

Minisimposi

Informazione scientifica sul farmaco. Verso un modello collaborativo GSK-SIFO

Moderatori: Giovanna Scroccaro, Mauro De Rosa

Il minisimposio ha voluto rappresentare un momento di riflessione interdisciplinare alla luce delle evoluzioni in materia di informazione medico-scientifica e della proposta di collaborazione proveniente da Glaxo-SmithKline.

In un'aula affollata da Dirigenti di molte Aziende Farmaceutiche, i relatori hanno esaminato il problema "informazione" sotto i diversi aspetti.

Luciana Pazzagli, Giulia Dusi e Mauro De Rosa, farmacisti ospedalieri, hanno esposto il punto di vista della SIFO ed i risultati raggiunti grazie all'esperienza maturata in tanti anni di attività in questo settore. Hanno infine preso in esame le problematiche correlate all'informazione scientifica a partire:

- dalla normativa nazionale, più rivolta a evitare forme di pubblicità dei medicinali che non basata specificamente sull'informazione scientifica indipendente; (D.Lgs 541/92 Pubblicità sui medicinali... qualsiasi azione d'informazione intesa a promuovere... pubblicità vietata al pubblico per farmaci dispensati su ricetta; D.Lgs 46/97 Dispositivi Medici... pubblicità vietata al pubblico... soggetta ad autorizzazione Ministero Sanità; Legge 326/24.11.2003 Delega alle Regioni per disciplinare pubblicità presso Sanitari, campioni, premi e convegni);
- dall'evoluzione della cultura con atti che attestano un cambiamento verso l'eticità e la qualità dell'informazione (30.4.2003 - Ministero della Salute, Manifesto su principi etici dell'informazione scientifica; 22.1.2004 - Farminindustria, Documento di riferimento contenente le linee guida per la certificazione delle procedure relative alle attività di informazione scientifica; 2006 - SIFO - Standard Tecnici per l'Informazione sui farmaci, dispositivi medici e terapie);
- dagli indirizzi normativi più recenti, che sembrano voler risolvere le criticità piuttosto che affrontare il problema della qualità dell'informazione scientifica (Linee guida di regolamento regionale informazione medico scientifica 20.4.2006, Conferenza Regioni Province Autonome; D.Lgs 219/24.4.2006 Codice Comunitario sui medicinali);

- dalle normative regionali esistenti (Toscana - Del. G.R. 698/2001 e 1155/2001; Basilicata - Del. G.R. 2574/2003; Umbria - Del. G.R. 22/2003; Veneto - Del. 4400/2005; Calabria - Regolam. 18.11.2005 - Del. G.R. 445/2006; Sardegna - Del. 55-24/2005; Sicilia - Decr. Dir. 8170/2006; Piemonte - Del. G.R. 40 -3436/2006);
- dai bisogni di informazione del Farmacista ospedaliero;
- dalle competenze del farmacista ospedaliero e applicazioni dell'informazione scientifica alla pratica quotidiana.

Come contributo dell'Industria Farmaceutica, il dott. Marco Ercolani, dopo aver illustrato lo studio pilota condotto con il supporto di Fondazione Smith Kline sui Medici di Medicina generale, volto ad analizzare l'informazione medico-scientifica ricevuta, propone un rapporto di collaborazione con la SIFO, concordando che l'informazione scientifica deve puntare alla qualità in quanto imprescindibile per un'assistenza sanitaria di eccellenza.

Il parere della SIFO evidenzia in conclusione, allo stato attuale e nella normativa in essere, certezze (l'informazione scientifica deve andare verso la validità dei contenuti e la comunicazione verso l'etica dei comportamenti) e incertezze (normativa in poche Regioni; applicazione e verifica; garanzia sulla qualità dell'informazione; investimenti dell'industria e alternative pubbliche) che fanno riflettere sulla necessità che:

- da parte delle Aziende Farmaceutiche si ripensi agli investimenti sull'informazione medico-scientifica e alle strategie di ricerca;
- da parte pubblica si investa fortemente sull'informazione scientifica a livello regionale, si utilizzino le esperienze e gli Standard Tecnici SIFO per allestire o implementare i Centri di informazione a livello aziendale o interaziendale e si incoraggino progetti collaborativi con le Aziende Farmaceutiche (del tipo studi post-marketing e di farmacovigilanza).

L'informazione scientifica e la farmacovigilanza sono, infatti, strumenti indispensabili nelle strategie di prevenzione degli errori.

Luciana Pazzagli

Il farmacista nella gestione dei gas medicinali

Moderatore: L. Cardosi

La gestione dei gas medicinali è un'attività che coinvolge le competenze di vari servizi all'interno dell'ospedale.

I gas medicinali, in quanto "medicinali", devono rispondere ai saggi di purezza e di qualità riportati nelle monografie della FU e devono essere utilizzati e somministrati secondo le indicazioni previste e alla posologia consigliata al pari di qualsiasi altro farmaco. Per lo stoccaggio, la manipolazione, l'erogazione e la somministrazione si utilizzano dispositivi medici che devono essere rispondenti alle direttive europee recepite in Italia con il D. Lvo 46/97.

La competenza, per quanto attiene i medicinali, è senz'altro dei Servizi di Farmacia mentre per i dispositivi, soprattutto per quelli legati a impianti, gli stessi sono supportati dagli uffici tecnici o da quelli di ingegneria clinica.

Deve essere garantita la sicurezza nella gestione dei gas sia per i pazienti che per gli operatori sanitari, quindi ai precedenti servizi si affianca la competenza dei responsabili di quelli di prevenzione e protezione e, visto che il personale che utilizza tali medicinali e dispositivi deve essere costantemente informato, sono necessari corsi di formazione specifica, affidati ai servizi precedentemente coinvolti ma anche ai responsabili della formazione aziendale.

Questa tipologia di medicinali e di dispositivi coinvolge, quindi, all'interno dell'ospedale una miriade di discipline che devono, tutte insieme, ciascuna per la parte di propria competenza, partecipare alla loro gestione ovvero alle fasi di acquisizione, stoccaggio, manipolazione, erogazione, somministrazione, sicurezza e formazione.

Il servizio, che è costantemente presente in tutte le fasi, è quello di Farmacia. Per tale ragione il processo di gestione dei gas medicinali deve essere affidato alle sue cure. Ne seguirà, perciò, tutte le fasi integrando le proprie competenze di volta in volta con quelle dei vari specialisti su menzionati.

Nella prima fase rientra la preparazione del capitolato tecnico che rappresenta il documento di base per l'acquisizione dei gas.

In esso saranno elencati i gas medicinali occorrenti alle singole aziende, i dispositivi medici necessari per il loro stoccaggio, distribuzione e utilizzo. Le caratteristiche indispensabili richieste saranno quelle di qualità descritte nelle monografie della FU, il possesso da parte dei fornitori dei requisiti contenuti nelle recenti normative che disciplinano la produzione e la distribuzione delle specialità medicinali, e per i dispositivi medici devono presentare la marcatura CE prevista dalla Direttiva di riferimento comprovante la conformità dei prodotti ai re-

quisiti essenziali della 46/97 e alle Norme Tecniche Armonizzate Comunitarie. Tali requisiti devono essere accertati e verificati dagli utilizzatori finali. È importante descrivere dettagliatamente le necessità e gli aspetti critici della struttura ospedaliera in modo che il fornitore venga in possesso di tutti quei dati utili per poter formulare un'offerta in cui, oltre alla capacità produttiva dei singoli gas, vengano descritte anche l'organizzazione della logistica, le specifiche competenze di progettazione e di realizzazione degli impianti, la capacità di intervento in caso di emergenze e le capacità di manutenzioni ordinarie e straordinarie. Queste devono essere tali da garantire un servizio adeguato alle esigenze dell'ospedale appaltante, la continuità delle forniture, la certezza dell'assoluta affidabilità delle attrezzature e degli impianti necessari per lo stoccaggio e per la erogazione dei gas, l'assicurazione del mantenimento della qualità del prodotto e della sua rintracciabilità.

Altro aspetto importante, e da prevedere anche nel capitolato tecnico, è quello della formazione diretta ai vari operatori che utilizzano i gas. Per i medici dovranno essere organizzati corsi miranti a fornire informazioni e formazione sul corretto utilizzo terapeutico, per tutti gli altri utenti informazioni tali che garantiscano un elevato grado di conoscenze nella manipolazione e nella somministrazione al fine di garantire la massima sicurezza. È indispensabile quindi richiedere al fornitore anche la partecipazione ai corsi di formazione in quanto questi è senz'altro da ritenere uno degli attori del processo di gestione dei gas che più degli altri ha conoscenze da trasmettere, responsabilità e competenza nella materia specifica. Una gestione sicura dei gas potrà aversi solo quando saranno garantiti dei piani di formazione programmati e mirati in modo che ciascuno degli utilizzatori riceva una formazione adeguata alle proprie mansioni. Non si può che concordare con quanto previsto nella campagna di sicurezza promossa nel 2005 dall'Assogastecnici ovvero: "i fattori determinanti per la sicurezza sono: consapevolezza dell'utente, responsabilità e competenza del fornitore".

Questi sono i concetti base illustrati da G. Bottes, Presidente dell'Assogastecnici, e da A. Nicchia, Vice presidente SIFO, e integrati con le ottime relazioni di Paola Minghetti, che ha approfondito i temi relativi alla legislazione e di Marina Tommasi e Franco Rapisarda, che hanno illustrato ai colleghi la propria esperienza nella gestione dei gas medicinali.

La sessione ha riscosso un elevato interesse nei partecipanti dimostrato dall'affluenza notevole e dal vivace dibattito.

Annamaria Nicchia

Innovazione ed eccellenza in onco-ematologia

Moderatore: Angelo C. Palozzo

In un'aula affollata di colleghi attenti e partecipanti, il moderatore ha avviato le relazioni ricordando come, nel percorso assistenziale, la terapia arriva al paziente dopo gli interventi di diverse figure professionali, qualche volta non coordinate fra loro. In oncologia, a questa frammentazione di processo si aggiunge la rapida evoluzione delle conoscenze, che porta a una "attesa di risultato" da parte dei medici (e dei pazienti) ma che per molti nuovi farmaci non è chiaramente delineata.

A complicare questa situazione si aggiunga che il SSN fornisce al cittadino livelli di assistenza che devono tener conto delle "finanziarie" e dell'allocazione delle risorse. In molti casi gli organismi sanitari nazionali devono recepire le registrazioni centralizzate o di mutuo riconoscimento della comunità europea (attraverso l'E-MEA) senza poter modificare o modulare le indicazioni approvate centralmente. Nel tentativo di arginare un uso improprio dei nuovi medicinali oncologici l'AIFA fornisce norme la cui applicazione è spesso disattesa o poco rispettata (per es., farmacovigilanza spontanea, registro AIFA). Nella loro autonomia, anche le Regioni intervengono con provvedimenti che regolano il rimborso delle prestazioni e la composizione del "file F". Sono stati portati alcuni esempi di regolamento regionale e di seguito sono sintetizzati i farmaci interessati ai provvedimenti:

– nelle Regioni Lombardia, Lazio, Campania, Sicilia: rituximab, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, pemetrexed, oxaliplatino, docetaxel, paclitaxel, irinotecan.

In aggiunta:

- in Lombardia: bortezomib, ibritumomab tiuxetano;
- nel Lazio: bortezomib, alemtuzumab, gemcitabina, Gliadel® (carmustina wafer), ibritumomab tiuxetano;
- in Campania: fludarabina, epirubicina, gemcitabina, toptecan, BCG, alemtuzumab, doxorubicina liposomiale;
- in Sicilia: farmaci di fascia H (ATC L01).

Un richiamo finale sulle regole prescrittive e le problematiche d'uso in off-label introduce gli altri relatori a proposte di razionalizzazione.

Lucia Del Mastro, oncologa dell'Istituto dei Tumori di Genova, prende in esame l'uso del farmaco "targettizzato" Trastuzumab per un percorso di appropriatezza clinica ed economica. L'iperespressione sulle cellule di alcuni tumori dei recettori HER2 (prima fra tutti quello della mammella), aveva dato speranza di avere individuato un farmaco sicuro ed efficace. Alla prova clinica questa condizione non ha retto del tutto: la tossicità cutanea e cardiovascolare può peggiorare la qualità della vita dei pazienti con metastasi (prima indicazione di registrazione), senza garantire un apprezzabile prolungamento della sopravvivenza. Studi successivi per l'uso in adiuvante (tentativo di eradicare/ritardare la malattia

dopo intervento chirurgico) ha fornito maggiori speranze, tuttavia il trastuzumab può non risultare efficace o essere tossico in alcuni pazienti. La dott.ssa Del Mastro ha infine dimostrato, con un'elegante analisi economica, come sia possibile ottimizzare le risorse impiegando il farmaco solo nei pazienti positivi ai nuovi test (e che dunque risponderanno con alta probabilità al trattamento).

Il prof. M. Gobbi, della Clinica Ematologica dell'Università di Genova, ha ripreso il concetto dell'ottimizzazione delle risorse analizzando con attenzione tutti i passaggi organizzativi che concorrono alla riuscita dei trattamenti. In ematologia non basta disporre di buoni trattamenti, ma di un sistema che metta a disposizione sia gli esami di laboratorio necessari (a volte di estrema complessità, come nella biologia molecolare e la citodiagnostica), sia il coordinamento di servizi per il trattamento di complicanze (per es., malattie infettive).

Puntare sulla qualità è dunque la ricetta per ridurre inefficienza e scelta di terapie la cui applicazione indiscriminata può produrre effetti deleteri ai pazienti e alle casse delle istituzioni. Il prof. Gobbi ha anche ricordato il ruolo dei nuovi farmaci, che spesso hanno significativamente mutato la prognosi infausta di molte malattie ematologiche:

- rituximab (linfoma follicolare, linfoma non-Hodgkin a grandi cellule, LLC, mielopatie autoimmuni refrattarie);
- ibritumomab tiuxetano (LAM dell'anziano in ricaduta, LAM dell'anziano in prima linea, terapia di consolidamento della LAM-M3);
- imatinib (leucemia mieloide cronica, GIST, leucemia linfatica acuta, dermatofibrosarcoma protuberans, mastocitosi, disordini mieloproliferativi, sindrome ipereosinofila);
- dasatinib e nilotinib;
- bortezomid (Mieloma multiplo);
- talidomide, lenalidomide (Mieloma multiplo refrattario ricaduto, MDS); triossido di arsenico (AML-M3, MM, MDS).

La dott.ssa L. Tirimbelli, farmacista ben nota per il suo impegno in campo oncologico, ha completato le relazioni con il richiamo alla valorizzazione dei processi di integrazione professionale. Solo con la creazione di reti può essere ottenuta la condizione virtuosa di ottimizzazione delle risorse e la garanzia di una centralità del paziente. Il sanitario ha ripercorso le tappe che rendono possibile questa condizione in terapia oncologica: dall'aggiornamento dei prontuari terapeutici (regionali e locali), al rispetto delle indicazioni approvate e all'allestimento centralizzato delle terapie. Quest'ultima fase permette la standardizzazione, l'uso di modulistica specifica e/o l'informatizzazione, il monitoraggio delle reazioni avverse e il controllo degli errori. Anche le fasi ammi-

nistrative si esemplificano, con la generazione dei file F e il controllo dei rimborsi per patologia. La collaborazione del farmacista nel team oncologico favorisce anche l'applicazione del registro attraverso cui l'AIFA ha voluto fornire un ulteriore strumento di appropriatezza prescrittiva.

La disponibilità di terapie innovative ma molto costose in oncologia impone che l'applicazione di uno schema terapeutico sia il frutto di una selezione accurata dei

pazienti da trattare (diagnostica sofisticata, farmacocinetica individualizzata, farmacogenomica). La valutazione farmaco-economica e l'organizzazione dei processi, a evitare sprechi e inapproprietezze, ha visto i relatori oncologi e farmacisti portare il proprio contributo nel suggerire le modalità con le quali raggiungere questi risultati.

Angelo C. Palozzo

Nausea ed emesi in oncologia: dalla farmacologia al management del paziente

Moderatori: Franca Goffredo, Paolo Pronzato

Il simposio ha affrontato un aspetto importante associato alla chemioterapia: la prevenzione della nausea e del vomito. Prima dell'introduzione dei nuovi farmaci antagonisti dei recettori 5HT₃, il vomito ha rappresentato spesso un fattore limitante per la somministrazione e il proseguimento della terapia; il suo controllo assume, quindi, un importante significato in termini di miglioramento della qualità della vita dei pazienti oncologici e di una maggiore adesione alla compliance terapeutica.

Per quanto l'attenzione verso questi sintomi sia migliorata negli ultimi anni, la nausea e il vomito restano ancora fra quelli più temuti dai pazienti in trattamento oncologico. Le disponibilità terapeutiche per la prevenzione e il controllo della nausea e del vomito si sono arricchite di nuove molecole; i 5HT₃ antagonisti hanno rappresentato una pietra miliare e la loro introduzione in terapia ha sicuramente migliorato la qualità della vita delle persone in trattamento; numerose sono le linee-guida, molto attente e aggiornate quelle del Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC). E, tuttavia, la nausea e il vomito, per una serie di ragioni – in completa conoscenza e complessità dei meccanismi che concorrono alla loro insorgenza, scarsa applicazione delle linee-guida, disponibilità terapeutiche ancora deficitarie, soprattutto per quanto riguarda il vomito tardivo –, non sono ancora sufficientemente controllati.

La prima presentazione, della collega Marilena Romero, del Centro Studi SIFO, ha evidenziato appunto questo aspetto. Il Centro Studi si è fatto promotore di uno studio osservazionale condotto in circa una trentina di centri in Italia, lo studio "Epidemiologia dei trattamenti dell'emesi in oncologia (ETEO)". Lo studio aveva lo scopo di valutare quali protocolli di trattamento sono utilizzati in Italia per la prevenzione e il controllo della nausea e del vomito e quanto questi sintomi siano controllati. Questa ricerca, a cui hanno partecipato molti farmacisti e che ha valutato 662 pazienti, ha evidenziato co-

me ancora molti dei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico debbano sperimentare questi sintomi in ospedale, ma soprattutto a casa.

La maggior parte dei farmaci utilizzati per la prevenzione della nausea e del vomito appartengono alla classe degli antagonisti dei recettori della serotonina (5HT₃), tutti con caratteristiche simili in termini di efficacia ed effetti collaterali. Oggi si è aggiunto un altro 5HT₃ antagonista, il palonosetron che rispetto ai precedenti presenta una più lunga emivita e una maggiore affinità per i recettori, cosa che ha incoraggiato la conduzione di studi per la valutazione della sua efficacia in un'unica somministrazione, in grado di manifestare attività antiemetica a distanza di 5 giorni.

È stato questo il tema della relazione successiva, presentata dalla dott.ssa Maurizia Clerici, oncologa, che ha evidenziato i vantaggi della nuova molecola. La perplessità emersa fra i partecipanti riguardava il mancato confronto con quella che viene definita la "best therapy", poiché all'epoca dell'inizio della conduzione dello studio non erano ancora definite tali linee-guida.

Il collega Stefano Federici, a conclusione del simposio, ha focalizzato l'attenzione sui vantaggi che questo può rappresentare per il paziente anche in termini di compliance sottolineando comunque l'importanza della valutazione delle interazioni, sempre possibile impostando una terapia. Altro aspetto emerso dalla discussione è il possibile vantaggio economico, non trascurabile in questo periodo di incremento dei costi dei farmaci.

Certamente, l'utilizzo nella pratica clinica definirà meglio il profilo di efficacia e tollerabilità seppure già dimostrati, di questo farmaco, e il clinico si avvantaggerà di un'arma in più, pur se molto resta ancora da fare in quest'area terapeutica.

Franca Goffredo

Nuove evidenze di efficacia e sicurezza nei trattamenti anticoagulanti

Moderatori: Rossella Moscogiuri, Maria Grazia Franzosi

Introduzione

Il simposio aveva l'obiettivo di fornire ai partecipanti un'informazione aggiornata e il più possibile *evidence based* riguardo alle strategie terapeutiche con farmaci anticoagulanti. Ha incluso quattro presentazioni: "Update sulla profilassi tromboembolica in chirurgia ortopedica" (Franco Piovella, Responsabile dell'Ematologia del Policlinico S. Matteo di Pavia); "Tromboembolie venose: nuove opportunità terapeutiche" (Vincenzo Toschi, Responsabile Servizio di Medicina Trasfusionale e Centro Emostasi e Trombosi dell'Ospedale S. Carlo di Milano); "Nuove opportunità terapeutiche nelle Sindromi Coronariche Acute: Risultati degli studi OASIS-5 & OASIS-6"; "Valutazioni costo/efficacia nella profilassi tromboembolica" (Rossella Moscogiuri).

La direzione della ricerca in questo settore è verso farmaci che siano più maneggevoli della warfarina e che possano anche essere utilizzati come alternativa all'eparina e agli altri antitrombinici in uso. La non necessità di monitoraggio della coagulazione e la possibilità di utilizzo della via orale sono elementi di notevole rilevanza clinica. Sono in fase di sviluppo numerose molecole somministrabili per via orale, tra cui almeno due, dabigatran, un inibitore del fattore IIa, e rivaroxoban, un inibitore del fattore Xa, sono in fase III. Questi agenti sono stati inizialmente sviluppati per la prevenzione delle trombosi nella chirurgia ortopedica; attualmente sono anche oggetto di studi clinici per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale come alternative alla warfarina e nelle sindromi coronariche acute. Tuttavia, dopo la vicenda dello ximelagatran, ritirato dallo sviluppo a causa della tossicità epatica, nonostante si fosse dimostrato efficace quanto la warfarina, la cautela è aumentata e saranno necessarie evidenze cliniche sostanziali per immettere questi nuovi farmaci in commercio.

Tra i nuovi farmaci somministrabili per via parenterale, il fondaparinux, pentasaccaride di sintesi in grado di inibire in maniera selettiva il fattore Xa, ha un profilo ormai ben definito nelle diverse patologie che beneficiano della terapia anticoagulante. I risultati disponibili su questo farmaco sono stati oggetto specifico del Simposio.

Tromboembolismo venoso

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta ancora un'importante causa di mortalità e morbilità nei Paesi occidentali con un'incidenza nella popolazione generale di circa 2 milioni di casi/anno di trombosi venosa profonda (TVP) e di 600.000 di embolia polmonare (EP), di cui 200.000 fatali. Nella patogenesi del TEV un

ruolo importante è giocato dall'attivazione del fattore X della cascata coagulativa che rappresenta pertanto un bersaglio ideale per l'azione di nuovi e potenti farmaci antitrombotici, alcuni dei quali già di impiego clinico corrente. Tra essi il fondaparinux è di particolare interesse. Si tratta, infatti, di un pentasaccaride che, contrariamente alle eparine, tradizionalmente impiegate nella terapia del TEV, è di origine sintetica e quindi privo di potenziali contaminanti patogeni, presenta elevata uniformità nelle diverse preparazioni, e, soprattutto, possiede un profilo farmacocinetico particolarmente favorevole con un'emivita di circa 17 ore. Questo consente la somministrazione del farmaco una sola volta al dì, senza la necessità di monitoraggio dell'aPTT. Studi clinici randomizzati di fase II e III hanno dimostrato che il fondaparinux, impiegato alla dose di 5-10 mg/die, si è dimostrato almeno altrettanto efficace e sicuro rispetto all'eparina e, rispettivamente, all'eparina non-frazionata nel trattamento dei pazienti con TVP ed EP. Molecole di più recente impiego clinico, quali idraparinux, o farmaci ad azione diretta contro la trombina e, in particolare, il dabigatran, sono tuttora oggetto di valutazione in studi clinici controllati nei pazienti con TEV.

Sindromi coronariche acute

Per quanto riguarda le sindromi coronariche acute, sono stati pubblicati due studi clinici di grandi dimensioni: lo studio OASIS-5, condotto su più di 20.000 pazienti con sindromi coronariche senza soprasslivellamento del tratto ST (The OASIS-5 Investigators, *New Eng J Med*, 2006), e lo studio OASIS-6 condotto su più di 12.000 pazienti con infarto con soprasslivellamento dell'ST (The OASIS-6 Trial Group, *JAMA*, 2006).

Nell'OASIS-6 il fondaparinux è stato confrontato con eparina non frazionata o con la terapia usuale, somministrati entro 48 ore dall'inizio dei sintomi dell'attacco cardiaco e proseguiti per 8 giorni. Il numero di eventi di morte e di reinfarto a 30 giorni dall'infarto (end-point primario dello studio) è risultato significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattato con fondaparinux rispetto al gruppo trattato con la terapia oggi di routine in questi pazienti (9,7% rispetto a 11,2%, con una riduzione significativa del 14%). La riduzione è risultata significativa anche per la sola mortalità e anche a distanza di 3-6 mesi. I risultati migliori sono stati ottenuti nei pazienti trattati con la terapia medica per l'infarto, ovvero la trombolisi, ancora praticata in una grande percentuale di pazienti, mentre non sono risultate differenze nei pazienti sottoposti ad angioplastica. Il fondaparinux ha ridotto la mortalità e i reinfarti senza un aumento delle emorragie e degli ictus. Questo dato è congruente con il risultato dello studio OASIS-5, nel quale, a fronte di una pari effica-

cia nel ridurre il rischio di eventi ischemici, le emorragie maggiori erano ridotte del 50% nei pazienti che avevano ricevuto il fondaparinux rispetto a enoxaparina. I risultati degli studi OASIS-5 e OASIS-6 legittimano l'utilizzo del fondaparinux al posto dell'eparina non frazionata o a basso peso molecolare nelle sindromi coronariche acute.

Valutazioni costo/efficacia nella terapia anticoagulante

È concettualmente necessario far precedere l'approfondimento sugli aspetti riguardanti il rapporto costo/efficacia dei trattamenti anticoagulanti da considerazioni di carattere generale sullo scenario di economia sanitaria in cui le analisi si calano. La sanità si va sempre più caratterizzando come un sistema complesso in cui si rileva la limitatezza delle risorse a fronte di bisogni crescenti per l'invecchiamento della popolazione, il ricorso a nuove tecnologie, la consapevolezza dei pazienti. All'interno di queste variabili, particolare significato assume l'*assessment* tecnologico del valore delle nuove strategie terapeutiche, attraverso una metodologia d'analisi che sia in grado di far pervenire alla definizione del *value for money*, del valore aggiunto cioè di un nuovo farmaco/vaccino/device/procedura chirurgica che giustifichi un maggior in vestimento di risorse.

La premessa costituisce il presupposto cardine per comprendere il target delle valutazioni costo/efficacia, nello specifico, nella profilassi tromboembolica, tema del simposio in questione.

Come sottolineato dagli interventi precedenti, il focus della ricerca sulla malattia tromboembolica negli ultimi decenni è stato quello di ridurre il rischio di TVP che intrinsecamente implica il rischio di Embolia Polmonare, a seguito soprattutto di interventi di Chirurgia Ortopedica

Maggiore nell'ottica di salvaguardare non solo la salute del paziente, ma anche nella consapevolezza che il costo di gestione delle complicanze tromboemboliche è superiore al costo della tromboprofilassi. Il TEV comune, silente, potenzialmente fatale è una comune malattia vascolare molto debilitante e costosa, il cui rischio è molto diffuso nella popolazione sottoposta a interventi di Chirurgia Maggiore con un'incidenza molto alta in chirurgia ortopedica. Numerosi studi *cost-analysis* hanno definitivamente stabilito il valore, peraltro universalmente riconosciuto, della profilassi tromboembolica nel ridurre la mortalità operatoria e la morbilità. I risultati di numerose meta-analisi, effettuate in Europa e negli Stati Uniti, hanno sancito i vantaggi dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM) rispetto all'eparina non frazionata o alla warfarina in pazienti sottoposti ad artroplastica totale d'anca.

I risultati ottenuti in quattro trial clinici, randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, che in totale hanno arruolato più di 7000 pazienti sottoposti a Chirurgia Ortopedica Maggiore, hanno messo in evidenza come fondaparinux rispetto a enoxaparina, gold standard tra le EBPM, nella profilassi antitrombotica sia superiore in termini di efficacia nel ridurre gli eventi di TVP sia distali che prossimali; gli studi, inoltre, hanno stabilito l'equivalenza in termini di sicurezza nel ridurre gli eventi di sanguinamento maggiori e nel ridurre la mortalità per tutte le cause (Turpie, et al., Arch Intern Med, 2002). I dati della letteratura riguardanti il fondaparinux lo pongono, quindi, come valida alternativa alle EBPM. Un modello decisionale applicato nell'analisi di Gordois, et al., condotta negli USA e in UK ha condotto a risultati farmacoeconomici favorevoli che sarebbe giusto validare anche attraverso studi *ad hoc* condotti in Italia.

Maria Grazia Franzosi

Nuove opportunità di cura del tumore polmonare

Moderatore: Franco Rapisarda

Dopo l'introduzione da parte del moderatore, i lavori sono proseguiti con la relazione della dott.ssa M. Attilia Grassi dell'Istituto Nazionale di Ricerca sul Cancro di Genova sugli inibitori del recettore tirosin chinasi HER1/EGFR nel trattamento del NSCLC.

Il tumore del polmone rientra tra le patologie neoplastiche più gravi come è emerso dagli interventi. Infatti, ha un'incidenza globale di 1,3 milioni di casi/anno; mentre i morti globali sono 1,2 milioni/anno.

Nei primi decenni del secolo scorso, il cancro del polmone era una vera rarità. La prima resezione per cancro del polmone fu eseguita su un medico di 48 anni che sopravvisse 24 anni.

Attualmente il tumore del polmone è la neoplasia più frequente nell'uomo e la quinta nel sesso femminile e detiene, di gran lunga, il triste record della mortalità.

La classificazione istologica del tumore del polmone è: NSCLC (80%), SCLC (19%), altri istotipi (1%).

La chemioterapia convenzionale, pur rimanendo il trattamento cardine del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC), è associata a benefici clinici ancora troppo limitati a fronte di una tossicità spesso elevata e, in alcuni casi, perfino a un impatto negativo sulla sopravvivenza dei pazienti.

Secondo le linee-guida ASCO è raccomandabile un regime di combinazione contenente composti del platino.

I regimi non a base di platino possono essere usati in alternativa a quelli contenenti platino.

È raccomandabile una chemioterapia di prima linea basata sulla combinazione tra due farmaci.

Di qui l'interesse per il farmaco biologico "erlonitib".

La tirosin-chinasi interviene in diversi meccanismi d'azione; traduce il segnale nei fattori di crescita, nella divisione cellulare, nella migrazione, nella sintesi proteica, nella apoptosi. In particolare, erlotinib è un inibitore di HER1/EGFR.

La famiglia *HER* è costituita da 4 recettori (HER1, HER2, HER3, HER4) human epidermal growth factor receptor. Si tratta di oncoproteina transmembrana appartenente alla famiglia dei recettori per fattori di crescita della tirosin-chinasi.

Sono degli importanti mediatori della crescita cellulare, della differenziazione, dell'angiogenesi e della sopravvivenza. Nello specifico, si ha che il ligando reagisce con il HER1 RECETTORE EPIDERMICO UMANO o EGFR, che si trova parte all'esterno della membrana cellulare neoplastica e parte all'interno della stessa cellula; da questa reazione ligando-recettore si ha l'attivazione della tirosin-chinasi all'interno della cellula, che porta, attraverso la moltiplicazione cellulare, alla crescita tumorale. Erlotinib, bloccando la tirosin-chinasi, fa sì che il ligando reagendo con il recettore non fa passare il segnale e, quindi, si blocca la crescita tumorale.

L'indicazione terapeutica approvata di erlotinib è il trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo il fallimento di almeno una precedente chemioterapia.

Nella relazione del dott. Francesco Grossi dell'Istituto Nazionale di Ricerca sul Cancro di Genova è stato sottolineato che nella prescrizione di erlotinib devono essere presi in considerazione i fattori associati a un au-

mento della sopravvivenza. Mentre non si sono dimostrati vantaggi in termini di sopravvivenza o altri effetti clinicamente rilevanti in pazienti con tumori EGFR-negativi.

L'approvazione del farmaco si è basata essenzialmente sui risultati di uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo effettuato su 731 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo il fallimento di almeno un regime chemioterapeutico. Tale studio ha rivelato che il beneficio di erlotinib consiste nella sua efficacia clinica rispetto al placebo, in termini di sopravvivenza globale, tasso di risposta obiettivo e sopravvivenza libera da progressione quando usato come agente singolo per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo il fallimento di almeno una precedente chemioterapia.

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia presentati, il rapporto rischio/beneficio di erlotinib è decisamente favorevole per l'indicazione approvata. Dalle osservazioni è emerso come le nuove terapie biologiche, se da un lato si preannunciano come "rivoluzionarie", con enormi risvolti positivi sui pazienti in termini di sopravvivenza e miglioramento della qualità della vita, dall'altro, per via degli alti costi di queste nuove terapie, dall'altro suscitano molte resistenze all'utilizzo perché le risorse economiche disponibili non sono sufficienti. Da ciò anche alcune considerazioni di natura etica.

Franco Rapisarda

Novità e prospettive in farmacia oncologica

Moderatori: Franca Goffredo, Enrico Tendi

La sessione è stata dedicata alle "Novità e prospettive in farmacia oncologica". L'obiettivo del simposio era quello di aggiornare i farmacisti coinvolti in oncologia sulle novità in ambito di sicurezza.

Il simposio è iniziato con la bella lettura magistrale, nell'invidiabile italiano di Robert Mader, di Vienna, co-autore del testo sullo stravasamento, elaborato dall'esperienza e dagli studi di un gruppo di farmacisti e non, per dare delle risposte a questo non trascurabile aspetto della somministrazione dei farmaci oncologici. Mader ci ha aggiornato sui nuovi farmaci, sulla necessità di non abbassare la guardia su quello che rappresenta ancora un problema per l'utilizzo dei farmaci oncologici.

La sicurezza della manipolazione dei farmaci chemioterapici antitumorali per gli operatori sanitari ha rappresentato per molti una delle spinte motrici per la centralizzazione in Farmacia Ospedaliera. Gli approcci iniziali su questa tematica sono stati per anni improntati sulla

problematica della sicurezza dei farmaci antitumorali. Oggi, con la pubblicazione dell'Hazardous Alert del National Institute for Occupational and Safety Health (NIOSH), l'attenzione, e quindi la prevenzione, si è estesa a tutti i farmaci cosiddetti "pericolosi" con i quali il personale sanitario può venire a contatto per ragioni lavorative.

È stata questa una delle relazioni del simposio, puntualmente ed efficacemente presentata dalla collega Mara Garzone che ha illustrato e sintetizzato il documento.

Anche le società scientifiche si sono organizzate definendo standard che comprendono sia la sicurezza che la qualità. Oltre alla SIFO, anche l'International Society of Oncology Pharmacy Practice (ISOPP) ha lavorato per l'elaborazione dei propri standard attraverso l'impegnativa collaborazione di molti colleghi in rappresentanza dei loro Paesi, allo scopo di definire un documento di grande livello (vi hanno partecipato persone come Tom Connor - USA -, Johan Vanderbrouke - Belgio -, Rob-

bie McLaughlin – Australia –, che hanno tra l'altro coordinato i lavori). Il lavoro è risultato molto impegnativo anche per le difficoltà facilmente immaginabili per una società internazionale, che si deve confrontare con abitudini, normative molto diverse. Sono stati raccolti tutti i documenti elaborati dai vari Paesi in tema di standard e di linee-guida (sono stati inviati entrambi i documenti elaborati da SIFO). Ne è uscito un documento, seppure non definitivo, molto ampio, preciso e di riferimento per molti di noi, che è imprescindibile non conoscere per chi è coinvolto in farmacia oncologica. La loro applicabilità nelle nostre realtà e quindi la loro praticità è stata presentata dalla collega Emanuela Omodeo Salè, dell'Istituto Europeo di Oncologia.

Molto attesa nel simposio era sicuramente la novità dell'automazione, da tempo perseguita, ma le cui problematiche erano di difficile superamento per la peculiarità dell'oncologia e dei farmaci oncologici, per i quali non è così automatica l'estensione dei principi che regolano per esempio la nutrizione parenterale. L'esperienza di Bolzano, con la robotica, fornisce una risposta ade-

guata ed entusiasmante a chi da tempo deve affrontare problematiche come la sicurezza per gli operatori e per il paziente, binomio inscindibile soprattutto per i "vecchi farmaci", ma anche di prevenzione del rischio, di cui molto si discute. Alicia Tavella, delle farmacia di Bolzano, in rappresentanza del gruppo di lavoro, ha illustrato la loro esperienza, che speriamo possa estendersi anche in altre realtà, dando un supporto molto importante alle farmacie.

L'ultima relazione, infine, ci è stata presentata dalla dott.ssa Mariangela Spagnoli, dell'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) – Dipartimento Igiene del Lavoro – che ha esposto, nell'ambito sempre di sicurezza nell'utilizzo dei farmaci oncologici, l'interessante progetto sull'informazione ai pazienti, non sempre affrontato.

Il simposio ha rappresentato un momento importante di confronto, sui temi oncologici e di integrazione rispetto alle tematiche affrontate nel Congresso.

Franca Goffredo

Gestione integrata e monitoraggio dei farmaci oncologici

Moderatori: Angelo C. Palozzo, Roberto Labianca

Per comprendere le ragioni per cui i nuovi farmaci oncologici seguono processi così rapidi di registrazione, il moderatore richiama le tappe della sperimentazione clinica in oncologia: dalla fase I nella quale si passa dai dati di laboratorio con le specifiche attività di istotipo tumorale alla valutazione della dose efficace/non tossica al passaggio alla fase II che prevede l'impiego in piccoli gruppi di pazienti ed è spesso caratterizzata da un utilizzo in pazienti con malattia in fase avanzata, non suscettibili di altre opzioni terapeutiche. Dimostrati vantaggi terapeutici favoriscono la registrazione già in questa fase sperimentale e solo in seguito sono ideati studi randomizzati di fase III (pazienti con malattia avanzata, vs trattamento di seconda linea convenzionale, in seguito di prima linea e in adiuvante) in una sorta di "risalita della corrente", contro la terapia convenzionale. Raggiungere buoni standard di appropriatezza d'uso nelle prime fasi non è facile e gli organismi regolatori (in particolare l'AIFA) hanno bisogno di strumenti di analisi e controllo rapidi ed efficienti. Attraverso la collaborazione con il CINECA si è utilizzato per la prima volta uno strumento informatico in grado di raccogliere le informazioni necessarie. Il registro informatizzato, la cui compilazione costituisce un obbligo sancito dalle determinazioni dell'AIFA, non è ancora una realtà diffusa e numerosi sono i problemi per gli utilizzatori. Due società scientifiche, la SIFO e l'AIOM, hanno raccolto la sfida dell'AIFA e stanno coinvolgendo i propri iscritti nella compilazione analitica dei medicinali fino a ora inseriti nel registro:

- oxaliplatino (Eloxatin[®]) Ca colon-retto adiuvante;
 - bevacizumab (Avastin[®]) Ca colon-retto M+ 1^a linea;
 - cetuximab (Erbix[®]) Ca colon-retto M+ 2^a linea;
 - trastuzumab (Herceptin[®]) Ca mammella adiuvante;
 - fulvestrant (Faslodex[®]) Ca mammella estrogeno+ avanzato (FT);
 - erlotinib (Tarceva[®]) Ca polmone (NSCLC) avanzato o M+ (FT);
 - temoporfin (Foscan[®]) Ca capo-collo cell squamose avanzato (FT);
 - carmustina (Gliadel[®]) Glioma maligno (FT);
 - ibritumomab tioxelano (Zevalin[®]) Linfoma NH CD20+ (FT ritux);
 - palifermin (Kepivance[®]) gravi mucositi;
 - aprepitant (Emend[®]) terapia antiemetica da cisplatino.
- Le difficoltà incontrate, che il dott. De Nigro dell'AI-FA ha mostrato di avere ben presenti, per il ruolo di osservatore centrale, si possono di seguito riassumere:
- scarsa attenzione dei medici e farmacisti nella realizzazione della prima fase del progetto; in effetti la stessa AIFA non ha voluto "forzare la mano" con i sanitari, operando attraverso le società scientifiche;
 - l'impegno dei sanitari all'immissione dei dati non garantisce ancora un idoneo sistema di recupero dei dati a livello locale ("ritorno dell'informazione"); De Nigro ha assicurato che ci sono accordi dell'AIFA con il CINECA per lo scambio di informazioni (*query*), così come sono previsti collegamenti con diffusi sistemi di raccolta dei dati (per es., cartelle cliniche informatizzate);

– alcuni farmaci sono usati in off-label: come evitare di perdere le relative informazioni, in un sistema “guidato”? A questa domanda l’AIFA non può che ribadire che un uso fuori indicazione non permette un utilizzo a carico del SSN. Il ruolo di un sistema guidato è anche quello di educare gli operatori ad accettare quanto previsto dagli organismi regolatori.

In fase di discussione si è anche messo in evidenza che i vincoli regolatori più spesso sono rispettati quando esistono vantaggi o controlli economici. Per esempio, l’immissione delle schede è quasi completo nella Regione Lombardia dove vige un sistema di rimborso in file F dei farmaci del registro alle aziende ospedaliere. Queste ultime sono controllate dalle aziende sanitarie del territorio che contestano il mancato rispetto delle determinazioni. Un altro esempio in tal senso è costituito dal meccanismo degli sconti applicati dall’industria farmaceutica per alcuni farmaci (erlotinib e, in passato, il trastuzumab) a cui si poteva avere accesso solo dopo registrazione di ciascun paziente.

La dott.ssa M. De Rosa ha simulato l’immissione delle schede e mostrato i passaggi di registrazione che prevedono, in sintesi:

- la registrazione della farmacia di riferimento;
- la registrazione di almeno un referente per reparto;
- l’immissione dei dati anagrafici e clinici del singolo paziente;
- il follow-up relativo alla sicurezza e tossicità;
- la fine del trattamento.

Alla fine di ogni passaggio/paziente, la farmacia inserisce i dati di spedizione del farmaco, chiudendo così la casistica d’uso.

La dott.ssa M. De Rosa ha, infine, mostrato la distribuzione regionale dei dati di inserimento delle schede, che sono in prevalenza concentrati al Nord (88%), rele-

gando il restante 12% al Centro e al Sud. Anche nel Nord, tuttavia, il 70% delle schede risultavano immesse dalla Lombardia, confermando quanto già esposto da De Nigro.

Quale lettura hanno fatto gli oncologi del problema relativo ai nuovi farmaci? Il prof. A. Sobrero ha distinto tra farmaci che hanno “mantenuto le promesse”, fra i quali ha annoverato l’imatinib (e derivati) e il trastuzumab in adiuvante. La necessità di approfondire il ruolo del bevacizumab e del cetuximab nel ca del colon-retto metastatico deriva dal costo elevato, che non sempre risulta giustificato per il numero limitato di *responders*.

In sede di discussione con il dott. R. Labianca, sono stati ribaditi concetti già emersi nel minisimposio del giorno precedente: la necessità di identificare i pazienti geneticamente predisposti a una risposta al trattamento. I clinici hanno inoltre “difeso” il ruolo dell’off-label quando ci sono studi ben documentati a supporto, in un uso mirato a pazienti che ne possono trarre obiettivi vantaggi. La distinzione fra un uso “sano” e un uso non dimostrato di nuovi trattamenti ha suscitato discussione perché la discriminante in questi casi è data dai già citati vincoli normativi e solo una condivisione degli obiettivi terapeutici fra sanitari, nell’interesse ultimo del paziente, può permettere di superare il problema economico.

Roberto Labianca ha raccolto gli interventi della numerosa platea (molti erano gli astanti in piedi), fino al limite del tempo disponibile, a dimostrazione dell’estremo interesse suscitato dall’argomento. A molti non è sfuggita la presenza della dott.ssa G. Scroccaro e di altri membri del consiglio direttivo della SIFO a testimonianza dell’impegno che la Società pone sull’argomento del registro.

Angelo C. Palozzo