



TRATTAMENTO CON STIVARGA® (REGORAFENIB) NEI TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI (GIST)

Versione N°1 del 01.10.2015

INDICAZIONE

Trattamento nei pazienti affetti da tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici dopo progressione di malattia o intolleranti al trattamento precedente con Imatinib e Sunitinib.

FORMULAZIONE DISPONIBILE

Regorafenib (STIVARGA®) Bayer → cp da 40 mg (confezione da 28 cp e da 84 cp)

SCHEMA POSOLOGICO

Farmaco	Dose	Somministrazione	Giorni	Riciclo
STIVARGA®	160 mg/die (4 cp die)	os	giorni 1-21	28 giorni

SOMMINISTRAZIONE

La dose di Regorafenib deve essere assunta una volta al giorno per 3 settimane consecutive, seguite da una settimana senza terapia. Questo periodo di 4 settimane è da considerarsi un ciclo di trattamento. Deve essere assunto ogni giorno alla stessa ora. Le compresse devono essere deglutite intere, con un po' d'acqua, dopo un pasto leggero contenente meno del 30% di lipidi. Se il paziente dimentica una dose, deve assumerla lo stesso giorno non appena se ne ricorda. Il paziente non deve assumere una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose. In caso di vomito dopo l'assunzione di regorafenib, il paziente non deve assumere ulteriori compresse. Il trattamento deve proseguire fino a che si osservi un beneficio o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. I dati con i pazienti con PS≥2 sono limitati.

ESAMI RICHIESTI

- Emocromo completo, prove di funzionalità epatica e renale, studio elettrolitico (sodiemia, potassiemia, calcemia, fosfatemia), lipasemia, amilasemia, TSH prima di ogni ciclo.
- Valutazione cardiologica + ECG basale e in caso di sintomi sospetti di ischemia miocardica.

EFFETTI COLLATERALI DI MAGGIOR RILIEVO

Trombocitopenia, anemia, leucopenia, cefalea, diarrea, iperbilirubinemia, astenia.

Eritrodismetria palmo-plantare, aumento degli indici di funzionalità epatica, aumento d'incidenza di ischemia miocardica e IMA, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, perforazione e fistola gastrointestinale, ipertensione arteriosa, complicanze nel processo di cicatrizzazione, anomalie elettrolitiche e metaboliche.

ADATTAMENTI POSOLOGICI

Può essere necessario interrompere il trattamento o ridurre la dose, a seconda della sicurezza e tollerabilità individuale. La modifica della dose deve avvenire con variazioni di 40 mg (una compressa). La minima dose giornaliera raccomandata è di 80 mg. La massima dose giornaliera è di 160 mg. Per le modifiche di dose consigliate e le misure da adottare in caso di reazione cutanea mano-piede, vedere la seguente tabella 1.

Tabella1 Modifiche di dose e misure raccomandate in caso di EPP.

Grado di tossicità cutanea	Occorrenza	Modifiche di dose e misure raccomandate
Grado 1	Qualsiasi	
Grado 2	1ª Occorrenza	Ridurre la dose con decrementi di 40 mg (una compressa) ed adottare immediatamente misure di supporto. In assenza di miglioramento nonostante la riduzione della dose, interrompere la terapia per almeno 7 giorni, fino alla regressione della tossicità al grado 0-1. Un successivo incremento della dose è possibile, a discrezione del medico.
	Assenza di miglioramento entro 7 giorni o 2ª occorrenza	Sospendere la terapia fino alla regressione della tossicità al grado 0-1. Alla ripresa del trattamento, ridurre la dose di 40 mg (una compressa). Un successivo incremento di dose è possibile, a discrezione del medico.



Grado 3	3 ^a Occorrenza	Sospendere la terapia fino alla regressione della tossicità al grado 0-1. Alla ripresa del trattamento, ridurre la dose di 40 mg (una compressa). Un successivo incremento di dose è possibile, a discrezione del medico.
	4 ^a Occorrenza	Interrompere definitivamente il trattamento con Stivarga.
	1 ^a Occorrenza	Adottare immediatamente misure di supporto. Interrompere la terapia per almeno 7 giorni, fino alla regressione della tossicità al grado 0-1. Alla ripresa del trattamento, ridurre la dose di 40 mg (una compressa). Un successivo incremento della dose è possibile, a discrezione del medico.
	2 ^a Occorrenza	Adottare immediatamente misure di supporto. Interrompere la terapia per almeno 7 giorni, fino alla regressione della tossicità al grado 0-1. Alla ripresa del trattamento, ridurre la dose di 40 mg (una compressa).
	3 ^a Occorrenza	Interrompere definitivamente il trattamento.

Per le misure e le modifiche di dose raccomandate in caso di peggioramento degli indici di funzionalità epatica considerato correlato al trattamento con Stivarga, vedere Tabella 2.

Tabella 2. Misure e modifiche di dose raccomandate in caso di alterazioni correlate al farmaco negli indici di funzionalità epatica.

Aumenti osservati di AST e/o ALT	Occorrenza	Modifiche di dose e misure raccomandate
≤5 volte il limite superiore della norma (LSN) (al massimo grado 2)	Qualsiasi occorrenza	Proseguire il trattamento con Stivarga. Monitorare la funzionalità epatica con cadenza settimanale fino a che le transaminasi non siano ritornate ad essere inferiori a 3 volte il LSN (grado 1) od ai livelli basali.
Grado 2	1 ^a Occorrenza	Interrompere il trattamento con Stivarga. Monitorare le transaminasi con cadenza settimanale fino a che non siano ritornate ad essere inferiori a 3 volte il LSN od ai livelli basali. Ripresa della terapia: se il potenziale beneficio supera il rischio di tossicità epatica, riprendere il trattamento con Stivarga, ridurre la dose di 40 mg (una compressa) e monitorare la funzionalità epatica con cadenza settimanale per almeno 4 settimane..
	Nuova occorrenza	Interrompere definitivamente il trattamento con Stivarga.
> 20 volte il LSN (grado 4)	Qualsiasi occorrenza	Interrompere definitivamente il trattamento con Stivarga.
>3 volte il LSN (grado 2 o superiore) con bilirubina >2 volte il LSN	Qualsiasi occorrenza	Interrompere definitivamente il trattamento con Stivarga. Monitorare la funzionalità epatica con cadenza settimanale fino alla risoluzione od al ritorno ai livelli basali.

Bibliografia

Demetri et al. *Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial* ; *The Lancet Oncology* 2013 Jan 9863, p295–302