



# ONCOFARMA

Con ormai alle spalle questo 2020 è tempo di bilanci e rilanci.

All'inizio dell'anno

scorso, nella rete oncologica si volevano rivitalizzare i gruppi di lavoro meno attivi e concretizzare le progettualità più promettenti. Possiamo dire di avere raggiunto in parte gli obiettivi.. anche un po' per scelta. Nel bel mezzo dell'emergenza pandemica anche noi "coordinatori" della rete abbiamo dovuto scegliere poche attività prioritarie su cui puntare. Qualche importante obiettivo l'abbiamo anche raggiunto.

Prima di tutto è stato completamente rinnovato il sito [www.oncofarma.it](http://www.oncofarma.it) nella forma e nella sostanza; tutto è nuovo, dal sistema di iscrizione alla grafica fino alle varie funzionalità.

Poi abbiamo deciso di confermare la progettualità principale della rete oncologica che è quella formativa con il convegno oncologico nazionale. Nel 2020 non abbiamo potuto fare altro che lavorare virtualmente, perdendo di certo diversi importanti valori dell'evento ovvero la socialità, la possibilità di confrontarsi personalmente su criticità e tematiche del momento, la facilità nell'aggiornamento tipica degli eventi residenziali e perché no... la possibilità di uscire dalla solita routine lavorativa per vedersi una volta l'anno tra colleghi che condividono competenze tecniche, mansioni e obiettivi. Non siamo certi ad oggi di ciò che potremo fare nel 2021, ma sicuramente torneremo ad organizzare quanto prima il convegno nazionale oncologico in modalità residenziale. Sicuramente saremo a Bari, i colleghi pugliesi sapranno accogliere i partecipanti da tutta Italia appena

## RESOCONTO 2020

sarà possibile.

Il sito internet non è stato rinnovato solo per la grafica o per il sistema di iscrizione e gestione dei colleghi, ma principalmente per diventare punto di riferimento per la rete oncologica nazionale. Abbiamo ad esempio aggiornato e potenziato l'area dei documenti da cui è possibile visualizzare diversi tutorial. Forse però la sezione che più ha segnato un cambiamento importante rispetto alla precedente versione del sito è la sezione "horizon scanning", anche questa accessibile dal menu principale in alto.

Le quattro aree (Pharma, Dispositivi, Nutrizione, Banche dati e servizi) contengono piccoli articoli originali redatti dagli iscritti alla rete e revisionati da vari esperti su tematiche di interesse per il farmacista SSN in ambito oncologico. A fine 2020 sono presenti 8 contributi ed in futuro, oltre alla redazione di sempre più contenuti, potremo lavorare per approfondire i temi di maggiore interesse con altre iniziative di diverso tipo, da progetti di ricerca a progetti di formazione.

Inoltre, questo 2020 è l'anno di partenza di un nuovo grande progetto multicentrico in ambito oncologico, anche questo supportato da

SIFaCT in qualità di promotore. Lo studio si chiama Pembreal e ha lo scopo

di raccogliere dati real world sull'utilizzo di pembrolizumab nella prima linea del Non Small Cell Lung Cancer. I centri arruolati sono 16, da Bolzano a Catanzaro, ed il farmacista SSN è sempre Principal Investigator del rispettivo centro partecipante.

Infine, molte risorse sono state destinate ad uno dei progetti dei gruppi di interesse ovvero quello sulle stabilità dei farmaci ricostituiti e diluiti nelle UFA, del SIG galenica oncologica. Tre borsisti selezionati da SIFaCT hanno lavorato diverse settimane per completare un database comprendente le stabilità dei farmaci allestiti in UFA. I passi successivi saranno la verifica dei contenuti del database da parte dei 75 colleghi coinvolti nel progetto e quindi la trasformazione del database in un software on line per l'estrazione delle stabilità con relativa fonte, insieme ai dati correlati alle condizioni tecniche per il mantenimento della stabilità. Il progetto del gruppo di lavoro è molto articolato e verrà sviluppato nei prossimi mesi, tuttavia questo primo obiettivo della possibilità di consultare le stabilità tramite un software online realizzato e condiviso da decine, se non centinaia, di esperti colleghi è un ottimo risultato parziale.

Il percorso tracciato è chiaro, in questo 2021 con il contributo di tutti cercheremo di rendere la rete ancora più utile e concreta sempre a vantaggio della nostra rete professionale di esperti in ambito oncologico.

## Sommario

### RESOCONTO 2020

### IL DATABASE SULLE STABILITÀ DI FARMACI DILUITI E RICOSTITUITI

### IL FARMACISTA COUNSELOR nella gestione delle terapie orali

### HORIZON SCANNING

### RMST NELLE CAR-T

# IL DATABASE SULLE STABILITÀ DI FARMACI DILUITI E RICOSTITUITI

Secondo la raccomandazione Numero 14 del Ministero della Salute: "La preparazione dei farmaci antineoplastici per somministrazione parenterale, con personalizzazione e diluizione della dose su prescrizione medica, è una preparazione galenica magistrale sterile regolamentata dalle NBP e deve essere allestita sotto la responsabilità del farmacista, che garantisce la qualità e la sicurezza della terapia preparata." Prima di intraprendere la preparazione di un farmaco galenico, il farmacista ospedaliero dovrebbe effettuare una valutazione del rischio per determinarne i requisiti di qualità. Tali requisiti dovrebbero prendere in considerazione le condizioni logistiche, l'attrezzatura, le competenze farmaceutiche e l'etichettatura. Nell'ambito più particolare dell'allestimento dei farmaci antitumorali, è importante ricordare anche il provvedimento 736 del 5 agosto 1999 (Gazzetta Ufficiale n. 236 del 07-10-1999) "Documento di linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario". Il documento dà indicazioni sulle norme da espletare per garantire la sicurezza di soggetti esposti, per motivi lavorativi, ad antitumorali. Per ciò che concerne l'allestimento dei farmaci antitumorali in dose unitaria si parte da preparati commerciali e materie prime sterili, quasi sempre privi di conservanti, e occorrono delle considerazioni tecniche su quanto utilizzato:

- I diluenti con i quali è compatibile
- Qual è la concentrazione finale per cui sono disponibili i dati di stabilità
- La stabilità in ore del prodotto diluito, concentrato o ricostituito
- In quali condizioni di luce e temperatura deve avvenire la conservazione
- Materiali utilizzati per contenitori finali, tappi elastomerici, deflussori per la somministrazione.
- Eventuali incompatibilità con materiali o dispositivi
- Considerazioni farmaceutiche sugli eccipienti e sulla preparazione
- Eventuali estensioni di stabilità tratte dai dati presenti in letteratura.

Tali informazioni sono generalmente reperibili sulla scheda tecnica della specialità utilizzata. Ulteriori dati di stabilità, frutto di studi successivi alla commercializ-

zazione del farmaco, sono spesso riportati all'interno di molteplici banche dati. Tra le più utilizzate ricordiamo:

Micromedex®, Stabilis®, BC Stability Charts®, Tabelle ESOP.

Al fine di rendere fruibili al farmacista preparatore tutte queste informazioni all'interno di un'unica fonte informativa, si è pensato di creare un database che riunisse i dati di stabilità e conservazione relativi all'allestimento dei farmaci antitumorali, raggruppando per ogni sostanza antitumorale: dati dell'RCP (riassunto caratteristiche del prodotto) e dati di stabilità estrapolati dalle banche dati di cui sopra.

Per ogni sostanza sono stati riportati i seguenti dettagli della scheda tecnica o fonte bibliografica a cui il dato di stabilità si riferisce: le concentrazioni del prodotto diluito, concentrato o ricostituito, il materiale utilizzato, eventuali incompatibilità, durata in ore del prodotto (concentrato, diluito o ricostituito) e relative condizioni di luce e temperatura. Ogni informazione è riconducibile ad un riferimento bibliografico e, ove disponibile, ad un livello di evidenza. Si tratterebbe di uno strumento utile, non solo in quanto fonte informativa consultabile quotidianamente al fine di garantire la qualità dei preparati galenici sterili allestiti estemporaneamente, ma anche come punto di partenza per futuri auspicabili sviluppi.

Il database rappresenterebbe l'avvio per la creazione di uno strumento che racchiuda da un lato i dati di stabilità più aggiornati relativi all'allestimento di galenici oncologici sterili, dall'altro i requisiti necessari per poter soddisfare le condizioni ottimali di preparazione e conservazione di tali prodotti. I dati forniti dagli studi di stabilità, infatti, fanno riferimento a determinate condizioni di allestimento, pertanto, tra le considerazioni necessarie in fase di pianificazione di un sistema di allestimento sicuro ed efficace, vi sono quelle relative alle condizioni strutturali e ambientali in cui avviene la preparazione. A seconda della tipologia di laboratorio, le condizioni di allestimento e la presenza o meno di sistemi di convalida dei processi di produzione dei farmaci, sarebbe possibile stabilire quali raccomandazioni presenti nel database seguire per garantire una preparazione di qualità.



# IL FARMACISTA COUNSELOR

## nella gestione delle terapie orali

L'innovazione farmaceutica in campo oncologico ed onco-ematologico è sempre più caratterizzata dalla commercializzazione di farmaci somministrati oralmente, che consentono di ottenere un'esposizione costante al farmaco delle cellule tumorali superando la tradizionale somministrazione "in cicli" tipica delle terapie infusionali. Tali formulazioni sono generalmente preferite dal paziente in quanto percepite come meno invasive rispetto alle infusionali e per il fatto che la gestione del farmaco è prettamente domiciliare. Gli errori nell'assunzione e le tossicità dei farmaci onco-ematologici orali sono però rilevanti e devono essere considerati al pari delle terapie infusionali. La gestione domiciliare trasferisce al paziente e/o al "care-giver" maggior responsabilità nella corretta assunzione del trattamento: è fondamentale che il paziente sia ben istruito sulla posologia e sulle modalità di somministrazione, che sia portato a non sottovalutare e a riportare al medico gli eventi avversi che riscontra in corso di trattamento e che in conseguenza di questi non modifichi dosi e posologia autonomamente. La mancata aderenza alla terapia predispone al rischio di fallimenti terapeutici, all'insorgenza di tossicità e allo spreco di risorse economiche.

Il farmacista è la figura professionale deputata all'erogazione al paziente dei farmaci oncologici orali, ma il rapporto farmacista-paziente non deve limitarsi alla sola consegna del farmaco e alla sommaria spiegazione del suo utilizzo. Il progetto avviato dalla Farmacia Oncologica dell'IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio

dei Tumori "Dino Amadori" (IRST), prevede la presenza di un farmacista dedicato all'erogazione delle terapie orali che svolge le sue funzioni tramite colloquio diretto con il paziente. Il colloquio avviene in un locale dedicato che permette di effettuare gli incontri con pazienti e/o "care-giver" su "appuntamento" in un ambiente riservato, lontano da possibili interruzioni e prevedendo una durata adeguata dell'incontro per favorire una esauriente educazione terapeutica e consentire lo svolgimento di tutte le attività previste dal progetto. Il colloquio avviene sia in corrispondenza del primo ritiro della terapia orale che di ogni ritiro successivo e rappresenta un importante momento di informazione/formazione del paziente riguardo alla terapia che dovrà assumere (posologia, durata, modalità di conservazione, effetti collaterali più comuni), e sull'importanza di segnalare eventuali problematiche/eventi avversi. Le principali informazioni sul farmaco e sul suo corretto utilizzo vengono raccolte in schede farmaco specifiche che sono consegnate e spiegate in sede di colloquio e che rimangono al paziente come promemoria. Il colloquio è finalizzato a monitorare l'aderenza alla terapia e a verificare l'insorgenza di eventuali eventi avversi, che vengono segnalate conformemente alla normativa vigente in tema di Farmacovigilanza. Ad ogni ritiro del farmaco, il farmacista consegna al paziente un diario di terapia, generato in modo automatico dal programma unico di gestione delle terapie oncologiche in istituto, in cui sono riportate le giornate e gli orari previsti per l'assunzione del

farmaco che il paziente dovrà compilare riportando anche eventuali effetti collaterali riscontrati. Al ritiro successivo il paziente riconsegna al farmacista il diario compilato e insieme si procede all'analisi di quanto in esso riportato per valutare la corretta assunzione della terapia e le tossicità farmaco-correlate e riporta l'eventuale farmaco residuo, che viene contato dal farmacista per verificare l'aderenza e la congruenza della compilazione del diario. Durante il colloquio il farmacista raccoglie informazioni approfondite riguardo a tutte le terapie concomitanti assunte (ricognizione farmacologica) e valuta le possibili interazioni con altri medicinali concomitanti, con integratori o prodotti erboristici. Le informazioni ottenute dal farmacista riguardo alla ricognizione farmacologica e riguardo alle possibili interazioni vengono trasferite al medico per opportuna valutazione e riconciliazione della terapia. Per rendere operative e tracciate le mansioni previste dal progetto è stato sviluppato un modulo dedicato al farmacista counselor nel gestionale Log80, tutte le valutazioni effettuate dal farmacista sono registrate in una apposita sezione del programma (diario del farmacista) che sono consultabili dagli altri operatori sanitari (in particolare da medico e infermiere) e che vanno ad integrare la cartella clinica del paziente. Obiettivo del progetto è quello di adeguare la gestione delle terapie orali alle più aggiornate raccomandazioni ministeriali, con fine ultimo quello di garantire al paziente il supporto necessario per ottenere un trattamento efficace e consentire la corretta gestione degli effetti collaterali riscontrati.



# HORIZON SCANNING

Sul sito [www.oncofarma.it](http://www.oncofarma.it) è disponibile una nuova sezione denominata "Horizon scanning" in cui vengono trattati argomenti specifici di interesse per la professione e aggiornamenti per quanto concerne i prodotti innovativi del mondo farmaceutico. Attraverso quest'area dedicata del sito, la rete oncologica intende fornire nuovi strumenti per aggiornare i propri iscritti e un servizio di informazione costante. I contributi sono realizzati da professionisti sanitari e valutati dai responsabili scientifici della redazione della rete oncologica. La sezione è suddivisa per Focus:

- Focus On pharma
- Focus On dispositivi
- Focus On nutrizione
- Focus On banche dati e servizi

Nella sezione "Focus on pharma" sono trattati argomenti relativi ai farmaci utilizzati in ambiti oncologici specialistici, alle procedure di accesso al farmaco e di acquisto. Ad oggi, fine 2020, sono presenti i seguenti articoli: Cure Palliative, Infusione continua, Farmaci esteri, Off label tecnico e Malattie rare

Sul tema dei progetti di assistenza individuale, definiti come cure palliative precoci e simultanee, sono discussi i campi di intervento e i vantaggi derivanti da un maggiore coinvolgimento del farmacista in questo contesto, nel quale in Italia è ancora poco incluso.

Un aspetto fondamentale relativo alla somministrazione dei farmaci in

oncologia è l'infusione continua; nell'articolo si discute l'importante opzione terapeutica a disposizione dei pazienti, un settore in cui è importante un monitoraggio costante che assicuri sicurezza ed efficacia.

La normativa e le procedure di acquisto dei farmaci esteri rappresentano un argomento di estremo interesse per la fornitura dei farmaci alla luce dell'attuale estensione del fenomeno dello shortage. La sezione presenta degli esempi di moduli, predisposti dalle autorità competenti per l'importazione dall'estero, che vengono adottati nei regolamenti interni di ciascuna azienda.

Il contributo sull'off label tecnico mette in luce un aspetto nella gestione del farmaco nella pratica clinica cui molti colleghi sono sensibili. L'off label tecnico è rappresentato dall'estensione della conservazione al fine di migliorare le prestazioni assistenziali e l'organizzazione del laboratorio. I farmacisti hanno la responsabilità di ricercare le eventuali fonti integrative, in maniera tale da ottenere un ampliamento dei dati di stabilità disponibili in scheda tecnica.

Sul tema delle malattie rare abbiamo pubblicato il primo di molti contributi e per questo, per ora, sono discussi in linea generale i percorsi di approvazione e le modalità di accesso al farmaco orfano. Prossimamente verranno pubblicati nuovi articoli sulla "Aderenza al percorso di cure e impatto su sicurezza ed efficacia" e "CAR-T:

trattamenti disponibili e in corso di sperimentazione".

Nella sezione "Focus On dispositivi" è al momento presente un primo contributo generale sulla classificazione dei dispositivi, sulla loro valutazione mediante il metodo dell'HTA che tiene conto non solo dell'impatto economico, ma anche di quello clinico, assistenziale, organizzativo e gestionale. Nell'articolo è inoltre presente un esempio di report di valutazione HTA di dispositivi medici.

Nella sezione "Focus On nutrizione" sarà possibile visionare contenuti e aggiornamenti sulla nutrizione artificiale (con particolare riferimento al paziente oncologico), il trattamento della cachessia neoplastica e gli strumenti di screening nutrizionali.

In "Focus On banche dati e servizi" saranno disponibili degli approfondimenti sugli strumenti maggiormente utilizzati dai professionisti sanitari durante le loro attività quotidiane come Terap®, Codifa® e Micromedex®. L'obiettivo è fornire una panoramica sull'uso di tali strumenti per saperne sfruttare le potenzialità e apprenderne il miglior utilizzo.

Siamo convinti che il continuo aggiornamento e il confronto con professionisti specializzati in ambiti specifici garantisca un miglioramento dell'attività professionale e uno stimolo al rinnovo costante dei processi; per questo motivo puntiamo su iniziative di informazione scientifica come questa denominata Horizon Scanning.



# RMST NELLE CAR-T

Nell'ambito della ricerca sui dati non originali di SIFaCT, che si inserisce all'interno del percorso formativo "AVVICINARE", il tema della valutazione dei dati di sopravvivenza dei trial clinici mediante l'applicazione del Restricted Mean Survival Time (RMST) rappresenta sicuramente il topic di maggior interesse nell'ultimo periodo. Nel 2020 sono state realizzate numerose pubblicazioni in tema e vari altri lavori sono al momento in fase di revisione o di sottomissione a riviste scientifiche indicizzate PubMed.

L'ultimo di questi lavori è stato recentemente pubblicato sulla rivista *European Journal of Hospital Pharmacy* e tratta l'analisi di sopravvivenza in pazienti affetti da linfoma non Hodgkin recidivante/refrattario trattati con lisocabtagene maraleucel, una recente terapia CAR-T.

La nostra pubblicazione ha preso in considerazione i dati dello studio TRANSCEND, il quale ha reclutato oltre 250 pazienti affetti da linfoma non Hodgkin. Questo studio, rispetto ad altri analoghi trial sulle CAR-T, ha arruolato un maggior numero di pazienti e ha incluso un follow-up relativamente lungo (36 mesi). Proprio la scarsa disponibilità di dati a lungo termine può portare ad inficiare le considerazioni di efficacia su questa nuova tipologia di trattamenti. Uno dei vantaggi dello studio TRANSCEND è, quindi, la disponibilità dei

risultati di sopravvivenza a 36 mesi; questo ci permette di determinare in modo affidabile il guadagno di sopravvivenza. Per effettuare questa stima, abbiamo applicato l'RMST in quanto, rispetto alla stima del valore ottenuta mediante mediana di sopravvivenza, ci consente di stimare meglio i pazienti "lungo-sopravvivenza" (ovvero l'ultima parte della curva di sopravvivenza).

Per stimare l'RMST di lisocabtagene maraleucel, abbiamo analizzato la sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) riportata nello studio TRANSCEND in confronto ai risultati a lungo termine osservati in una vasta popolazione di controllo non trattata con CAR-T (popolazione SCHOLAR-1). Abbiamo effettuato una prima analisi con un orizzonte temporale di 36 mesi, e una seconda basata su un orizzonte "lifetime". Il tasso di mortalità assoluta è stato di 93/256 nello studio TRANSCEND e 505/603 per i pazienti SCHOLAR-1. La nostra prima analisi ha stimato un RMST a 36 mesi di 21,8 mesi (95%CI 19,7 a 23,9) per la coorte CAR-T contro 12,9 mesi (95%CI 11,9 a 13,9) per i controlli; questo indica un guadagno complessivo medio di 8,9 mesi di sopravvivenza.

La nostra seconda analisi ha generato una sopravvivenza media "lifetime" di 54,8 mesi per il braccio CAR-T contro 41,5 mesi per la popolazione di controllo;

ciò si traduce in un guadagno in termini di sopravvivenza di 13,3 mesi. In confronto ai pazienti SCHOLAR-1, il tisagenlecleucel - la prima CAR-T approvata per il linfoma non Hodgkin - ha dimostrato di determinare un guadagno di 2,7 mesi nella OS a 22 mesi (13,5 mesi per il braccio di trattamento versus 10,8 per il braccio di controllo). Nel caso dell'acicabtagene ciloleucel - la seconda CAR-T approvata per il linfoma non-Hodgkin - l'RMST calcolato sulla curva di PFS a 30 mesi è stato di 14,3 mesi, simile al risultato trovato per il tisagenlecleucel. Lisocabtagene maraleucel risulta essere quindi la CAR-T con il valore di sopravvivenza maggiore dovuto in particolare alla lunga osservazione (36 mesi per il lisocabtagene contro 22 mesi per tisagenlecleucel e 30 mesi per acicabtagene ciloleucel).

L'estensione dell'orizzonte temporale ad una prospettiva "lifetime" è risultata interessante perché questa estrapolazione ha mostrato che in confronto a nessuna CAR-T, il beneficio incrementale finale della CAR-T potrebbe andare oltre 1 anno di guadagno di sopravvivenza per paziente.

## BIBLIOGRAFIA

Messori A, Bartoli L, Mengato D, et al. *Eur J Hosp Pharm*. 2020 Nov 30. doi:10.1136/ejhpharm-2020-002609

## REDAZIONE A CURA DI

Marco Chiumente  
Angelo Palozzo  
Daniele Mengato  
Alessia Salvador  
Andrea Messori  
Carla Masini  
Alessandro Cafaro  
Melania Rivano  
Debora Severino  
Sara Bertoli