

“Schemi terapeutici in onco-ematologia pediatrica: prescrizione, allestimento e somministrazione”.
4° Corso Regionale per farmacisti, tecnici e infermieri dell’area oncologica. Bologna, 2 ottobre 2014

Oncoematologia pediatrica: l’esperienza della centralizzazione delle terapie antiblastiche nella Farmacia oncologica di AOU di Modena – un anno di attività



Eleonora RIPA, Gregorio MEDICI, Silvia MASCHI, Benedetta PETOCCHI, Cavana MARA

Direzione Assistenza Farmaceutica

Inizio attività ed esperienza maturata

Anno inizio: agosto 2011



**Dati di attività
(allestimenti)**

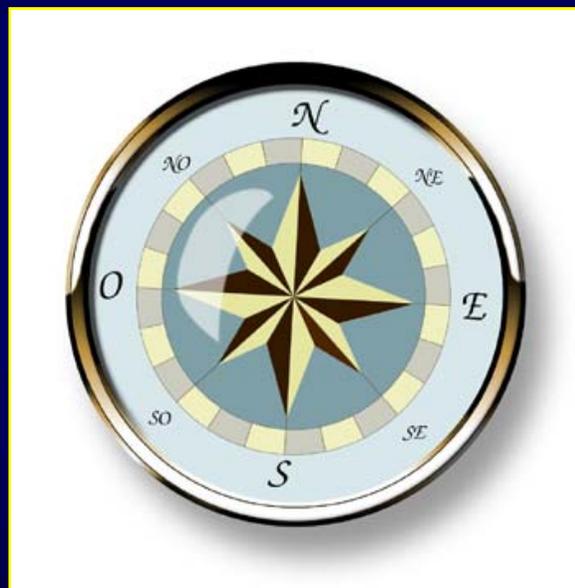
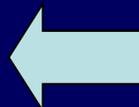
2011: 387

2012: 562

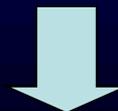
2013: 646

2014: 612

(dato aggiornato al
30.09.14)



**Accordi
DS/medici/Farmacia**



**Informatizzazione
(Com-Net)**

Aspetti valutati in fase iniziale

Tipologia di tumore (indicazione d'uso)

QUADRO EPIDEMIOLOGICO NAZIONALE

Stime dell'incidenza, della prevalenza e della mortalità dei tumori negli adulti

	Nuovi Casi		Decessi		Prevalenza	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	Donne
Tutti i tumori	132.141	122.052	73.355	50.925	806.103	1.034.820
Stomaco	7.823	4.800	4.793	2.723	35.270	24.091
Colon-retto	28.233	19.379	9.241	6.390	163.067	132.390
Polmoni	25.147	6.955	20.599	5.612	61.075	15.055
Prostata (*)	36.485	-	6.306	-	147.172	-
Mammella	-	37.952	-	7.788	-	450.343

(*): Per il tumore della Prostata le stime si riferiscono al 2005

Tumori dell'infanzia

0 ÷ 2 anni prevalgono neuroblastoma, nefroblastoma e retinoblastoma,

3 ÷ 5 anni: leucemie acute e sarcomi delle parti molli,

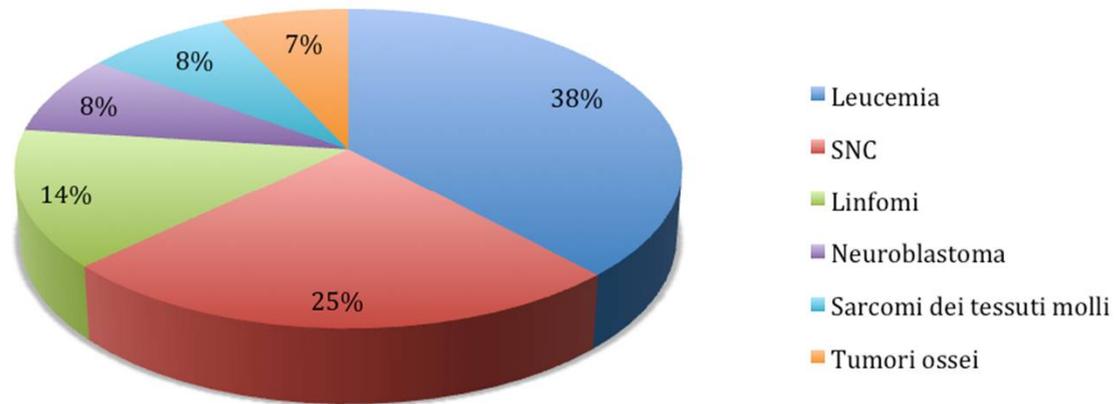
5 ÷ 9 anni: tumori del SNC e linfomi maligni,

10 ÷ 15 anni: linfoma di Hodgkin, tumori dell'osso, sarcomi delle parti molli, che si presentano inoltre per tutta l'adolescenza e nel giovane adulto

Ministero della Salute

<http://www.salute.gov.it>

Percentuali dei tumori pediatrici più frequenti



Aspetti valutati in fase iniziale

∅ Dosaggi



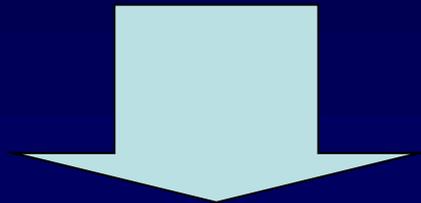
La farmacocinetica (ADME) può variare in funzione dell'età:

ci sono differenze nella composizione corporea, nella diversa capacità metabolica e di escrezione dei farmaci da parte dei bambini.

Aspetti valutati in fase iniziale

Ø Tipologia di tumore

Ø Dosaggi



SCHEMI TERAPEUTICI diversi bambino vs adulto

17/09/2014	Tumori solidi	mFOLFOX 6 {501157} AOU	17/09/2014	Tutte	11:30 - 14:30
17/09/2014	Tumori solidi	TRASTUZUMAB 6 mg/kg {500310} AOU	17/09/2014	Tutte	13:00 - 16:00
17/09/2014	Tumori solidi	GEMCITABINA 1000 2 settimane {500303} AOU	17/09/2014	Tutte	11:00 - 12:00
17/09/2014	Tumori solidi	TRASTUZUMAB 6 mg/kg {500310} AOU	17/09/2014	Tutte	11:30 - 14:30
17/09/2014	Leucemia acuta dell'anziano	AZACITIDINA (VIDAZA) {500928} AOU	15/09/2014	Tutte	07:00 - 07:30
17/09/2014	Tumori solidi	CABAZITAXEL 25 {501005} AOU	17/09/2014	Tutte	08:00 - 09:30
17/09/2014	Tumori solidi	PACLITAXEL 80 settimanale {500088} AOU	03/09/2014	Tutte	10:30 - 11:30
17/09/2014	Tumori solidi	GEMOX {500571} AOU	10/09/2014	Tutte	11:30 - 14:30
17/09/2014	Tumori solidi	TRASTUZUMAB 6 mg/kg {500310} AOU	17/09/2014	Tutte	08:45 - 09:00
17/09/2014	Oncematologia Pediatrica	PED TEMIRI 2° linea T.cerebrali {501256} AOU	15/09/2014	Tutte	
17/09/2014	Terapie di supporto	ZOLEDRONATO 4 mg (ZOMETA) {500803} AOU	17/09/2014	Tutte	07:30 - 08:30
17/09/2014	Terapie di supporto	ZOLEDRONATO 4 mg (ZOMETA) {500803} AOU	17/09/2014	Tutte	08:30 - 09:30
17/09/2014	Tumori solidi	CISPLATINO 80 / ETOPOSIDE 100 {500360} AOU	15/09/2014	Tutte	08:00 - 11:00
17/09/2014	Tumori solidi	TRASTUZUMAB 6 mg/kg {500310} AOU	17/09/2014	Tutte	11:30 - 12:30
17/09/2014	Linfoma non Hodgkin	RITUXIMAB {501263} AOU	17/09/2014	Tutte	08:30 - 14:30
17/09/2014	Tumori solidi	GEMCITABINA 1000 2 settimane {500303} AOU	17/09/2014	Tutte	08:30 - 08:45
17/09/2014	Tumori solidi	FOLFIRI modificato {500846} AOU	17/09/2014	Tutte	11:30 - 14:30
17/09/2014	Linfoma non Hodgkin	CHOP {501089} AOU	17/09/2014	Tutte	09:00 - 09:30
17/09/2014	Leucemia linfatica cronica	FC {500384} AOU	16/09/2014	Tutte	08:30 - 09:30

∅ Off-label

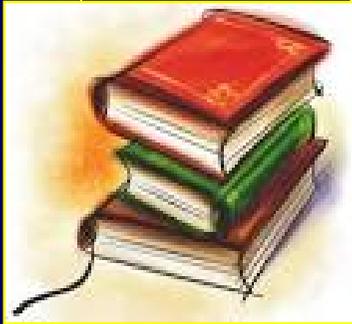


La maggioranza dei farmaci in commercio, nuovi e datati, non sono registrati per l'uso in età pediatrica (unlicensed)

Uso di un farmaco **al di fuori di quanto riportato nella sua “licenza di uso”**, in particolare in riferimento a:

- ù età
- ù indicazione
- ù dosaggio (*dose/frequenza*)
- ù via di somministrazione
- ù formulazione

Nelle cure primarie, le percentuali dell'utilizzo *off-label* dei farmaci in pediatria varia dal 20 al 30%, mentre in neonatologia o nelle cure intensive le percentuali sono 3 volte maggiori.



Per l'oncologia pediatrica i dati attualmente disponibili sono scarsi, spesso limitati a case report che riferiscono essenzialmente casi di tossicità da farmaci.

Pediatrics 2014; 133: 563-7.

Br J Clin Pharmacol 2011; 72:474-81.

**FARMACISTI di
DIPARTIMENTO**

ONCOLOGIA

&

MATERNO
INFANTILE

ONCOLOGIA



FARMACO

**VIGILANZA
(Progetto AIFA)**

**LABORATORIO
FARMACI
ANTIBLASTICI**

Occasione

Collaborazione
farmacista Master in
Farmacologia
Oncologica a Milano

Obiettivo dello studio



Valutazione dell'incidenza **dell'uso off-label per indicazione e dosaggio** (appropriatezza prescrittiva – sicurezza d'uso) in ambito oncoematologico pediatrico partendo dall'analisi dei schemi terapeutici validati nel periodo **Gennaio-Dicembre 2013**.

Materiali e metodi

Û Presso il Lab. Prep. Farmaci Antiblastici AOU Policlinico di Modena è stato condotto uno **studio osservazionale retrospettivo** in cui sono stati valutati, per il periodo Gennaio-Dicembre 2013, gli schemi informatizzati di **terapie infusionali di antiblastici** dei pazienti in carico al reparto di Pediatria ad indirizzo Oncoematologico, in regime di DH e degenza (Criteri di esclusione: terapie ancillari, terapie alla dimissione).

Û Dall'estrapolazione, attraverso il sistema informatico COM-NET, sono stati ricavati **il numero di pazienti in carico al reparto di Pediatria ad indirizzo oncoematologico, la data di nascita, il tipo di neoplasie riscontrate (diagnosi), i principi attivi in uso, i dosaggi terapeutici e il periodo di trattamento.**

Û L'analisi delle indicazioni d'uso pediatrico e le relative posologie dei vari principi attivi è stata condotta consultando il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ogni farmaco (**Farmadati**), analizzando le indicazioni terapeutiche in **Legge 648/96 e estensioni**, e avvalendosi del supporto del **BNF for children** e del **WHO Model Formulary for children**.



Risultati I

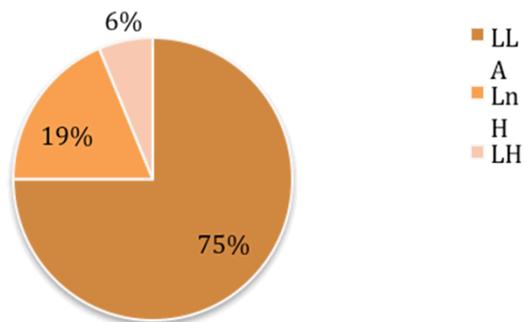
26 sono stati i pazienti ricoverati in regime di Day Hospital o in degenza nel periodo da Gennaio a Dicembre 2013. Il **73%** (19/26) ha avuto insorgenza di malattia ad un'età compresa tra 0 e 10 anni; il restante **27%** (7/26) a un'età compresa tra gli 11 e i 20 anni.

Il **61%** (n=16) è affetto da neoplasie ematologiche ed il restante **39%** (n=10) da neoplasie solide.

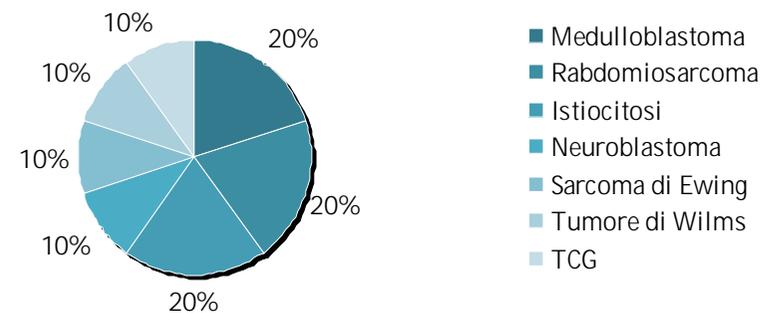
In particolare il **75%** dei pazienti con **neoplasie ematologiche** è affetto da Leucemia Linfoblastica Acuta (n=12), il **18,7%** (n=3) da Linfoma non Hodgkin ed il restante **6,3%** (n=1) da Linfoma di Hodgkin.

Per quanto riguarda le **neoplasie solide** il **20%** è affetto da Medulloblastoma metastatico (n=2), **20%** da Rabbdomiosarcoma (n=2), **20%** da Istiocitosi a Cellule di Langherans (n=2), **10%** da Neuroblastoma (n=1), **10%** da Sarcoma di Ewing (n=1), **10%** da Tumore di Wilms (n=1), **10%** da Tumore a cellule germinali (n=1).

% Neoplasie Ematologiche



% Neoplasie Solide



Risultati II

Ü Sono stati 40 gli schemi terapeutici oggetto di analisi, che sono stati suddivisi per patologia.

Neoplasia	Nome schema COM.net	Composizione e posologia schema COM.net
LLA	PED MTX I.T	Metotressato 12mg i.t
	PED LLA 2009 BLOCCO HR3	<u>Giorno 1</u> : Citarabina 2g/m ² (2 infusioni) <u>Giorno 2</u> : Citarabina 2g/m ² (2 infusioni) <u>Giorno 3</u> : Etoposide 100mg/m ² <u>Giorni 4 e 5</u> : Etoposide 100mg/m ² (2 infusioni) <u>Giorno 6</u> : Asparaginasi 2500 U.I
	PED LLA 2009 VCR - ADR	Vincristina 1,5 mg BOLO Doxorubicina 30 mg/m ²
	PED PEG-ASP	Asparaginasi Pegilata 2500 U.I
	PED LLA 2009 EDX 500	Ciclofosfamide 500 mg/m ²
	PED LLA ARA-C	<u>Giorni 1 2 3 e 4</u> : Citarabina 75 mg/m ²
	PED LLA 2009 CPM 1G	Ciclofosfamide 1g/m ²
	PED LLA 2009 DNM - VCR	<u>Giorno 1</u> : Vincristina 1,5 mg BOLO, Ciclofosfamide 1200 mg/m ² , Daunorubicina 40mg/m ² <u>Giorno 2</u> : Daunorubicina 40 mg/m ²
	PED LLA 2009 HDMTX 5G	Metotressato 5g/m ² in 2 infusioni
	SARCOMA DIEWING	PED EWING ISG/SSG III VAdmC
PED EWING ISG/SSG III VCR		Vincristina 1,5 mg BOLO
PED EWING ISG/SSG III VIfoACT		Giorno 1: Vincristina 1,5 mg BOLO + Actinomomicina D 1,5 mg/m ² BOLO + Ifosfamide 3g/m ² Giorni 2 e 3: Ifosfamide 3 g/m ²
PED EWING ISG/SSG III VIfoACT		Giorni 1 2 e 3: Etoposide 200 mg/m ² + Ifosfamide 3g/m ²
MEDULLOBLASTOMA	PED INT MEDULLOBLASTOMA VP16	Etoposide 400 mg/m ² in 5 infusioni

Risultati III

Ü I principi attivi analizzati appartengono tutti alla classe terapeutica L (secondo classificazione ATC).

Ü In particolare, dei 16 principi attivi estrapolati dagli schemi terapeutici:
il 25% appartiene alla classe degli alcaloidi derivati da piante ed altri prodotti naturali (Vincristina, Vindesina, Vinblastina, Etoposide);

il 25% agli antibiotici citotossici (Dactinomicina, Doxorubicina, Daunoblastina, Bleomicina);

il 18,75% agli agenti alchilanti (Ciclofosfamide, Ifosfamide, Dacarbazina);

il 12,5% agli antimetaboliti (Metotrexato, Citarabina);

il 12,5% ai composti del platino (Cisplatino, Carboplatino);

ed infine il 6,25% rappresentato da altri antineoplastici, in particolare l' Asparaginasasi Pegilata.

Risultati IV

Per quanto riguarda le **indicazioni d'uso**, i principi attivi utilizzati che hanno indicazione per l'età pediatrica in RCP sono il 50% (n=8).

I principi attivi non autorizzati ma con estensione d'uso in L.648 sono il 44% (n=7) e il 6% (n=1 dacarbazina) non ha indicazione in RCP, non è supportato da L.648 ma presente in BNF e WHO.

P.attivo	Indicazione d'uso (RCP)	Estensione in L.648	BNF	WHO
Ciclofosfamide	Solo adulti	Si	No	Si
Ifosfamide	Solo adulti	Si	No	No
Dacarbazina	Solo adulti	No	Si	Si
Metotressato	Indicazione pediatrica	Si	Si	Si
Citarabina	Indicazione pediatrica	Si	Si	Si
Vinblastina	Indicazione pediatrica	No	Si	Si
Vincristina	Indicazione pediatrica	Si	Si	Si
Vindesina	Indicazione pediatrica	Si	No	No
Etoposide	Solo adulti	Si	Si	Si
Dactinomicina	Indicazione pediatrica	Si	Si	Si
Doxorubicina	Solo adulti	Si	No	No
Daunorubicina	Solo adulti	Si	Si	Si
Bleomicina	Solo adulti	Si	Si	Si
Cisplatino	Indicazione pediatrica	Si	Si	No
Carboplatino	Solo adulti	Si	Si	Si
Asparaginasi Pegilata	Indicazione pediatrica	Si	Si	Si



Risultati V

Il 31% (5/16: ifosfamide, dacarbazina, vincristina, etoposide, doxorubicina) dei principi attivi utilizzati negli schemi terapeutici COM-net è stato prescritto con almeno un'indicazione d'uso non presente in RCP e L.648; in particolare per 2/5 principi attivi (ifosfamide, vincristina) non sono presenti ulteriori supporti di letteratura nel BNF e WHO.

Classe terap.	Principio attivo	Indicazione d'uso nello schema terapeutico	RCP- indicazione d'uso	L. 648 e estensioni	BNF	WHO
AGENTI ALCHILANTI	Ifosfamide	Sarcoma di Ewing, Tumore di Wilms, Linf. di Burkitt, Rbdomiosarcoma	Solo adulti	Tumore di Wilms, S. di Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, neuroblastoma	no	no
	Dacarbazina	Linfoma di Hodgkin	Solo adulti	no	Linfoma di Hodgkin, tumori ped solidi	Linfoma di Hodgkin, tumori ped solidi

Risultati V

Classe terap.	Principio attivo	Indicazione d'uso nello schema terapeutico	RCP-indicazione d'uso	L. 648 e estensioni	BNF	WHO
ALCALOIDI DERIVATI DALLE PIANTE	Vincristina	LLA, LLA recidivata, S. di Ewing, neuroblastoma, medulloblastoma , Linfoma di Burkitt, Linfoma T, rabdomyosarcoma	LLA, linfomi, tumore di Willms, neuroblastoma	S. di Ewing, istiocitosi a cellule di Langherans	Leucemia acute, linfomi e tumori solidi	Leucemia acute, linfomi e tumori solidi
	Etoposide	LLA e recidiva , S. di Ewing, medulloblastoma, LnH , neuroblastoma, Tumore di Wilms, Tumore a cellule germinali	Solo adulti	Tumore di Wilms, neuroblastoma stadio 3 e 4. Sarcoma dei tessuti molli alla ricaduta, S. di Ewing, RMS alla ricaduta, osteosarcoma, gliomi ad alto e basso grado, ependimomi, PNET cerebrali, retinoblastoma localmente avanzato o metastatico, istioctosi a cellule di Langherans	Tumori pediatrici, Tumore di Wilms a prognosi sfavorevole e metastatico, neuroblastoma a stadio 3 e 4. Sarcomi di tessuti molli alla ricaduta, S. di Ewing, RMS alla ricaduta, osteosarcoma, gliomi ad alto e basso grado, ependimomi, PNET cerebrali, retinoblastoma localmente avanzato o metastatico, istioctosi a cellule di Langherans	Neuroblastoma stadio 4, tumori germinali, RMS, tumori tessuti molli, PNET, linfoma di Hodgkin recidivato, LnH, LLA, LMA, S. di Ewing

Risultati V

Classe terap.	Principio attivo	Indicazione d'uso nello schema terapeutico	RCP-indicazione d'uso	L. 648 e estensioni	BNF	WHO
ANTIBIOTICI CITOTOSSICI e SOST. CORRELATE	Doxorubicina	LLA, Sarcoma di Ewing, Linfoma di Burkitt, Linfoma T, Tumore di Wilms, Linfoma di Hodgkin	Solo adulti	Sarcoma di Ewing, rabdomiosarcoma, epatoblastoma	Sarcoma di Ewing, Sarcoma osteogenico, tumore di Wilms, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, retinoblastoma, LLA, LH, LNH	Sarcoma di Ewing, Sarcoma osteogenico, tumore di Wilms, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, retinoblastoma, LLA, LH, LNH

Risultati VI

Per quanto riguarda i **dosaggi**, l'analisi è stata condotta sugli 8 principi attivi autorizzati in RCP in età pediatrica (Metotrexato, Citarabina, Vincristina Vinblastina, Vindesina, Dactinomicina, Cisplatino, Asparaginasi Pegilata).

In particolare il **100%** dei principi attivi nei protocolli terapeutici COM-net è stato prescritto in accordo con il dosaggio previsto da RCP.

Commenti

Per quanto riguarda le indicazioni d'uso, **tutti i principi attivi oggetto di analisi risultano essere in label** rispetto alla consultazione delle fonti. Un unico principio attivo (Dacarbazina) ha dati a supporto delle evidenze cliniche in BNF e WHO ma non ha estensione in L.648.

Pertanto il lavoro che in questi anni è stato condotto dal gruppo di Lavoro Pediatrico AIFA ha portato ad un netto allineamento delle indicazioni d'uso autorizzate rispetto alla pratica clinica.

Tuttavia, il 31% dei principi attivi è stato prescritto per almeno un'indicazione off-label rispetto a RCP e Legge 648/estensioni (ma solo per 2 principi attivi/16 non ci sono dati nel BNF e WHO) vs 43% studio olandese vs 26% studio inglese.

Per quanto riguarda i dosaggi, non essendoci riferimenti in L.648, per i farmaci non autorizzati da RCP il dosaggio prescritto non può essere confrontato; quindi questa sezione merita un particolare approfondimento, soprattutto se si considerano gli aspetti di farmacovigilanza (sovradosaggio, sottodosaggio).

La prescrizione dei principi attivi con autorizzazione pediatrica, per quanto riguarda il dosaggio, è stata condotta in label.

Conclusioni

I farmaci antitumorali sono FALA (alto rischio/livello di attenzione).

La centralizzazione degli allestimenti delle terapie antitumorali presso il Lab. Prep. Farmaci Antiblastici rende più sicuri i percorsi assistenziali che necessitano di una collaborazione multidisciplinare tra medici, farmacisti e altre figure professionali.

Lo studio della compatibilità e della stabilità chimico-fisica è responsabilità del farmacista anche durante il periodo di infusione della terapia. Questo permette di superare criticità specifiche della popolazione pediatrica, quali fornire un adeguato carico volumetrico nell'arco delle 24 ore e, contemporaneamente, assicurare che il farmaco somministrato mantenga le idonee caratteristiche di stabilità chimico-fisica e di asepsi.

Questa analisi ha fatto emergere una prescrizione prevalentemente in label sia per quanto riguarda l'indicazione d'uso che il dosaggio.

Tuttavia, sarebbe auspicabile approfondire gli aspetti relativi al DOSAGGIO in maniera condivisa.