiche di qualsiasi grado
- Tutte le reazioni non note / inattese (non contenute nella scheda tecnica)

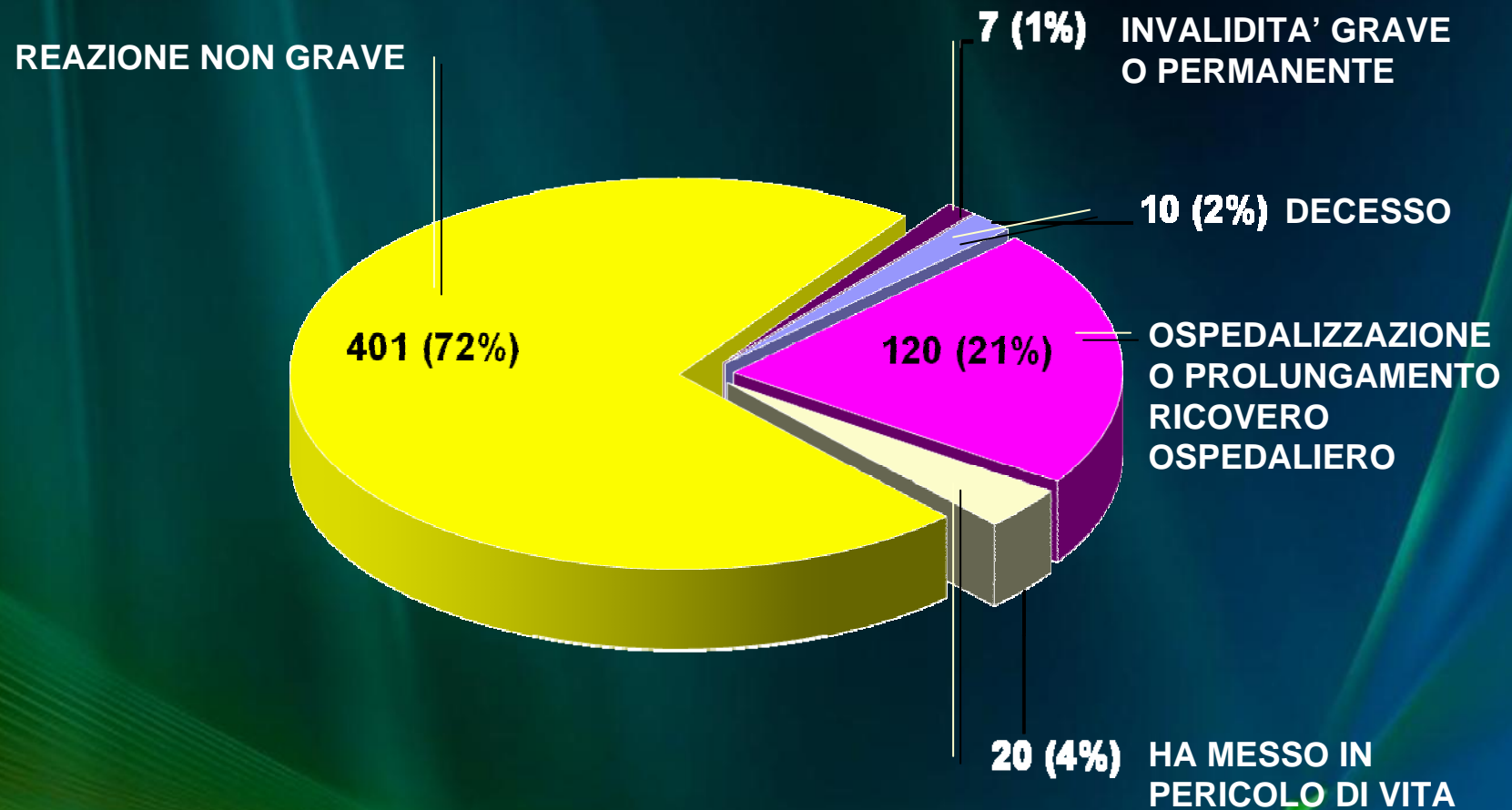
I risultati di FARMAONCO nel primo anno di attività

Tot 558 segnalazioni

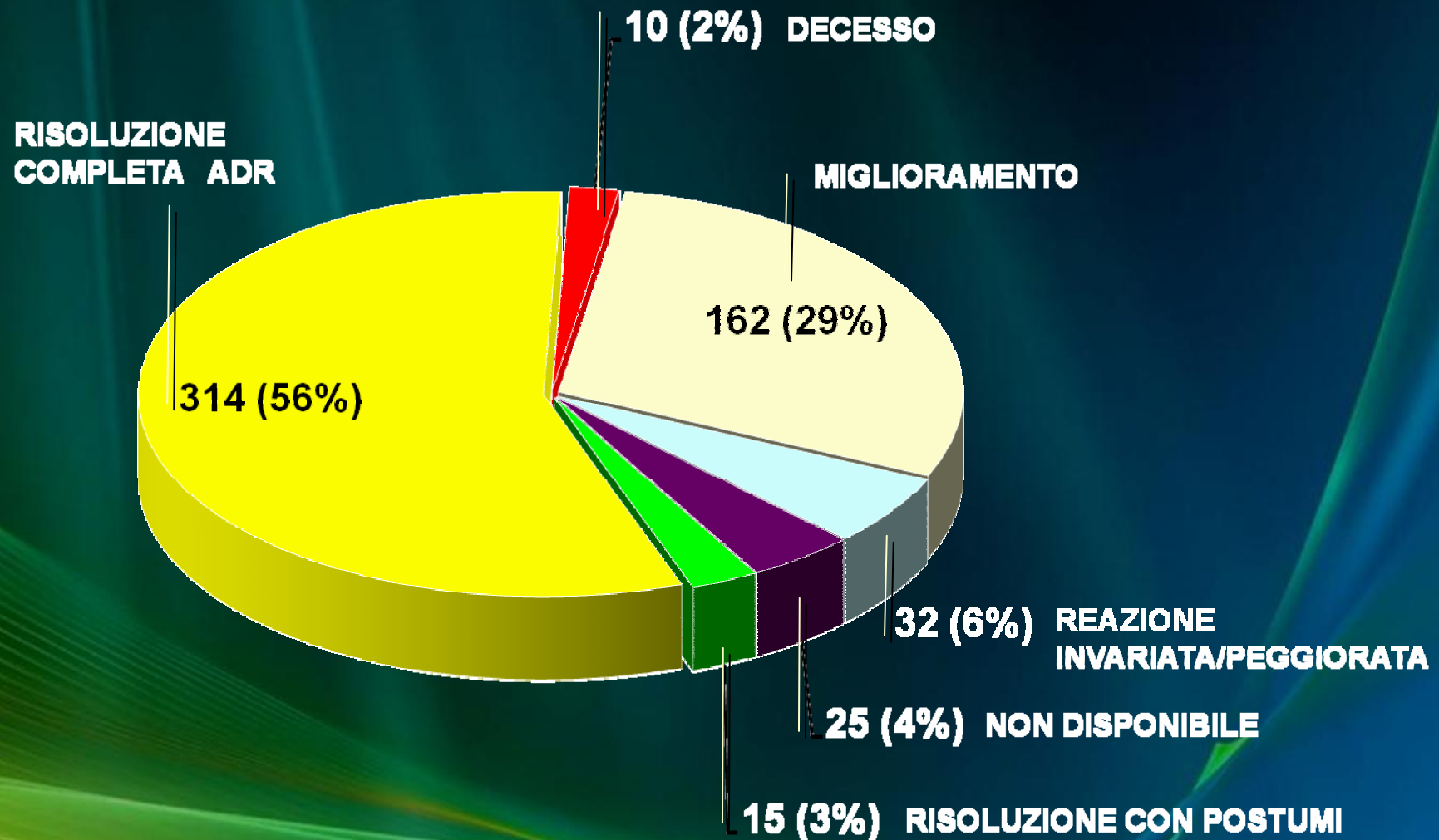
Segnalazioni per mese



La gravità delle reazioni



L' esito delle reazioni



La tipologia di reazione



La tossicità cutanea da nuovi farmaci non un problema da poco...



Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors

A. Osio, C. Mateus, J.-C. Soria,* C. Massard,* D. Malka,* V. Boige,* B. Besse* and C. Robert

Departments of Dermatology and *Medical Oncology, Institute Gustave Roussy, Villejuif, France

receptor inhibitors (EGFRIs) are very frequent and well known. Much less is known about the chronic cutaneous effects of these drugs and about their potential psychosocial impact on patients.

REVIEW

Dermatologic Toxicities of Targeted Anticancer Therapies

Yevgeniy Balagula, MD, Mario E. Lacouture, MD, and Jonathan A. Cotliar, MD

Great strides have been made in the past decade in our fight against cancer. The addition of novel targeted agents to the available arsenal of drugs has resulted in improved survival and made the treatment more tolerable.¹ Systemic toxicities such as myelosuppression, nausea, and vomiting seen with traditional cytotoxic agents have been reduced with the use of targeted agents.² However, it has become evident that their use is associated with multiple

Abstract The discovery of the intricate intracellular signaling networks that regulate normal cellular proliferation and survival but can also drive the oncogenic process when aberrantly activated has led to the emergence of targeted agents in oncology. The introduction of such agents

with a wide spectrum

of dermatologic toxicities that often manifest in cosmetically sensitive areas and may affect the majority of patients. Associated pain and pru-

Su cui si sa ancora poco

I principali farmaci interessati

PRINCIPIO ATTIVO SOSPETTO	N. REAZIONI
Oxaliplatino	81
Docetaxel	70
Fluorouracile	53
Paclitaxel	50
Rituximab	47
Cisplatino	39
Trastuzumab	30
Irinotecan	27
Bevacizumab	26
Erlotinib	25

PRINCIPIO ATTIVO SOSPETTO	N. REAZIONI
Sunitinib	25
Ciclofosfamide	23
Capecitabina	22
Cetuximab	21
Doxorubicina	19
Carboplatino	18
Sorafenib	17
Gemcitabina	16
Vinorelbina	14
Bortezomib	12
Vincristina	11

■ Target therapy
 ■ Farmaci citotossici

La tossicità rara

Due casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva:

- ❑ 1 con Rituximab + Bendamustine evoluto in decesso
- ❑ 1 con Rituximab and Fluradarabina evoluto in invalidità grave

EDITORIAL

Progressive Multifocal
Leukoencephalopathy: Can We Reduce
Risk in Patients Receiving Biological
Immunomodulatory Therapies?

Ann Neurol Sept,2010 - 68(3):271-4

From www.bloodjournal.org by on October 12, 2010. For personal use only.

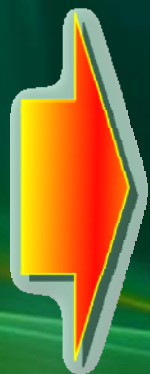
CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project

Kenneth R. Carson,¹ Andrew M. Evens,^{2,3} Elizabeth A. Richey,² Thomas M. Habermann,⁴ Daniele Focosi,⁵ John F. Seymour,⁶ Jacob Laubach,⁷ Susie D. Bawn,⁸ Leo I. Gordon,^{2,3} Jane N. Winter,^{2,3} Richard R. Furman,⁹ Julie M. Vose,¹⁰ Andrew D. Zelenetz,^{9,11} Ronac Mamtani,⁹ Dennis W. Raisch,¹² Gary W. Dorshimer,¹³ Steven T. Rosen,^{2,3} Kenji Muro,¹⁴ Numa R. Gottardi-Littell,¹⁵ Robert L. Talley,¹⁶ Oliver Sartor,¹⁷ David Green,^{2,3} Eugene O. Major,¹⁸ and Charles L. Bennett^{2,3,10}

Le scommesse future...

- Sviluppare modelli organizzativi che portino ad un vero monitoraggio della tossicità e non solo alla registrazione delle reazioni avverse
- Implementare la formazione degli oncologi nel settore e la collaborazione con i Farmacisti



“SPECIALISTI DELLA TOSSICITA”

Le scommesse future.....

Fare ricerca insieme

BANDO 2010

Proposta di STUDIO CLINICO per enti aderenti a ROL/REL a scopo di valutazione scientifica e selezione per l'attivazione in collaborazione con il dipartimento di sviluppo clinico (Contract Research Organization – CRO) di Nerviano Medical Sciences, altrimenti denominato “Milano International Oncology – MIO”, nell'ambito della Convenzione - DGR 10761 del 11 dicembre 2009, tra D.G. Sanità di Regione Lombardia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori e Nerviano Medical Sciences s.r.l.

La seguente scheda deve essere compilata in ogni sua parte ed inviata all'Ufficio di Coordinamento ROL all'indirizzo mail: rol@istitutotumori.mi.it entro il 10 settembre 2010.

1. Titolo dello studio clinico:

RICERCA DEI POLIMORFISMI GENICI CHE PREDICANO LA TOSSICITA' E LA RISPOSTA AL BEVACIZUMAB NEI PAZIENTI SEGUITI ALL'INTERNO DEL PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA REGIONALE DELLA RETE ONCOLOGICA LOMBARDA "FARMAONCO" (SToP Study of Toxicities and Polymorphisms)

2. Ricercatore coordinatore (PI) dello studio clinico:

Gabriella Farina per il gruppo regionale del progetto FARMAONCO (Farmacovigilanza in Oncologia)

Conclusioni

L'appropriatezza prescrittiva passa non solo dall'efficacia del farmaco ma anche dalla buona conoscenza e dalla corretta segnalazione delle reazioni avverse ai farmaci



L'oncologia è sempre più “bench to bedside”, ma non dobbiamo dimenticare che può anche essere “bedside to bench” e che da una attenta valutazione delle reazioni avverse possono scaturire razionali per l'identificazione di nuovi meccanismi d'azione dei farmaci

Am J Transl Res 2010;2(1):1-18
www.ajtr.org/AJTR907001

Review Article

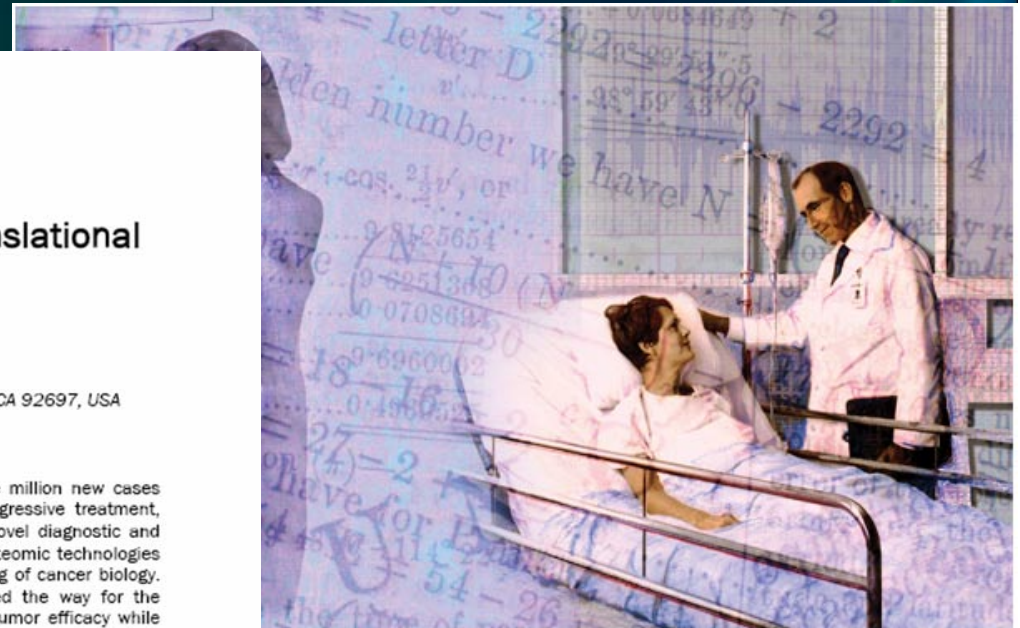
From bench to bedside: the growing use of translational research in cancer medicine

Erin M. Goldblatt, Wen-Hwa Lee

Department of Biological Chemistry, School of Medicine, University of California, Irvine. Irvine CA 92697, USA

Received July 2, 2009; accepted July 16, 2009; available online January 1, 2010

Abstract: Cancer is responsible for one in eight deaths worldwide, with more than twelve million new cases diagnosed yearly. A large percentage of patients die after developing cancer despite aggressive treatment, indicating a need for new approaches to cancer therapy. The push for development of novel diagnostic and therapeutic agents has allowed translational cancer research to flourish. Genomic and proteomic technologies have generated an enormous amount of information critical to expanding our understanding of cancer biology. New research on the differences between normal and malignant cell biology has paved the way for the development of drugs targeted to specific biological molecules, potentially increasing antitumor efficacy while minimizing the toxicity to the patient that is seen with conventional therapeutics. Current targets include regulators of cell cycle, angiogenesis, apoptosis, DNA repair, and growth factors and their receptors. Collaboration among researchers, clinicians, and pharmaceutical companies is vital to conducting clinical trials to translate laboratory findings into clinically applicable therapeutics. In this review, we discuss current therapeutic approaches and present an introduction to a wide range of topics undergoing investigation in an effort to highlight the importance of translational research in the development of clinically relevant therapeutic strategies.



Good Science

Better Medicine

Best Practice

E grazie a:

Aglione Stefania

Alessio Amatu

Barni Sandro

Beretta Giordano

Bernardo Giovanni

Bertulli Rossella

Bolzoni Paola

Bufalino Rosaria

Cattaneo Maria

Colombo Andrea

Danova Marco

Fagnani Daniele

Fasola Cinzia

Ferrari Laura

Ferri Camilla

Ferri Elisa

Galfrascoli Elena

Iannuzzi Angela Rita

Isa Luciano

Licitra Lisa

Longobardo Giorgia

Lovino Giacomina

Lovino Jenny

Magistro Lucrezia

Mambella Giuseppina

Mariano Biemmi

Muserra Gaetana

Nava Paola

Oteri Alessandro

Panzarino Claudia

Paolo Guarneri

Piazza Elena

Pozzi Paola

Radice Sonia

Re Barbara

Ricci Vincenzo

Rivolta Alma Lisa

Ronzoni Monica

Rossi Fabio Giovanni

Sburlati Paola

Tagliabue Paola

Teragni Cristina

Tondulli Luca

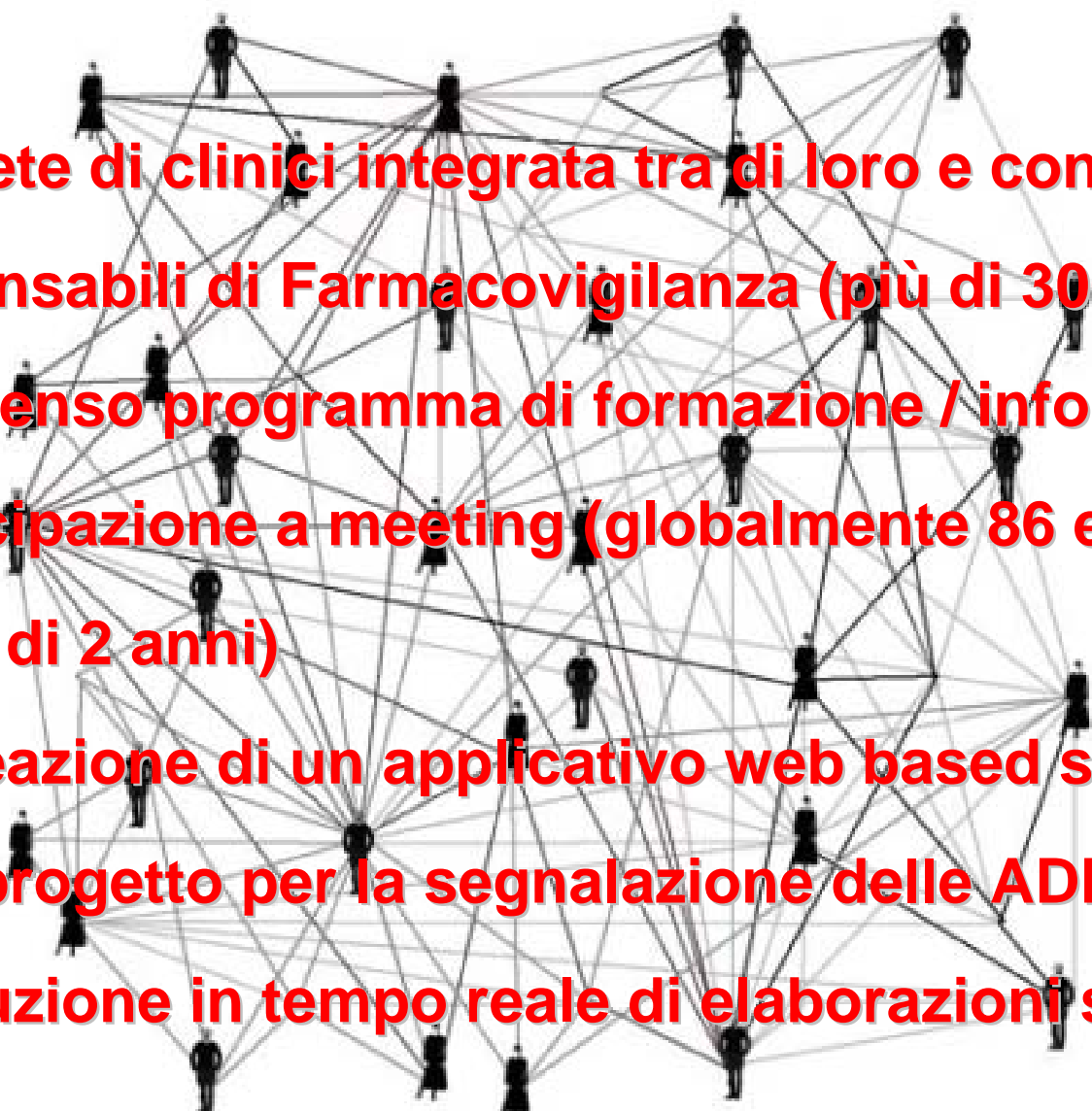
Venezia Raffaele

Vighi Giuseppe

Vilardo Maria Caterina

Villa Eugenio

PROGETTI DI FV IN CORSO IN LOMBARDIA: cosa hanno in comune?

- 
1. Una rete di clinici integrata tra di loro e con la rete dei responsabili di Farmacovigilanza (più di 300 sanitari!)
 2. Un intenso programma di formazione / informazione / partecipazione a meeting (globalmente 86 eventi in meno di 2 anni)
 3. La creazione di un applicativo web based specifico per ogni progetto per la segnalazione delle ADR con la restituzione in tempo reale di elaborazioni statistiche

In conclusione abbiamo realizzato quanto suggerito dall'OMS per la quale “Un sistema efficace di segnalazione spontanea deve prevedere:

... un progressivo coinvolgimento dei segnalatori in una rete permanente di farmacovigilanza con rapida messa a disposizione dei risultati del sistema.”

Ma la chiave di volta è aver compreso che i segnalatori spesso sono già una rete di clinici e che partendo da queste reti già esistenti l'adesione letteralmente esplodeva!

A dramatic, colorful scene of a volcanic eruption. A large, billowing mushroom cloud of white and grey smoke rises from a dark, rocky vent. Below the vent, a thick, glowing orange and red lava flow cascades down a slope. The sky is dark, and the overall atmosphere is intense and fiery.

**In poche parole abbiamo liberato energia
già naturalmente presente!**

Grazie per l'attenzione!