

SCHEMI TERAPEUTICI IN ONCOLOGIA: PRESCRIZIONE, ALLESTIMENTO E SOMMINISTRAZIONE

Carcinoma polmonare e casi clinici

Inquadramento della patologia

Carlo Milandri

- ✓ Cenni di epidemiologia
- ✓ Dati di sopravvivenza
- ✓ Iter diagnostico
- ✓ Biologia molecolare
- ✓ Integrazioni professionali ed organizzative

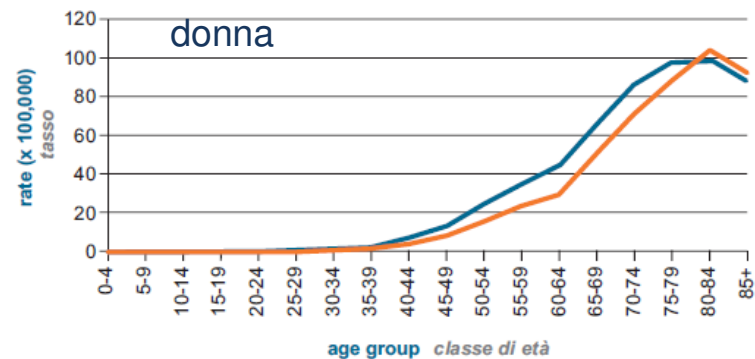
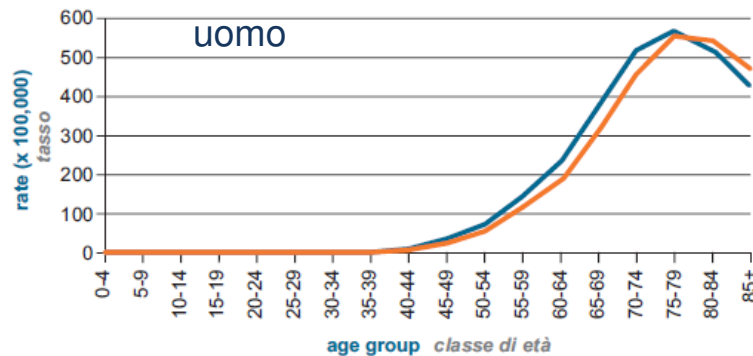
Casi clinici Ca Polmone

Carlo Milandri – Carla Masini – Anita Zeneli

1. Terapia di I linea per un paziente con adenocarcinoma polmonare in fase avanzata (**Alimta® + CDDP**)
2. Terapia di II linea per un paziente con carcinoma polmonare non a piccole (**Tarceva®**)
3. Terapia di I linea per un paziente con carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata inserita in uno studio sperimentale (**Taxano sperimentale-CDDP**)

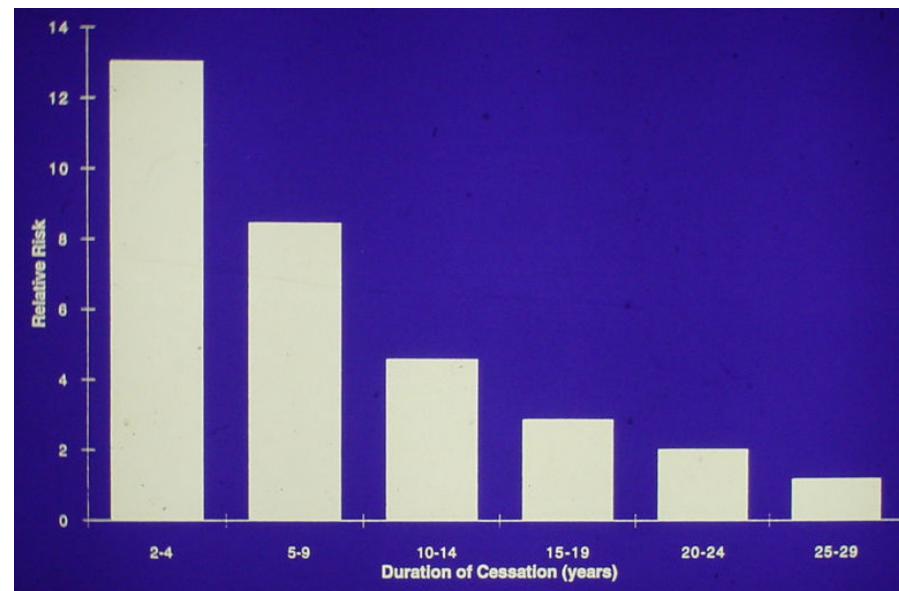
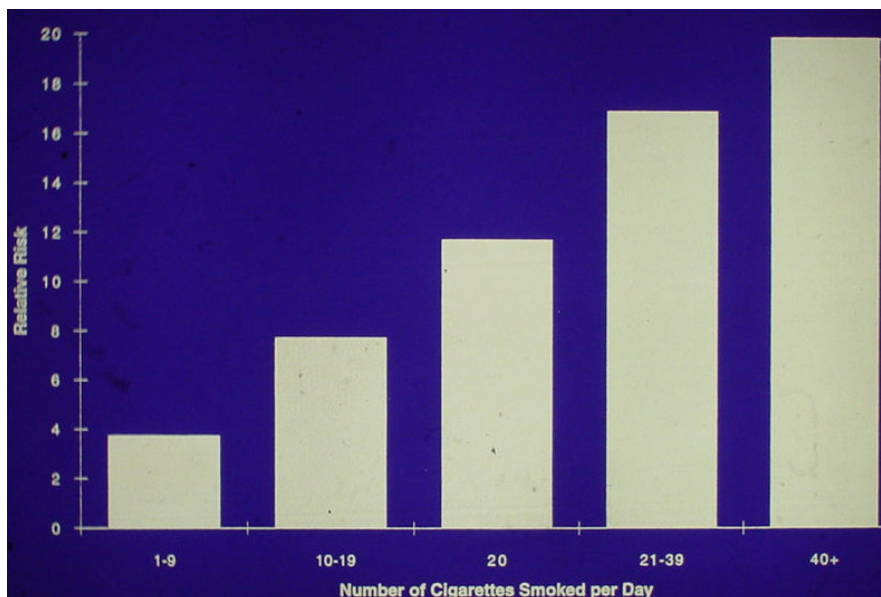
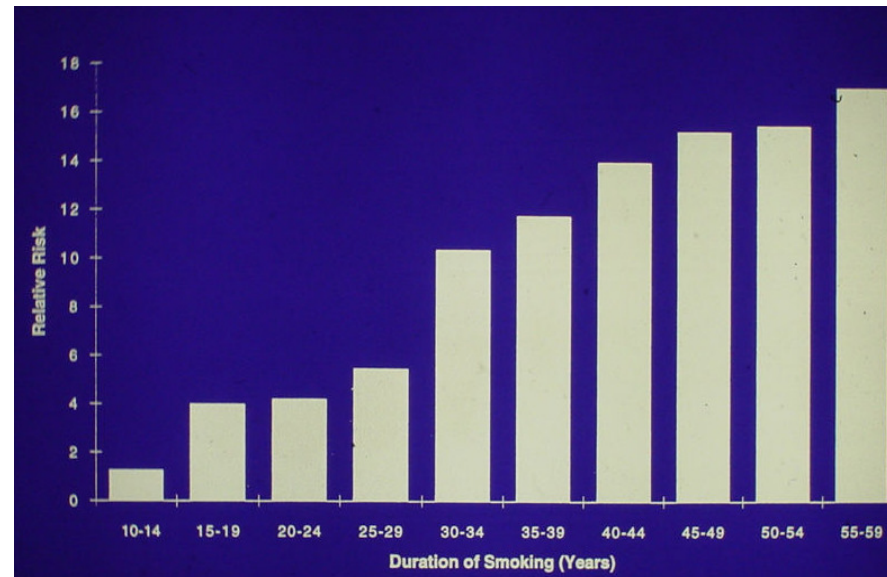
Cenni di epidemiologia e dati di sopravvivenza

- 1998-2002 il tumore del polmone al 3° posto in termini di frequenza fra le neoplasie nell'uomo (14,2% di tutti i tumori), al 4° posto nella donna (4,6% di tutti i tumori).
- ogni anno 111,5 casi ogni 100.000 uomini e 27,9 ogni 100.000 donne.
- prima fra le cause di morte per tumore nei maschi e la seconda fra le donne.



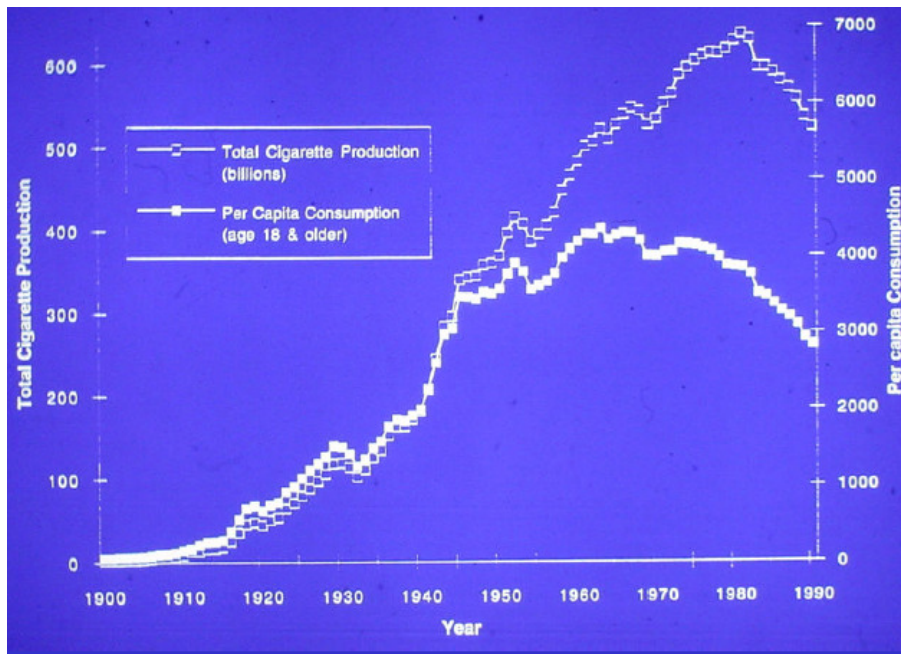
■ incidence *incidenza* ■ mortality *mortalità*

Fumo e Tumore del Polmone

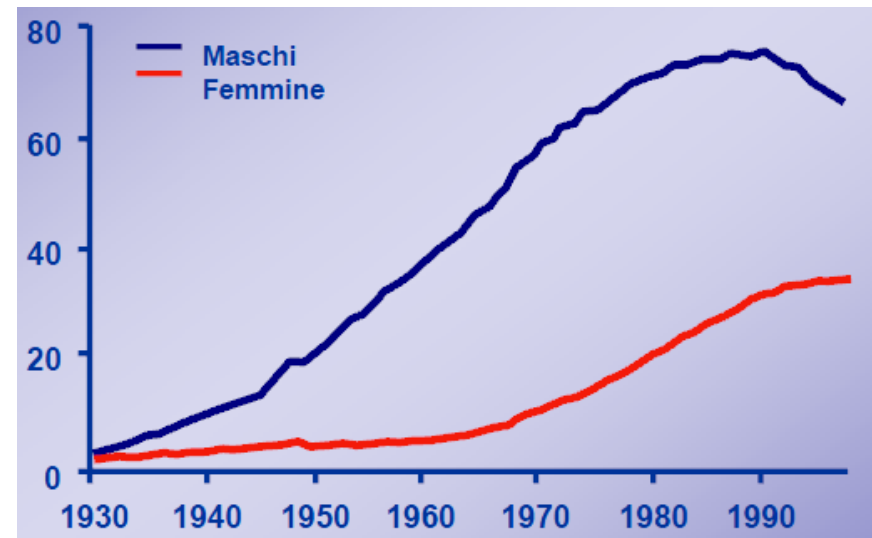


Fumo e incidenza del tumore del polmone

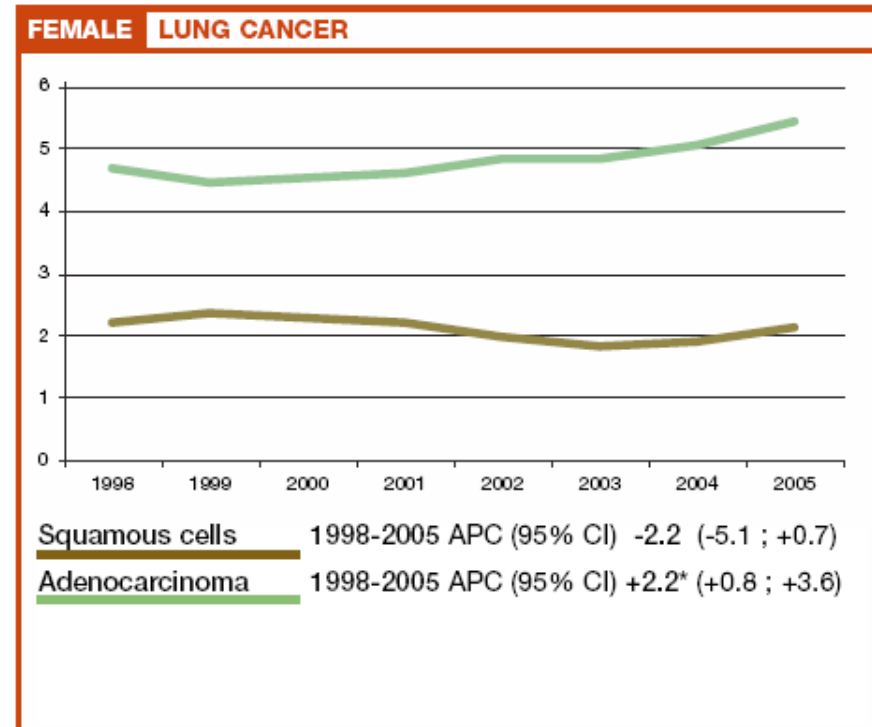
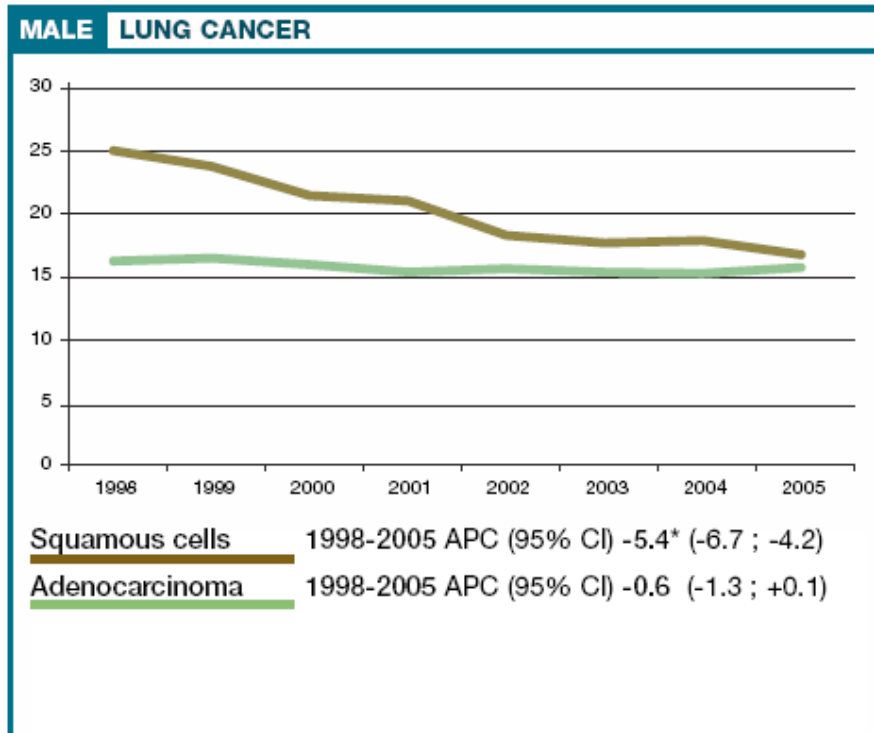
Consumo di sigarette



Trend di incidenza



Incidenza per istotipi



Frequenza istotipi

30-35%	Carcinoma squamoso (o epidermoidale o a cellule pavimentose)
30-50%	Adenocarcinoma { Acinoso Papillare Solido-Mucosecernente Bronchioloalveolare
5-15%	Carcinoma Anaplastico a Grandi Cellule
15-35%	Carcinoma Anaplastico a Piccole Cellule

Carcinoma squamocellulare

- Neoplasia prevalentemente centrale
- Correlazione con il fumo di tabacco
- Diffusione per contiguità, per via linfatica ed ematica
- Sviluppo secondo la linea Displasia – Cr in situ – Cr infiltrante
- Tendenza alla necrosi centrale nelle forme voluminose e, talvolta, nelle metastasi.
- Potenziale curabilità negli stadi precoci

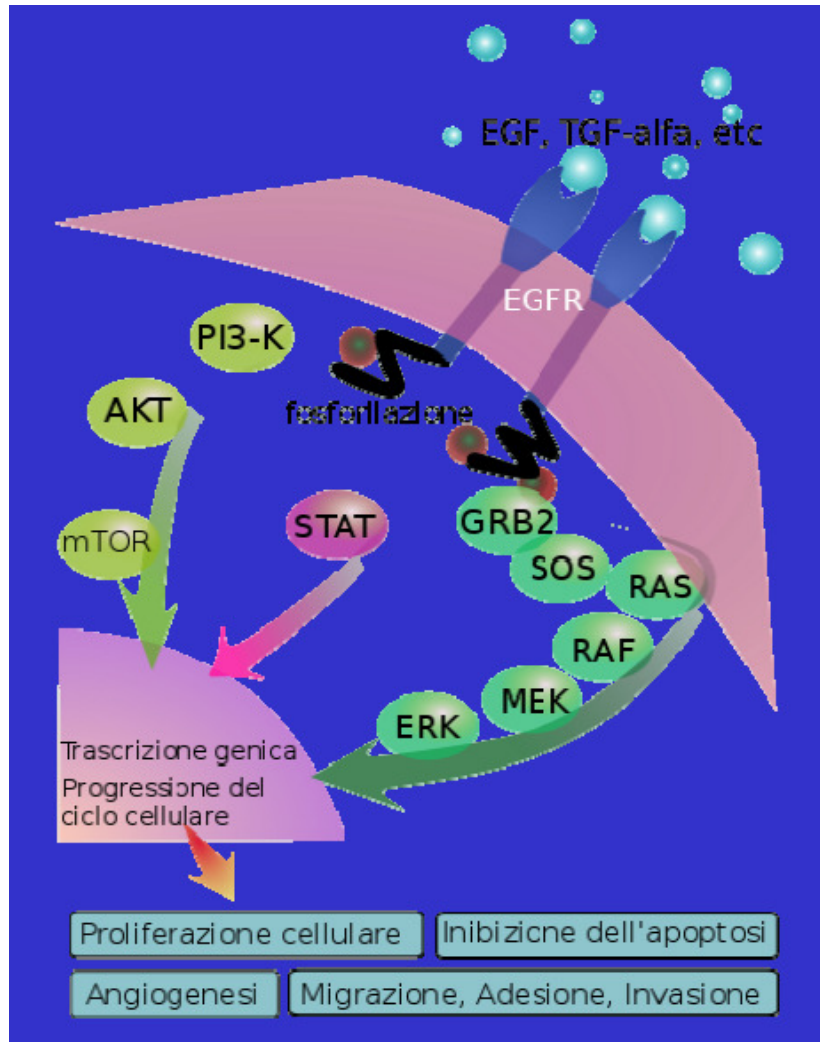
Adenocarcinoma

- Neoplasia prevalentemente periferica
- Diverse forme con diversa istogenesi
- Correlazione con il fumo di tabacco variabile
- Diffusione per contiguità; spiccato linfotropismo; diffusione ematogena
- Aggressività biologica variabile
- Potenziale curabilità negli stadi precoci

Microcitoma

- Neoplasia prevalentemente centrale
- Stretta correlazione con il fumo di tabacco
- Possibili forme miste con il NSCLC
- Tempo di raddoppiamento breve
- Precoce diffusione per contiguità, per via linfogeno ed ematogena
- Aggressività biologica marcata
- Tendenza a sindromi paraneoplastiche
- Chemio-radio sensibilità
- Precoce progressione dopo la risposta

Biologia molecolare

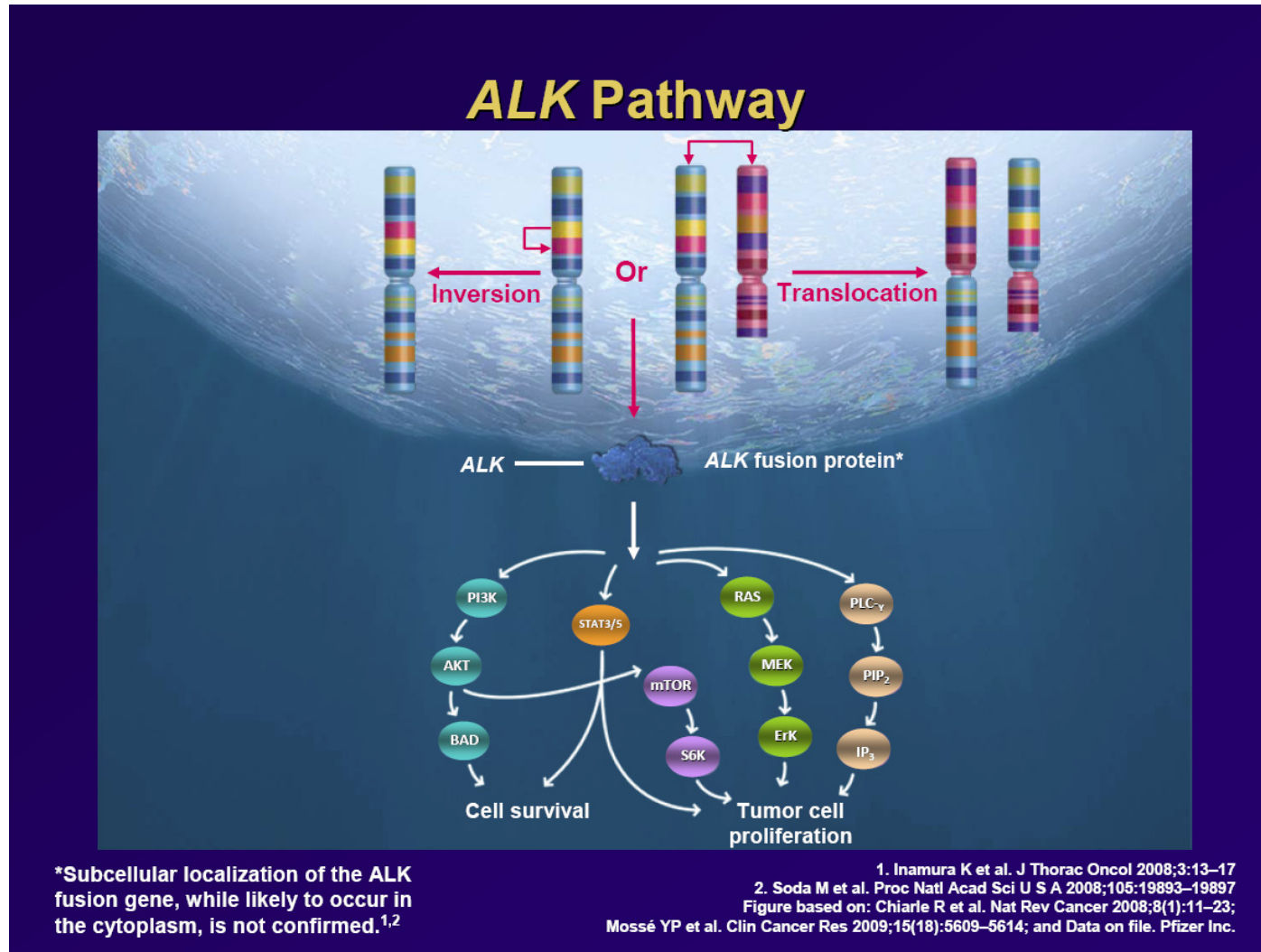


The **epidermal growth factor receptor (EGFR)** is a cell-surface receptor. The epidermal growth factor receptor is a member of the ErbB family of receptors, a subfamily of four closely related receptor tyrosine kinases.

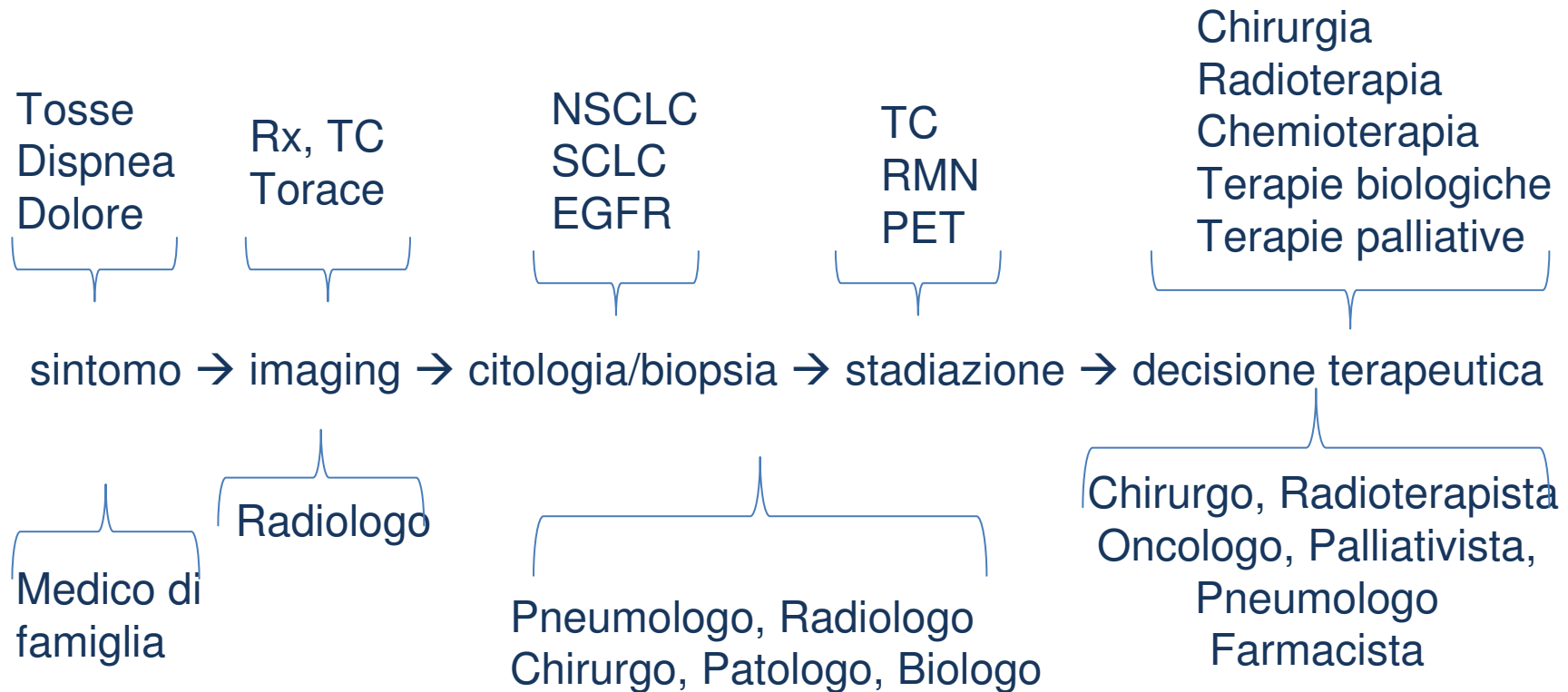
EGFR (epidermal growth factor receptor) exists on the cell surface and is activated by binding of its specific ligands

Mutations that lead to EGFR overexpression (known as upregulation) or overactivity have been associated with a number of cancers, including lung cancer.

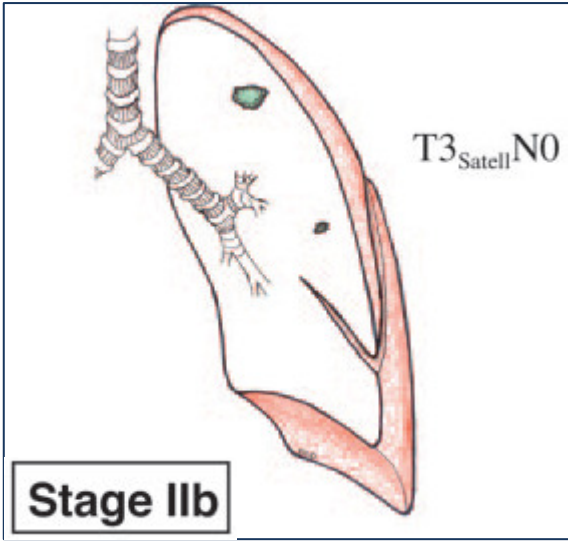
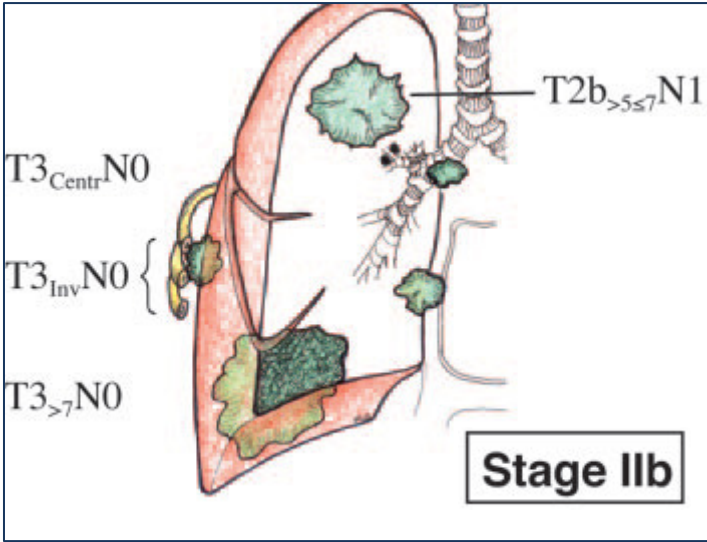
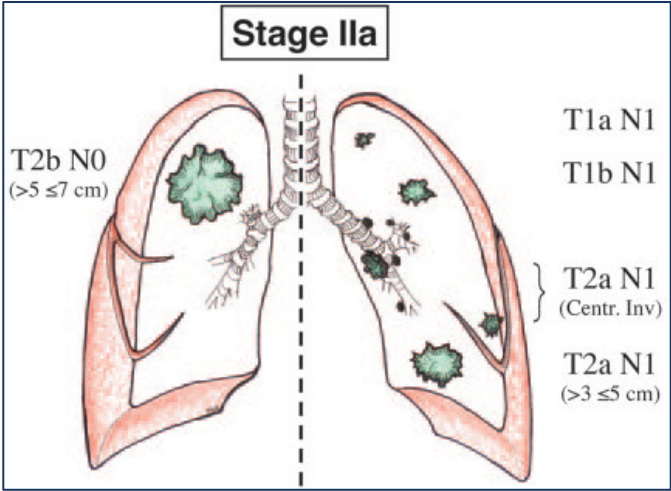
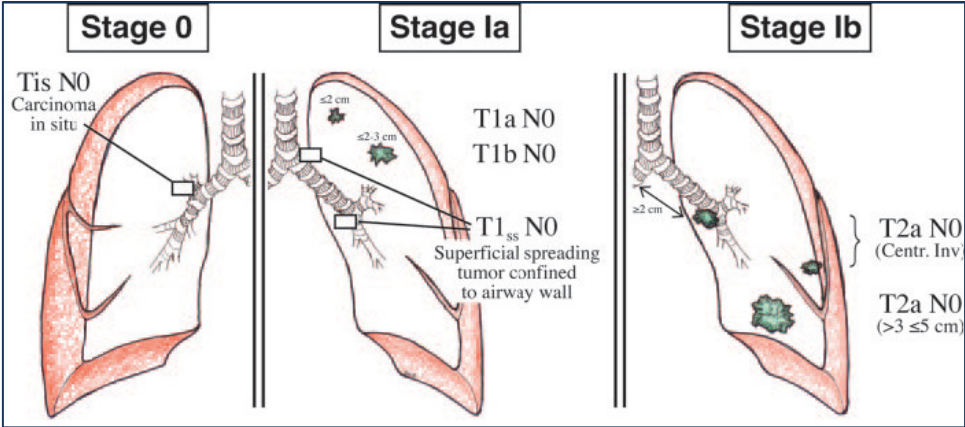
Biologia molecolare



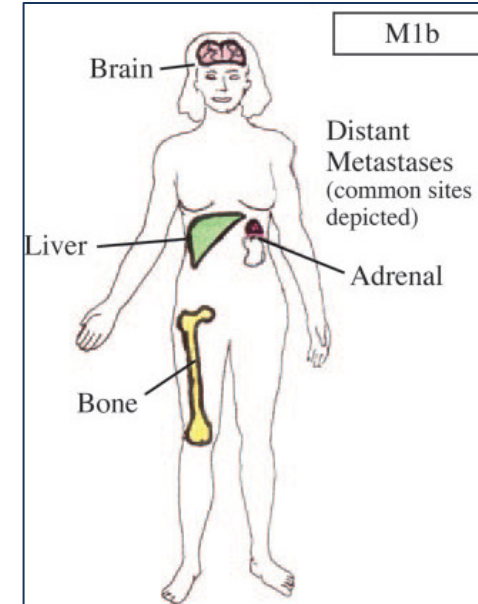
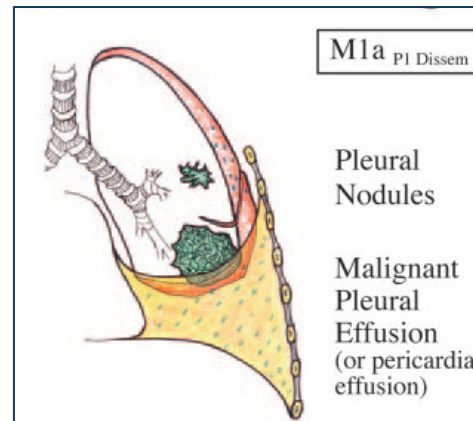
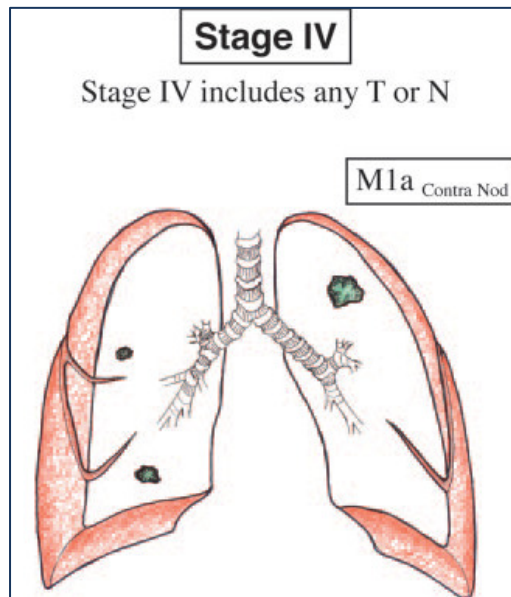
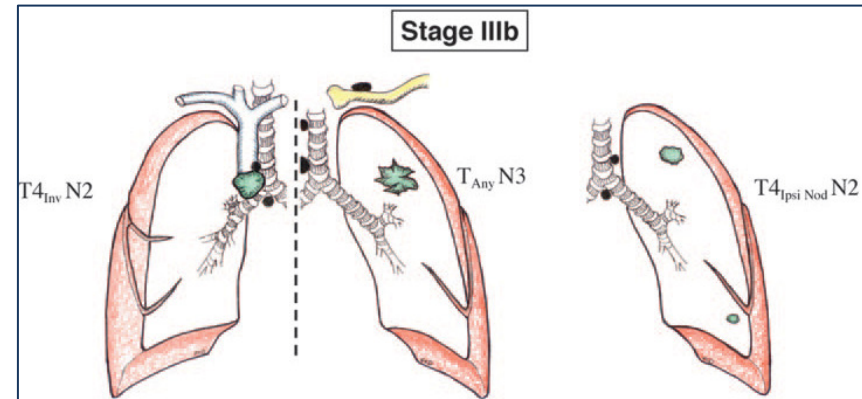
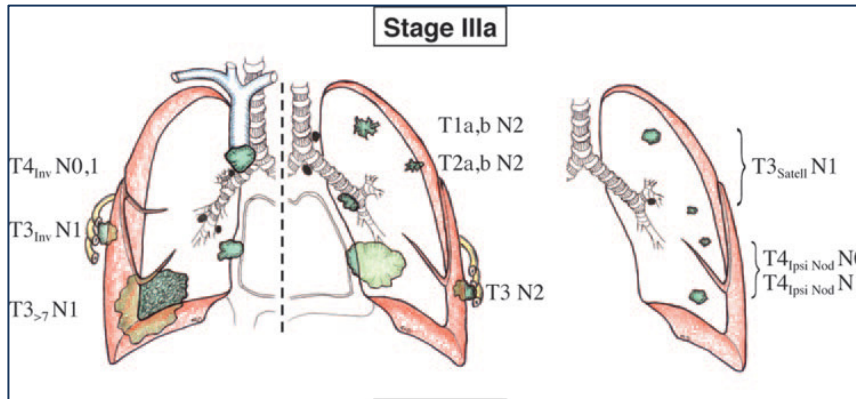
Iter diagnostico e integrazioni professionali e organizzative



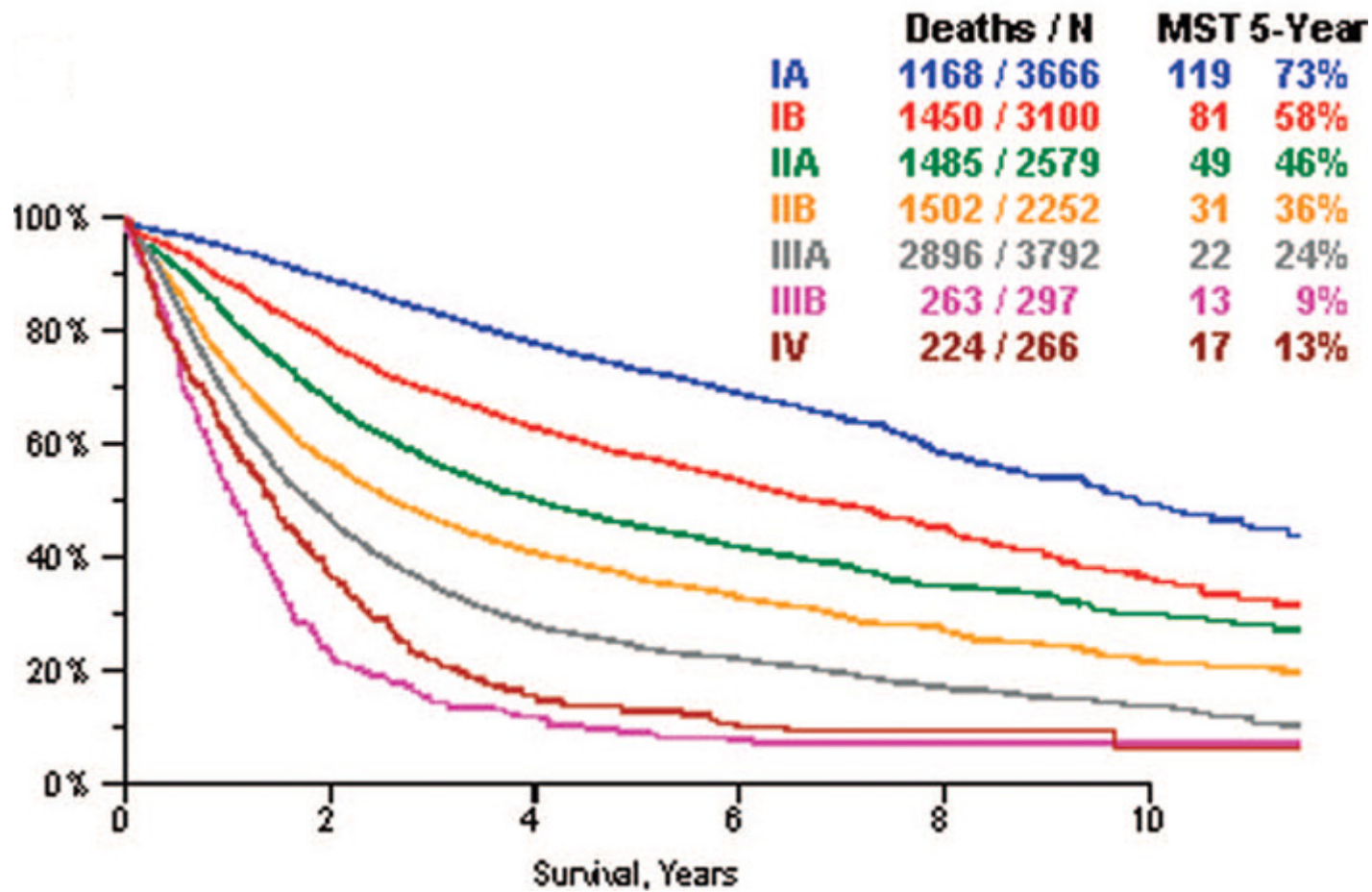
Stadio



Stadio



Stadio e Sopravvivenza



Possibili opzioni terapeutiche e follow up dei pazienti

Terapia

- ✓ **Stadio I: chirurgia**
- ✓ **Stadio II: chirurgia+chemioterapia adiuvante a base di CDDP**
- ✓ **Stadio IIIA: chemio +/-radioterapia +/- chirurgia**
- ✓ **Stadio IIIB: chemioterapia+radioterapia**
- ✓ **Stadio IV: chemioterapia, terapie biologiche**

Follow-up

- ✓ **Se operati radicalmente: TC ogni 3-6 mesi**
- ✓ **Se malattia presente (specie se in trattamento): TC ogni 2- 3 mesi**

Relazioni con il Servizio di Farmacia e organizzazione per Gruppo di Patologia: clinici e farmacisti di patologia

- ✓ Mammella: Rocca/Ibrahim (C.Masini + A. Crivelli)
- ✓ Gastroenterico:G.L. Frassinetti (M. Minguzzi + C.Della Luna)
- ✓ **Polmone e altre Patologia: C. Milandri (V. Di Iorio + C. Della Luna)**
- ✓ Uro ginecologico: U. De Giorgi (C. Masini +A.Crivelli)
- ✓ Immunologia e Melanoma: R. Ridolfi (V.Di Iorio +Della Luna)
- ✓ Ematologia: P. Fattori (C. Donati + A. Crivelli)
- ✓ Radiometabolica: S.Severi (C. Donati +V. Di Iorio)

Funzioni del farmacista nel Gruppo di Patologia: Polmone

- La decisione clinica avviene a livello del GIPO, che si riunisce una volta alla settimana ed a cui afferiscono i pazienti alla loro prima visita
- In caso di :
 - Farmaci ad alto costo e soggetti a registrazione OncoAifa: *Alimta*, *Tarceva*
 - Studi sperimentali
 - Farmaci non presenti in PTR e/o farmaci esteri
 - Farmaci erogati secondo le indicazioni 648/Off label

Il clinico contatta la Farmacia per intraprendere i percorsi specifici codificati internamente



Carlo Milandri

**Caso clinico 1:
Paziente G.G. (30/09/1962)**

Alimta – cisplatino I linea

ANAMNESI E DATI CLINICI

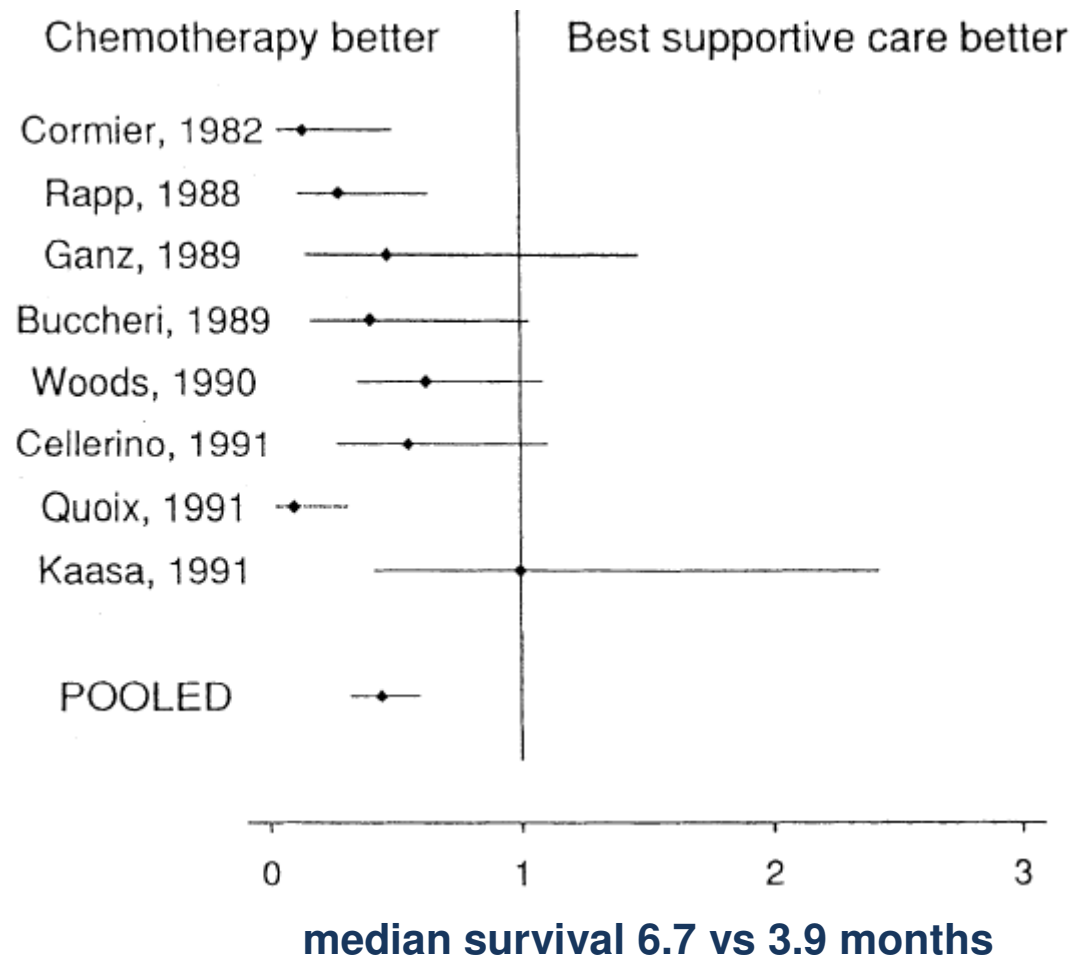
Anamnesi

- Uomo, 49 aa
- Ex fumatore 15 sigarette die per 5 aa (stop da 20 aa)
- Ernia iatale e esofagite da reflusso
- Ernia lombare
- Pregressa tachiaritmia
- Riferisce: toracoalgie, dispnea da sforzo ed accentuazione della lombalgia da qualche settimana
- ECOG PS 1

Diagnosi

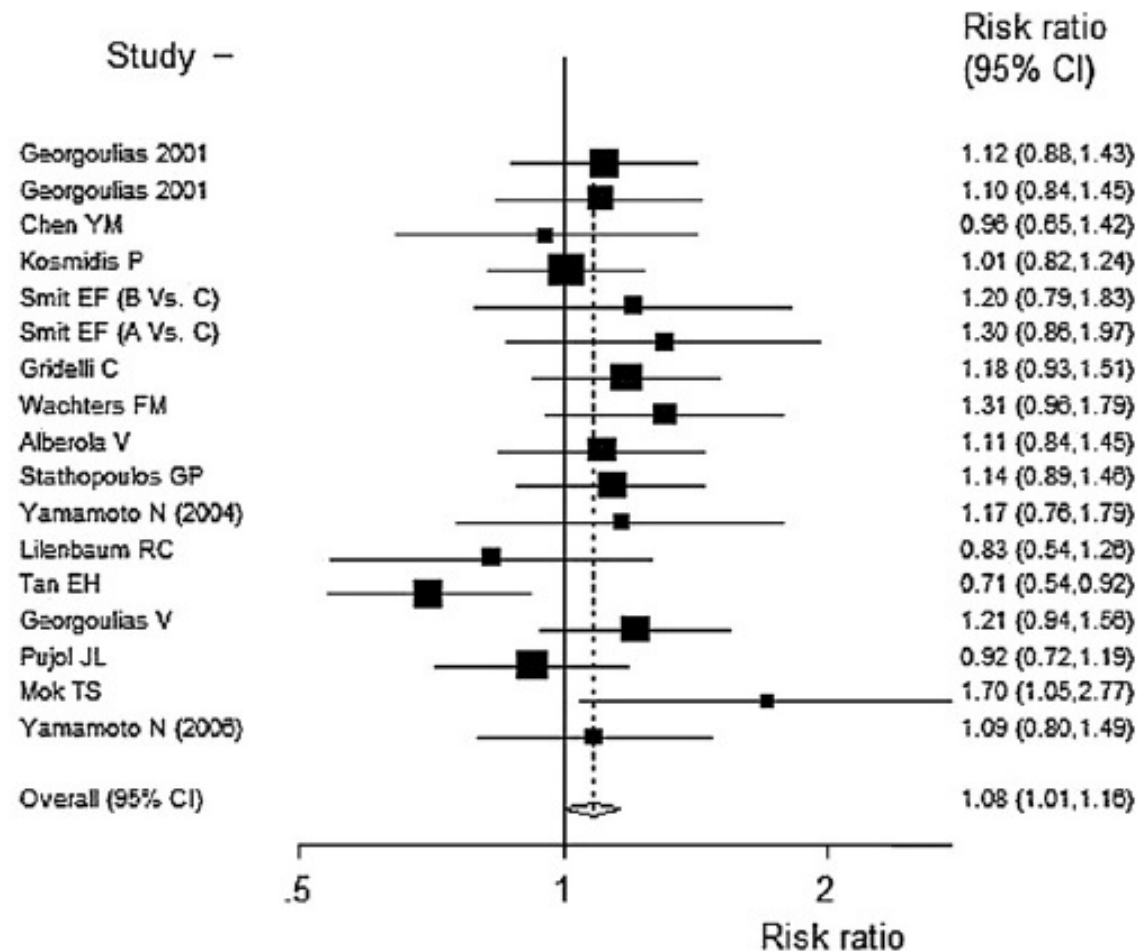
- Adenocarcinoma polmonare
- Linfangite, noduli polmonari bilaterali (max 8 mm), adenopatie mediastiniche (max 2 cm), metastasi ossee, metastasi epatiche, metastasi cerebrali con aspetti emorragici
- Biopsia osteomidollare positiva
- Stadio IV

META-ANALYSIS CHEMO vs BSC



Non PLATINUM vs PLATINUM

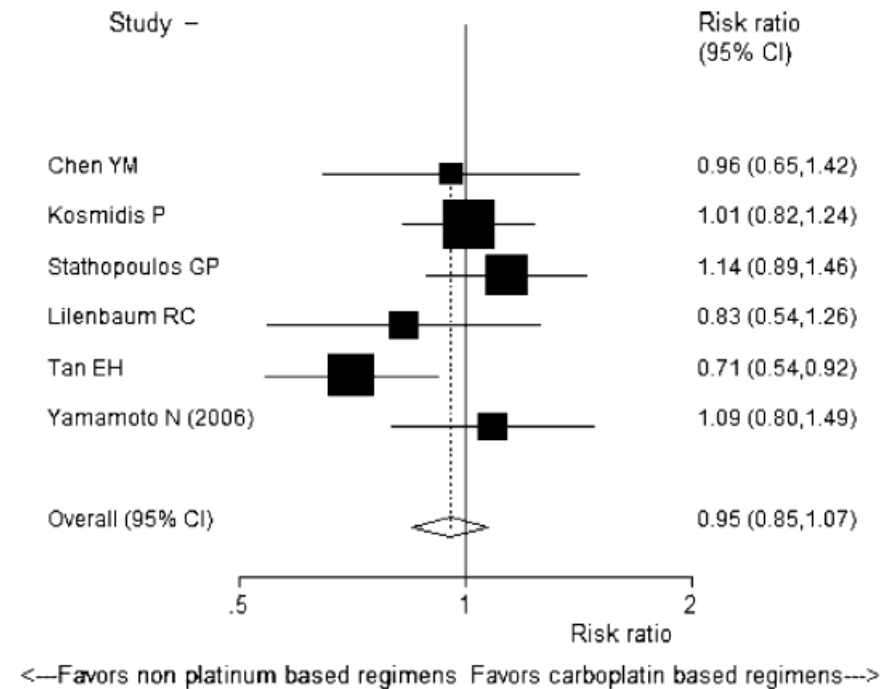
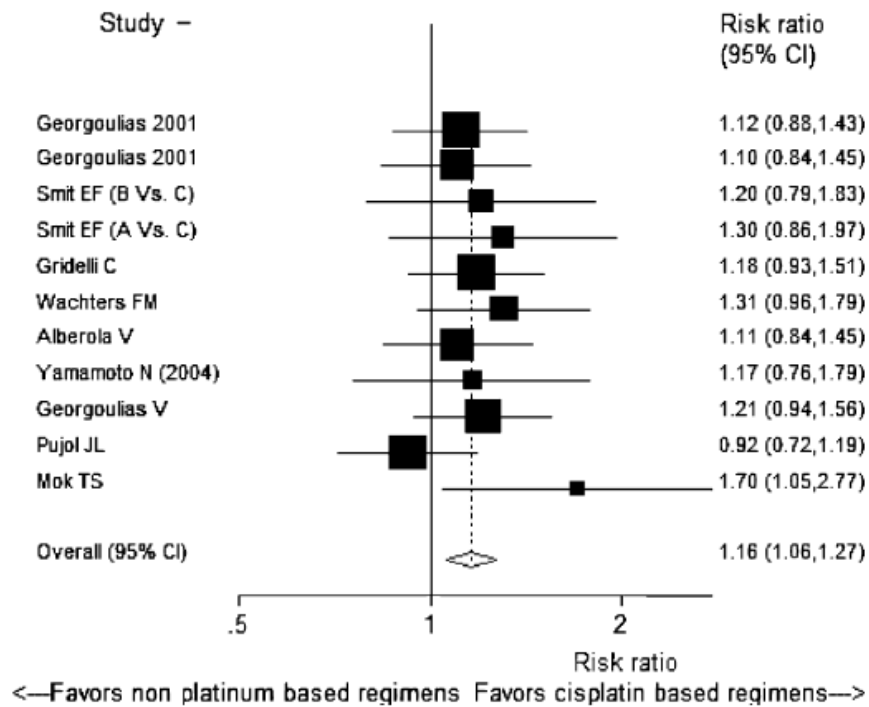
1-YEAR SURVIVAL



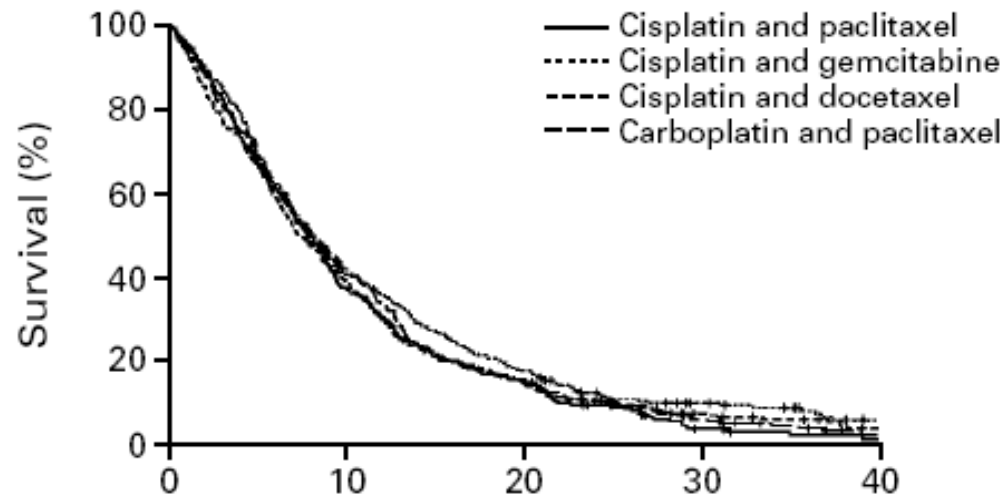
<---Favors non platinum based regimens Favors platinum based regimens-->

CISPLATIN vs CARBOPLATIN

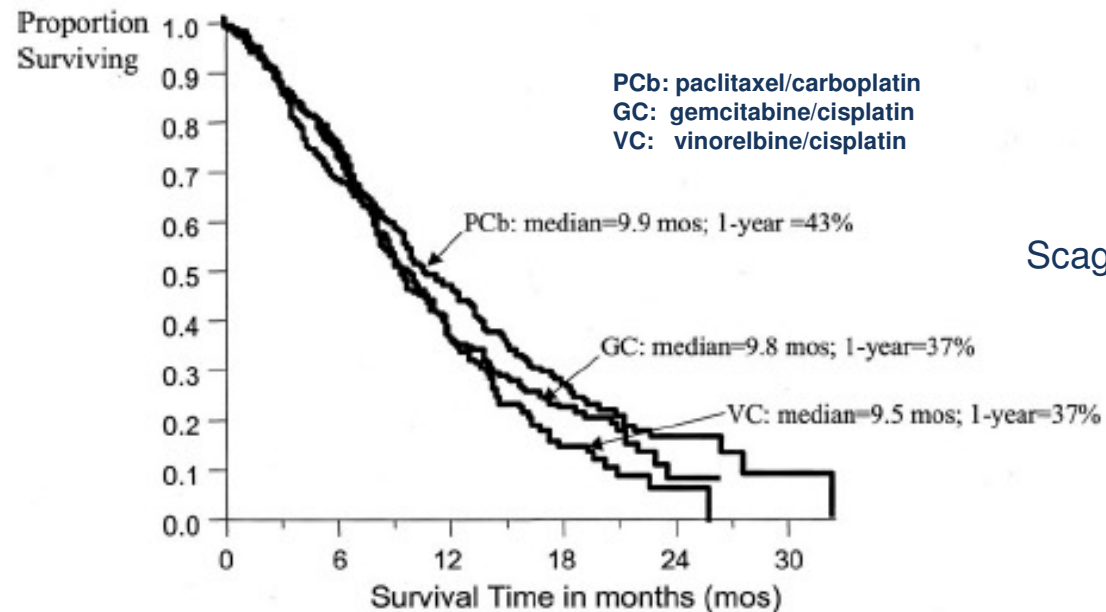
1-YEAR SURVIVAL



NSCLC – DOUBLET PLATEAU

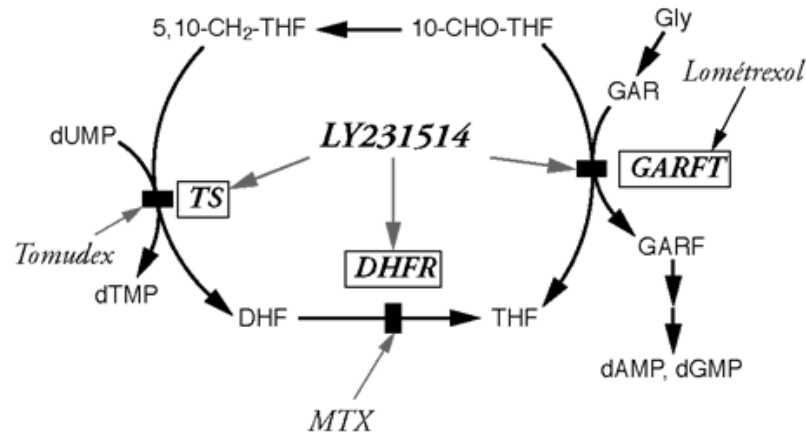
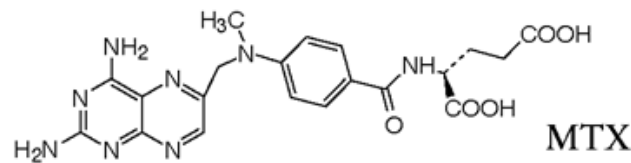
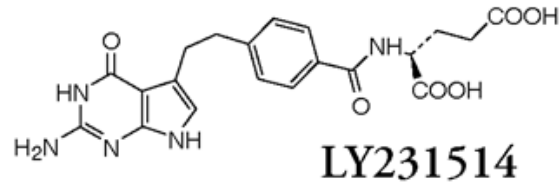


Shiller JH, N Engl J Med 2002;346:92-8



Scagliotti GV, J Clin Oncol 2002; 20:4285-4291

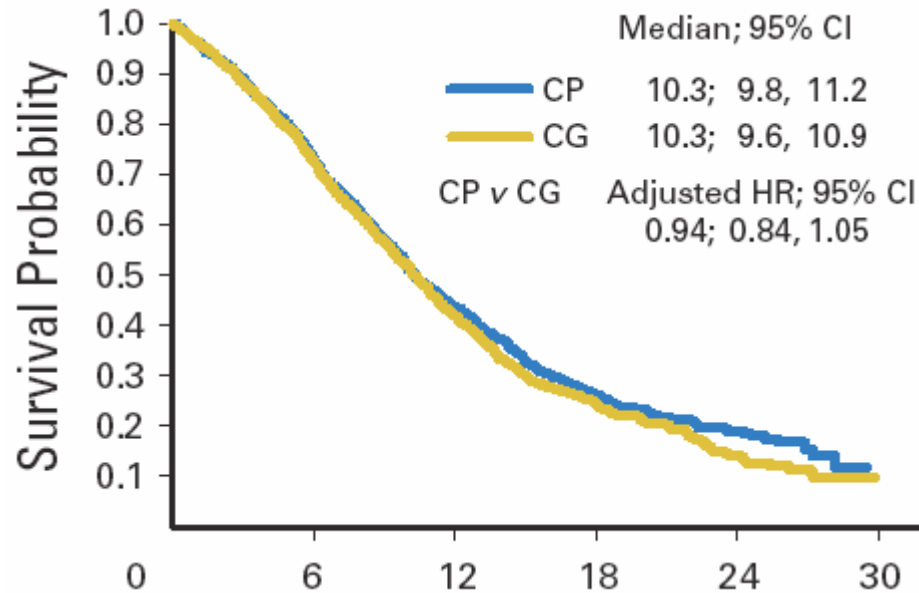
PEMETREXED



The drug Pemetrexed (LY231514), is known as multi-targeted antifolate (MTA) for its role in inhibiting all three of the major steps targeted by antifolates: inhibition of TS (thymidylate synthesis), DHFR (Dihydrofolate Reductase), and GARFT (5-phosphoribosylglycinamide formyltransferase)

Cisplatin Plus Gemcitabine vs Cisplatin Plus Pemetrexed

1725 pts naive NSCLC IIIB/IV, non inferiority, primary end point OS

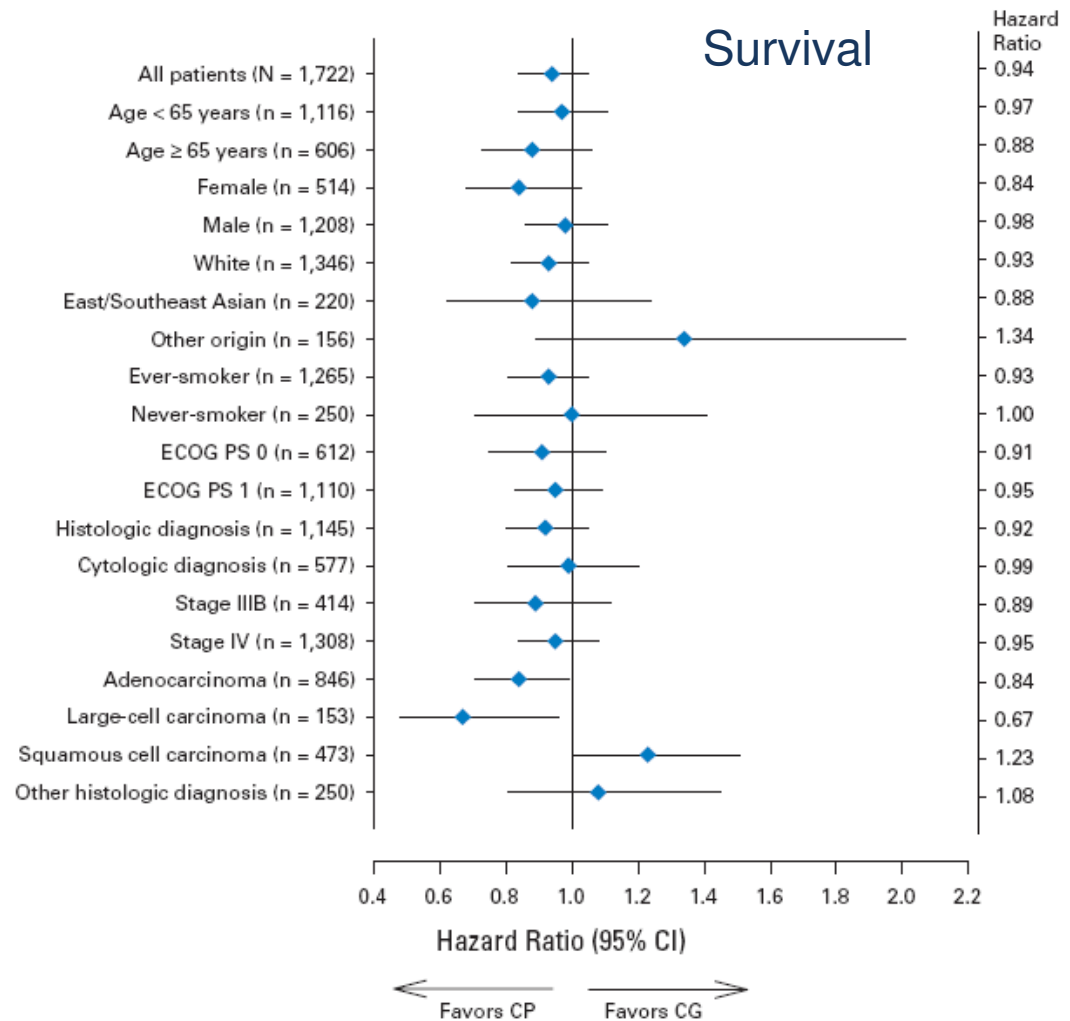
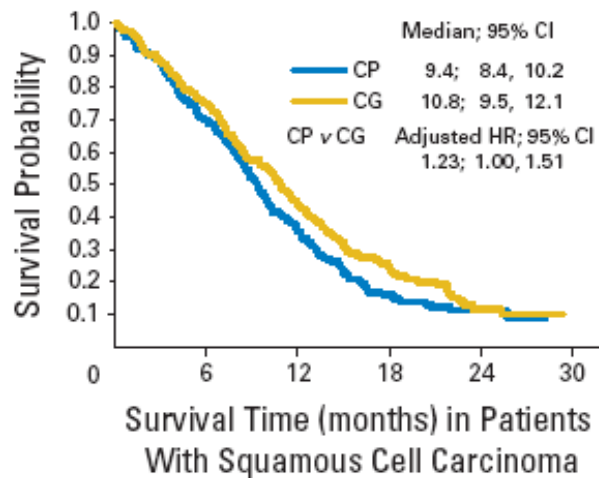
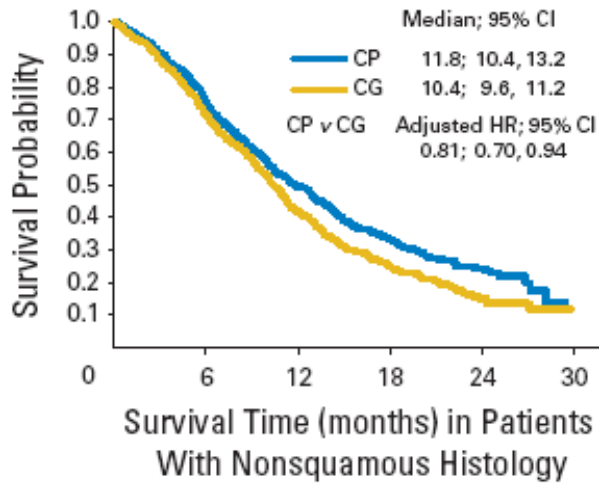


Common Toxicity Criteria Grade 3 or 4 Drug-Related Toxicities

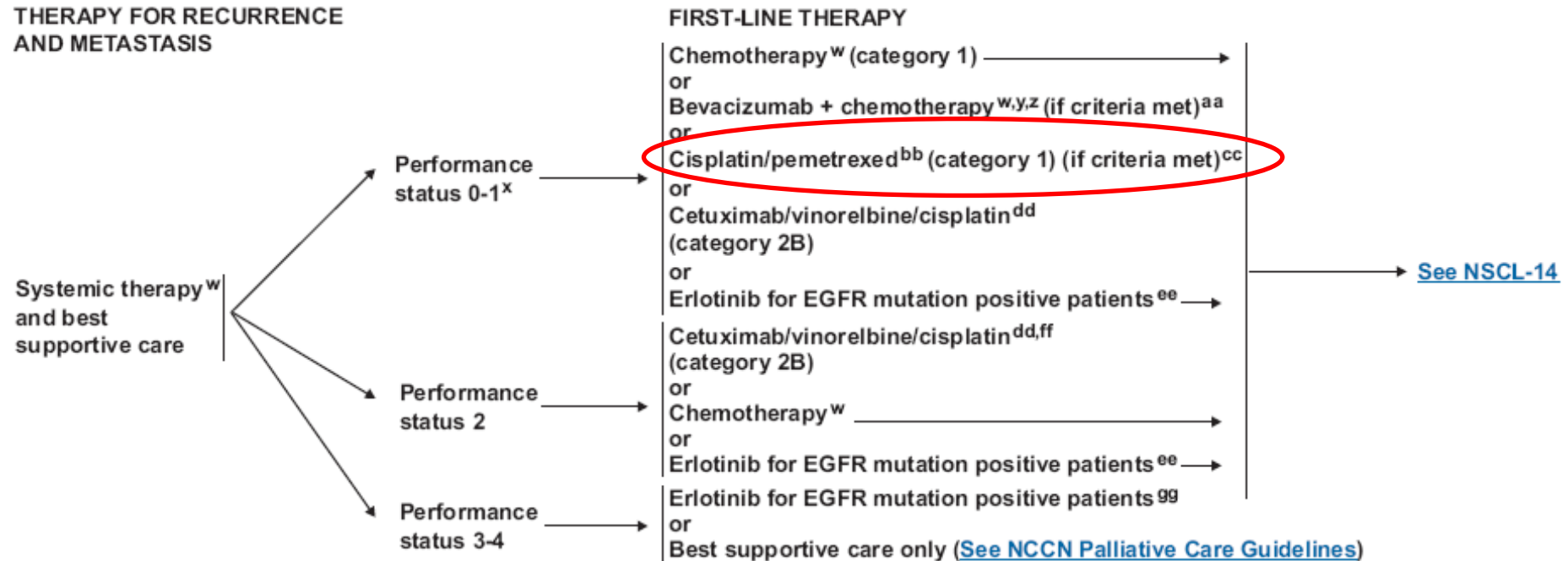
Toxicity	Cisplatin/ Pemetrexed (n = 839)		Cisplatin/ Gemcitabine (n = 830)		P
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	
Hematologic					
Neutropenia	127	15.1	222	<u>26.7</u>	< .001
Anemia, hemoglobin	47	5.6	82	<u>9.9</u>	.001
Thrombocytopenia, platelets	34	4.1	105	<u>12.7</u>	< .001
Leukopenia	40	4.8	63	<u>7.6</u>	.019
Nonhematologic					
Febrile neutropenia	11	1.3	31	<u>3.7</u>	.002
Alopecia, any grade	100	11.9	178	<u>21.4</u>	< .001
Nausea	60	<u>7.2</u>	32	3.9	.004
Vomiting	51	6.1	51	6.1	1.000
Dehydration, any grade	30	3.6	17	2.0	.075
Fatigue	56	6.7	41	4.9	.143

Cisplatin Plus Gemcitabine vs Cisplatin Plus Pemetrexed

1725 pts naive NSCLC IIIB/IV, primary end point OS, prespecified subgroup analysis



THERAPY FOR RECURRENCE AND METASTASIS



^wSee [Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-F\)](#).

^xPerformance status (PS) 2 patients have greater toxicity and potential for lower benefit than PS 0-1 patients.

^yAny regimen with a high risk of thrombocytopenia and the potential risk of bleeding should be used with caution in combination with bevacizumab.

^zBevacizumab should be given until progression.

^{aa}Criteria for treatment with bevacizumab + chemotherapy: non-squamous NSCLC, and no history of hemoptysis. Bevacizumab should not be given as a single agent, unless as maintenance if initially used with chemotherapy.

^{bb}Pemetrexed is not recommended for squamous histology.

^{cc}There is evidence of superior efficacy and reduced toxicity for cisplatin/pemetrexed in patients who do not have squamous histology, in comparison to cisplatin/gemcitabine. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551.

^{dd}Pirker R, Periera JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-1531.

^{ee}Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.

^{ff}Full-dose cisplatin for PS 2 patients should be given selectively.

^{gg}Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:1394-1400.

ESMO 2010 - STAGE IV NSCLC – FIRST LINE

Platinum-based combination chemotherapy prolongs survival, improves quality of life, and controls symptoms in patients with a good performance status (PS) [I, A].

Recommended third-generation agents include vinorelbine, gemcitabine, taxanes, irinotecan and pemetrexed (nonsquamous histology only).

Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with *nonsquamous* histology according to a survival benefit demonstrated in a pre-planned subgroup analysis of one large randomized clinical trial [II, B].

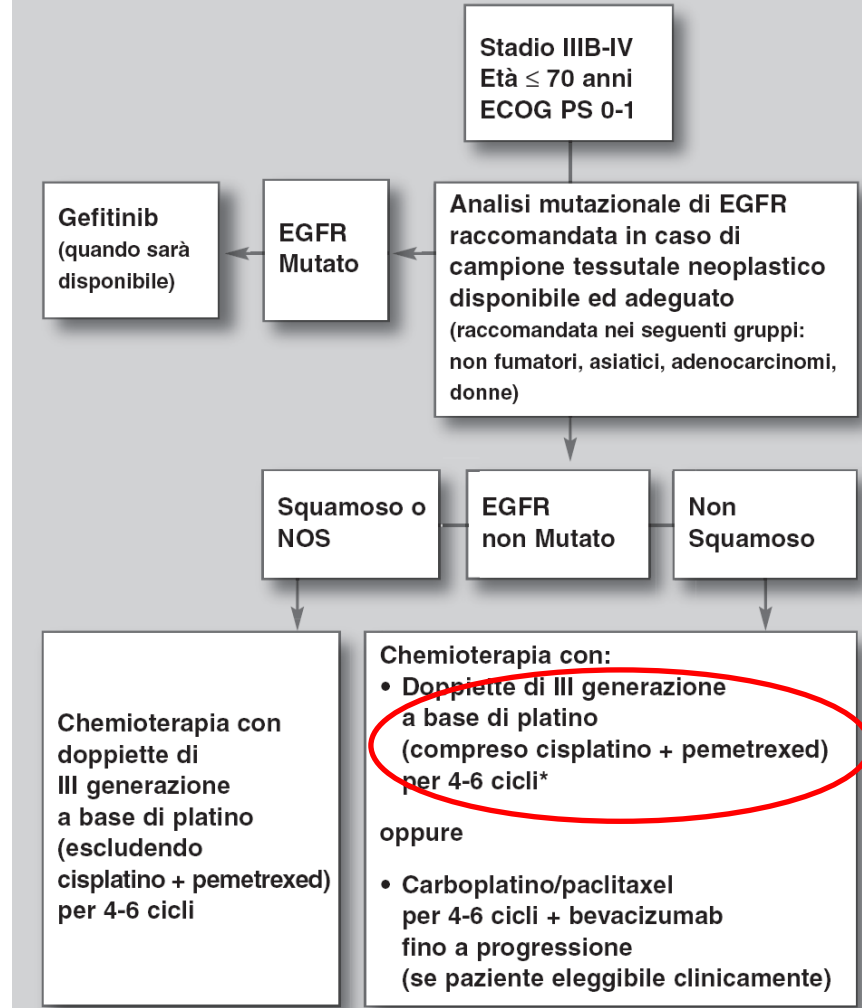
According to two randomized clinical trials, bevacizumab may be added to a combination regimen of paclitaxel–carboplatin or gemcitabine–cisplatin in patients with tumours of *non-squamous* histology and PS0–1. Prolongation of survival has only been demonstrated for the paclitaxel–carboplatin combination. *Careful patient selection in view of specific toxicities related to bevacizumab is mandatory* [II, C].

First-line treatment with a TKI (erlotinib or gefitinib), is an option in patients with tumours harbouring an activating EGFR mutation in Exon 19 and/or 21 [III, B].

One large randomized clinical trial showed a survival benefit with the addition of cetuximab to a combination of vinorelbine–cisplatin in EGFR-protein-expressing patients with PS0–2 independent of histology [II, B].

LINEE GUIDA AIOT

NSCLC - STADIO IIIB-IV ≤ 70 ANNI



TERAPIA

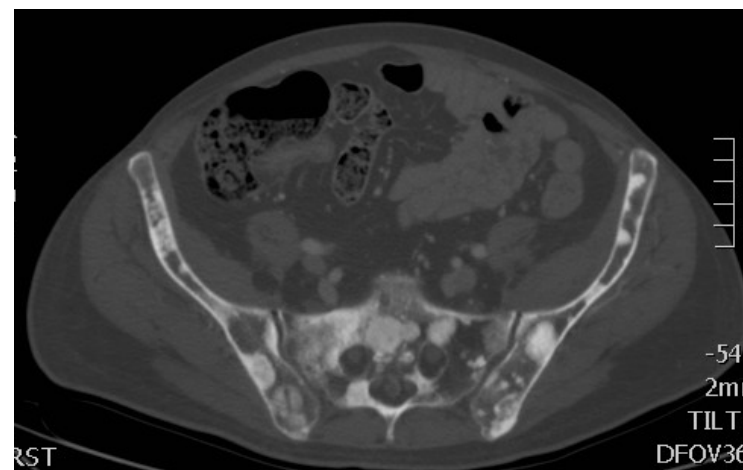
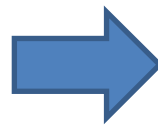
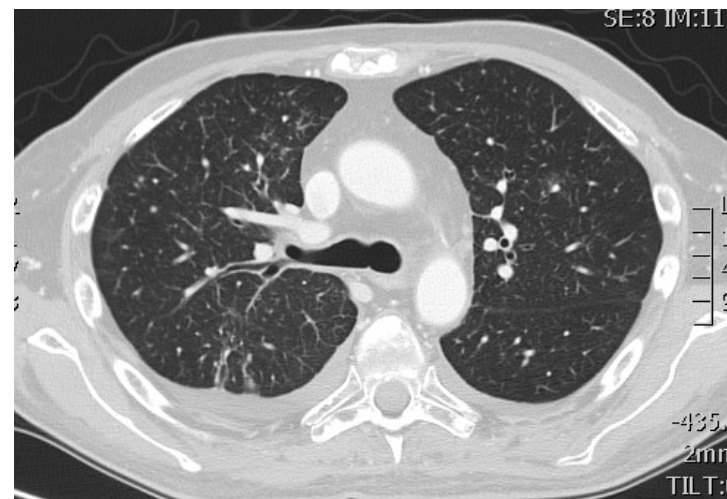
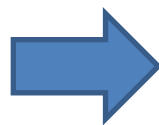
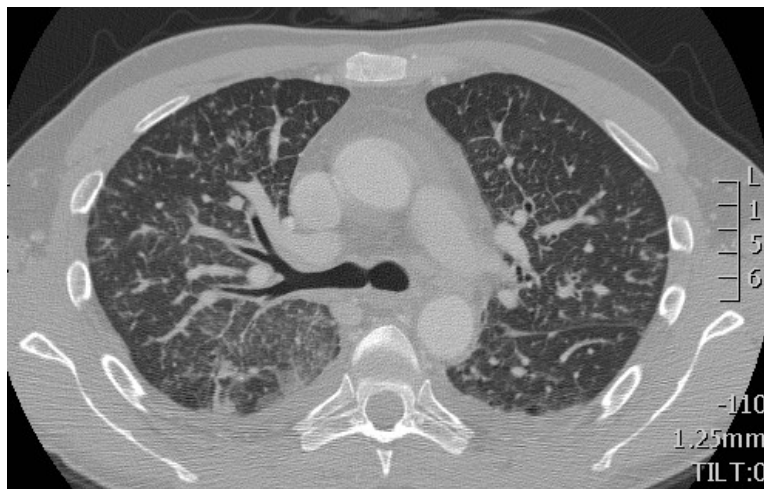
- **Cisplatin** **75 mg/sqm** **day 1**
- **Pemetrexed** **500 mg/sqm** **day 1**
every 21 days

Il paziente ha effettuato n. 6 cicli complessivi
(da aprile ad agosto 2010)

TOLLERANZA

- Neutropenia G3
- Piastrinopenia G3
- Riduzione dose chemio 80% dal 2° ciclo

RISPOSTA



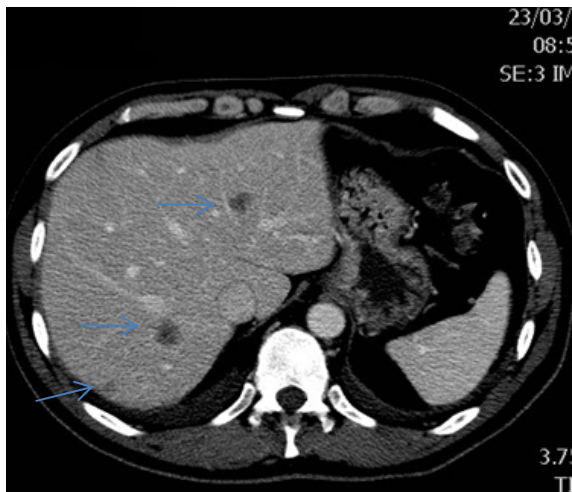
TC basale

TC dopo 3 cicli

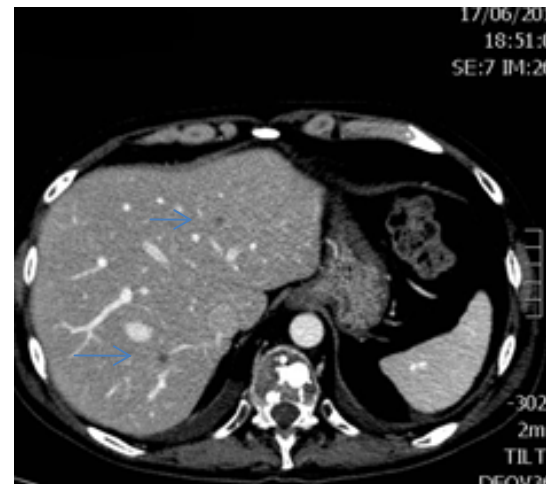
Cortesia dr.ssa Piciucchi S, U.O. Radiologia IRS1

RISPOSTA

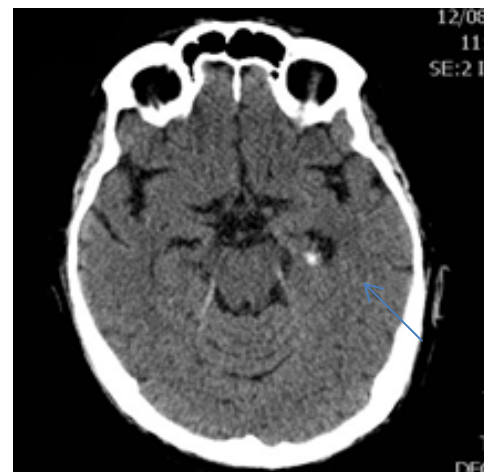
TC basale



TC dopo 3 cicli



TC dopo 6 cicli



TC basale

FOLLOW-UP

- Vivente a 8 mesi dalla diagnosi
- PS 1
- In stretto follow-up



Carla Masini

Caso clinico 1: allestimento della terapia e azioni correlate

Alimta – cisplatino I linea

Validazione della prescrizione

1. Valutazione dell'Appropriatezza della prescrizione secondo i seguenti criteri :
sistema regolatorio nazionale e regionale
2. Assenza di interazioni tra farmaci presenti in letteratura
3. Compatibilità chimico-fisiche con i diluenti e contenitori nella terapia
4. Valutazione di problematiche logistiche nel processo terapeutico

1. Appropriata Prescrittiva: ASPETTI REGOLATORI

ALIMTA-CISPLATINO									
Durata	21	N. cicli	3	Sede/i	Mesotelioma, Polmone non microcitoma				
Fonte	Vogelzang NJ JCO 2003								
Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni
ondansetron	1	8	mg	15'		fis 100	Sacca	EV	1
desametasone	2	20	mg	15'		fis 100	Sacca	EV	1
pemetrexed	3	500	mg/m2	10-15'		fis 100	Sacca	EV	1
Potassio cloruro	4	20	meq	120'	Diuresi, almeno 100cc/h prima di inizio CDDP	fis 1000	Sacca	EV	1
mannitolo	5	100	ml	15'		-	Flacone	EV	1
cisplatino	6	75	mg/m2	60'	> 30 MIN DOPO ALIMTA	fis 500	Sacca	EV	1
Potassio cloruro	7	20	meq	60'		fis 500	Sacca	EV	1
Magnesio solfato	8	1.000	mg	60'	Alla fine Lasix 1 fl previo controllo diuresi.	fis 500	Sacca	EV	1
ondansetron	9	8	mg	15'		fis 100	Sacca	EV	1
Note	Soldesam 4 mg o Deltacortene F 2 cp h 8-20 gg -1/0/+1 -- Folingrav 1 cp die da 7 gg prima dell'inizio. Vit B12 1000 microgr i.m. > 7 gg prima dell'inizio e ogni 9 sett. NO FANS 48 H prima e dopo terapia.								

Aspetti regolatori

I STEP: registrazione del farmaco a livello europeo.



II STEP: registrazione del farmaco a livello nazionale. Il farmaco è in PTN ed è ammesso alla rimborsabilità SSN ed eventuale monitoraggio AIFA



III STEP: la CRF valuta l'inserimento del farmaco in PTR e ne determina o meno l'ammissione alla rimborsabilità SSR.



Per i farmaci oncologici “critici” la CRF Emilia-Romagna si avvale del gruppo GReFO

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

1. Appropriata Prescrittiva: CDDP: ASPETTI REGOLATORI

- ✓ Il Cisplatino è indicato per cancro del testicolo, avanzato o metastatico, cancro dell'ovaio, avanzato o metastatico, carcinoma della vescica, avanzato o metastatico, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, avanzato o metastatico, **carcinoma polmonare non a piccole cellule, avanzato o metastatico**, carcinoma polmonare a piccole cellule, avanzato o metastatico.
- ✓ Il cisplatino è indicato in associazione con la radioterapia nel trattamento del carcinoma del collo dell'utero.
- ✓ Il cisplatino può essere usato in **mono terapia o in una terapia di associazione**.

1. Appropriata Prescrittiva: PEMETREXED: ASPETTI REGOLATORI

Indicazioni registrate EMA/AIFA:



Mesotelioma Pleurico Maligno: Alimta in combinazione con cisplatino è indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno non resecabile.

Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule:

1. Alimta in combinazione con cisplatino è indicato come prima linea di trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose.

2. Alimta è indicato in monoterapia nel trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose

**FARMACO SOGGETTO A MONITORAGGIO AIFA AI SENSI DELLA
RIMBORSABILITA' SSN**



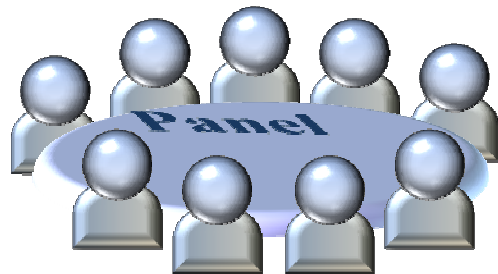
Commissione Regionale del Farmaco



Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based



PEMETREXED (Non Small Cell Lung Cancer)

Luglio 2009



Raccomandazioni d'uso

**Tumore del polmone
(Non Small Cell Lung Cancer)**

Pemetrexed

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tumore del polmone: pemetrexed (ALIMTA®) Raccomandazione GReFO I linea

Quesito clinico

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose è raccomandabile la chemioterapia di I° linea con pemetrexed associato a cisplatino?

Il panel ha ritenuto opportuno individuare tre sottogruppi di pazienti cui rivolgere le raccomandazioni:

1. pazienti NON anziani (età < 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1)
2. anziani (età ≥ 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1)
3. pazienti non in buone condizioni generali (PS ≥ 2)

Sottogruppo 1

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, non anziani (età < 70 aa), in buone condizioni generali, Performance Status 0-1, candidabili ad una doppietta chemioterapica con un derivato del platino, **il pemetrexed in associazione a cisplatino, in I° linea, può essere utilizzato.**

(Raccomandazione positiva debole basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto beneficio/rischio favorevole).

Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo di pemetrexed indicativamente attorno ad un 30-50% dei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, candidabili alla doppietta chemioterapica con un derivato del platino.

Tumore del polmone: pemetrexed (ALIMTA®) Raccomandazione GReFO I linea

Sottogruppo 2

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, anziani (età >70 aa), in buone condizioni generali, Performance Status 0-1, candidabili ad una doppietta chemioterapica con un derivato del platino, **il pemetrexed in associazione a cisplatino, in I° linea, NON dovrebbe essere utilizzato.**

Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo di pemetrexed indicativamente attorno ad un 10-20% dei pazienti anziani candidabili alla doppietta chemioterapica con un derivato del platino.

Sottogruppo 3

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, NON in buone condizioni generali, performance status ≥ 2 , per i quali i dati disponibili suggeriscono di non utilizzare l'associazione di due farmaci ma di proporre la monoterapia, **il pemetrexed in associazione a cisplatino in I° linea, NON deve essere utilizzato.**

(Raccomandazione negativa forte basata sulla carenza di evidenze in questo setting di pazienti, con un rapporto beneficio/rischio incerto o sfavorevole).

Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo di pemetrexed indicativamente inferiore al 5% dei pazienti con $PS \geq 2$.

Alimta II linea: documento di valutazione CRF aprile 2008

“Per quanto riguarda il trattamento di II linea del NSCLC, l’aumento significativo dei costi, in ragione di una attività/efficacia comparabili, non giustifica un impiego della molecola, se non nei pazienti con **PS 0-1** candidabili ad una seconda linea di chemioterapia, non candidabili al trattamento con docetaxel.”

Strumenti per appropriatezza prescrittiva

TRASFERIMENTO DELLA
NORMATIVA NELLA
GESTIONE INFORMATICA
DELLA PRESCRIZIONE



Strumenti per appropriatezza prescrittiva

La gestione informatica permette:

Una classificazione degli schemi terapeutici standard tenendo conto della:

- ✓ *Sede di patologia*
- ✓ *Associazione con altri farmaci*
- ✓ *Via di somministrazione*



Strumenti per appropriatezza prescrittiva

Sede	Polmone non microcitoma -- 63
Nome	
P.A.	
Sperim.	<input type="checkbox"/> No sperim. <input type="checkbox"/>
Valid.	<input type="checkbox"/> Parz.val. <input type="checkbox"/>

Nome	ALIMTA-CISPLATINO
Durata (gg)	21
N. cicli	3
Note	Soldesam 4 mg o Deltacortene F 2 cp h 8-20 gg -1/0/+1 -- Folingrav 1 cp die da 7 gg prima dell'iniz

Id	Nome	Diagnosi	Centro	Specialista	Specialista	Data
29	S*	Colon XELOX g.1 c.6	ONC DH Meldola	passarda	crivella	30/08/2010 12:15:25
30	C'	Linfoma non Hodgkin nodale a BASSO GRADO TRASFUSIONE 2 SACCHE 120 MIN g.1 c.1	ONC DH FO	calponas	dellaluc	30/08/2010 11:02:08
31	M.	Varie TRASFUSIONE 1 SACCA 60 MIN g.1 c.1	ONC DH FO	ceconel	dellaluc	30/08/2010 10:47:17
32	GE.	Cavo orale CDDP+5FUic+CETUXIMAB ATTACCO g.8 c.1 648	ONC DH Meldola	mennac	crivella	30/08/2010 12:33:57
33	LU'	Mammella ZOMETA ogni 28 g.1 c.4	ONC DH Meldola	passarda	crivella	30/08/2010 11:54:54
34	GH	Sarcomi dei tessuti molli GEMCITABINA 1000 MG/M2 1-8-15 q28 g.15 c.3 648	ONC DH FO	calponas	crivella	30/08/2010 12:18:02
35	MO	Polmone non microcitoma ALIMTA g.1 c.3	ONC DH FO	ceconel	crivella	30/08/2010 12:18:33
36	G'	Sarcoma di Ewing Irinotecan+Temodal (MSK experience) NOMINALE g.8 c.4 OFF LABEL	ONC DH FO	ceconel	crivella	30/08/2010 12:12:50

Polmone non microcitoma	label	Conf.	Canc.
U.O. prescrittivi			
		Conferma	
U.O.	Data accettazione	Login	
IRST - ONCOLOGIA DEGENZA			Cancella
IRST - ONCOLOGIA DAY HOSPITAL FORLI'			Cancella
IRST - ONCOLOGIA DAY HOSPITAL MELDOLA			Cancella

Strumenti per appropriatezza prescrittiva

La classificazione degli schemi
terapeutici standard
NON tiene conto della:



- ✓ *Linea di trattamento*
- ✓ *Caratteristiche specifiche del paziente (Età e PS)*
- ✓ *Effettiva registrazione del paziente nel sito OncoAifa*

*(valutazione possibile solo al momento dell'abbinamento schema-paziente
I giorno I ciclo)*

Strumenti per appropriatezza prescrittiva

Primo giorno primo ciclo

Dal	31/08/2010	Al	14/09/2010	U.D.	Solo oncologia	Ricerca			
Elenco pazienti con primo giorno di terapia									
	N. ind.	Cognome e nome	Data nas.	Sesso	Data 1c	Site/terapia	U.D.	Med.	Visto farm.
1 Visualizza	373516	GL.	19/07/1960	F	31/08/2010	Polmone non microcitoma ALIMTA-CISPLATINO	ONCO DEG	burgiom	dioriov 30/08/2010 13:05:18
2 Visualizza	366456	ME	05/05/1940	F	31/08/2010	Mammella EPIDOURICINA SETT.	ONC DH FO	ceconnel	crivella 25/08/2010 18:11:56
3 Visualizza	371949	MC	24/07/1953	F	31/08/2010	Mammella CAELYX+GEM OFF LABEL	ONC DH FO	ibrahimt	masinic 30/08/2010 13:05:33
4 Visualizza	374671	PH	26/09/1942	F	31/08/2010	Mammella TAXOLO SETTIMANALE ADIUVANTE	ONC DH FO	genestrgr	crivella 04/08/2010 12:12:49
5 Visualizza	395194	LI	14/01/1924	F	31/08/2010	Linfoma non Hodgkin extranodale a BASSO GRADO R- CVP Marcus	ONC DH Meldola	giannima	dellaluc 30/08/2010 10:28:40
6 Visualizza	399318	GA.	24/10/1939	F	31/08/2010	Pancreas GEMCITABINA 1000 MG/M2 1-8-15 q28	ONC DH Meldola	passarda	crivella 25/08/2010 18:12:15
7 Visualizza	384337	LR.	12/09/1954	F	31/08/2010	Retto STUDIO ITACA2: BEVA + FOLFIRI 1° e 2° CICLO SPERIMENTALE	ONC DH Meldola	passarda	dellaluc 30/08/2010 10:29:18
8 Visualizza	399109		11/11/1961	M	31/08/2010	Linfoma non Hodgkin extranodale ad ALTO GRADO RACHICENTESI MEDICATA	ONC DH Meldola	ronconis	<input type="button" value="Visto"/>
9 Visualizza	4888	RI.	21/05/1954	M	31/08/2010	Prostata VINORELBINA 1, 8 q 21 gg	ONC DH Meldola	frassinl	<input type="button" value="Visto"/>

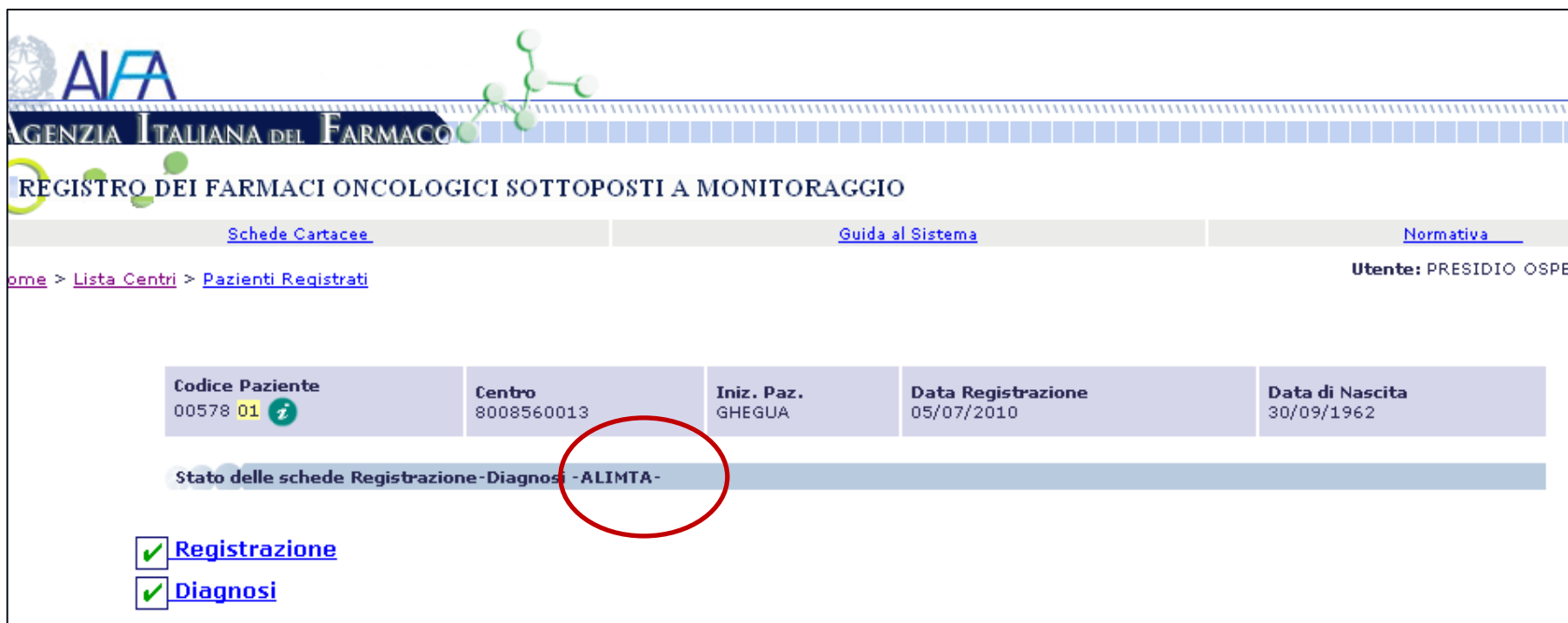
*Al momento della generazione della terapia
(generalmente 7-10 giorni prima della
somministrazione)*




1. Appropriatelyzza prescrittiva

1. Aderenza alle indicazioni registrate:

– Registrazione del paziente nel sito OncoAifa



The screenshot displays the AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) website interface for the 'REGISTRO DEI FARMACI ONCOLOGICI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO'. The header includes the AIFA logo and navigation links: 'Schede Cartacee', 'Guida al Sistema', and 'Normativa'. The user is logged in as 'PRESIDIO OSPE'. The main content area shows a table with patient registration details:

Codice Paziente	Centro	Iniz. Paz.	Data Registrazione	Data di Nascita
00578 01 	8008560013	GHEGUA	05/07/2010	30/09/1962

Below the table, the 'Stato delle schede' section is highlighted with a red circle, showing 'Registrazione - Diagnosi - ALIMTA -'. The status is indicated by two checked boxes:

- [Registrazione](#)
- [Diagnosi](#)

Cisplatino

- ✓ Meccanismo d'azione: composto del platino. Inibisce la sintesi del DNA mediante la formazione di legami crociati con il DNA, inibisce anche la sintesi delle proteine
- ✓ Proprietà immunosoppressive radio sensibilizzanti
- ✓ Flacone 100 mg già diluito
- ✓ Conc 1 mg/ml
- ✓ Da diluire in 500 ml + idratazione almeno di 1000 ml liquidi
- ✓ Stabilità dopo diluizione 24 H



2. Interazioni tra farmaci con CDDP

- ✓ Sinergismi con altri antitumorali somministrati contemporaneamente (ara-C, eto, mtx e 5 Fu e radiazioni ionizzanti)
- ✓ Citotossicità sequenza dipendente (paclitaxel, vcr, docetaxel...)
- ✓ ↑ della tossicità del CDDP con farmaci oto-nefrotossici (aminoglicosidi)
- ✓ ↓ livelli plasmatici di anticonvulsivanti (ridotto assorbimento di carbamazepina, ac. Valproico e marcato aumento della clearance della fenitoina)
- ✓ Controindicato il vaccino febbre gialla (fatale) - non indicati i vaccini

Interazioni tra farmaci in Oncologia S. Garattini . A. Nobili



3. Compatibilità chimico-fisiche con i diluenti e contenitori nella terapia

- ✓ Evitare DM (aghi, siringhe cateteri..) contenenti alluminio (precipitato nero di Pt)
- ✓ Utilizzare soluzioni concentrate di cloruri (almeno 0.45% di NaCl) nella diluizione (decomposizione del CDDP)
- ✓ Fluoro uracile paclitaxel e carbonati e solfati inattivano CDDP se presenti nella stessa sacca di infusione
- ✓ Evitare esposizione alla luce ambiente della sacca preparata (utilizzare DM oscurati in preparazione e somministrazione)
- ✓ Conservare a $T < 25^{\circ}$ per 24 H (stabilità chimico-fisica 16 gg)
- ✓ Utilizzo di antidoti specifici in caso di stravasamento



Alimta



Meccanismo d'azione:

“E’ un agente antifolato antitumorale multi-target che esplica la sua azione interferendo sui processi metabolici fondamentali folato-dipendenti essenziali per la replicazione cellulare”

Polvere da ricostituire: 500 mg flac polv 20 ml di Na Cl 0,9%
100 mg flac polv 4,2 ml di NaCl 0.9%

Ulteriore diluizione in fis 100 da somministrare in 10 minuti

Stabilità dopo diluizione 24 h a T. 2° – 25°

2. Interazioni tra farmaci con Alimta

- ✓ Il pemetrexed è principalmente eliminato immodificato a livello renale per secrezione tubulare e in misura minore per filtrazione glomerulare. La somministrazione contemporanea di farmaci nefrotossici (per es. aminoglicosidi, diuretici dell'ansa, composti con platino, ciclosporina) potrebbero potenzialmente determinare una clearance ritardata del pemetrexed
- ✓ Interazione con FANS (riducono eliminazione di alimta)
- ✓ Controindicato vaccino febbre gialla, non consigliati vaccini in genere



Scheda tecnica Alimta

3. Compatibilità chimico-fisiche con i diluenti e contenitori nella terapia

- ✓ Pemetrexed incompatibile con solventi che contengono Calcio (Ringer), compatibile in sacche PVC e poliefine
- ✓ Ricostituzione con NaCl soluzione può essere da incolore a gialla/giallo-verde
- ✓ Diluizione in NaCl 100 ml in 10'
- ✓ Dispositivo a circuito chiuso non oscurato durante la preparazione e somministrazione
- ✓ Procedura generale in caso di stravasamento senza antidoti specifici



4. Problematiche logistiche nel processo terapeutico ALIMTA-CDDP

- ✓ Cisplatino (idratazione che comporta terapia lunga sia per l'allestimento che per la somministrazione, controllo dell'emesi....)
- ✓ Stravaso (antidoti: tiosolfato)
- ✓ Premedicazione di Alimta
(se non eseguita, tossicità ed inoltre eventuale rinvio di terapia)
- ✓ Drug day per scarti Alimta
(formulazione non idonea fino a giugno 2010)

4. Problematiche relative al CDDP

ALIMTA-CISPLATINO

Durata 21 **N. cicli** 3 **Sede/i** Mesotelioma, Polmone non microcitoma

Fonte Vogelzang NJ JCO 2003

Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni
ondansetron	1	8	mg	15'		fis 100	Sacca	EV	1
desametasone	2	20	mg	15'		fis 100	Sacca	EV	1
pemetrexed	3	500	mg/m2	10-15'		fis 100	Sacca	EV	1
Potassio cloruro	4	20	meq	120'	Diuresi, almeno	fis 1000	Sacca	EV	1

Stravasos:

Cisplatino Ebewe: Applicare procedura farmaci irritanti/vescicanti. Cisplatino a concentrazione < 0,4 mg/ml è considerato irritante e come tale non prevede trattamento specifico. A concentrazione > 0,4 mg/ml, anche in caso di stravasos di piccoli volumi, è considerato vescicante; in questo caso occorre applicare 2-3 ml di soluzione di sodiosolfato al 4% mediante iniezioni sottocutanee multiple (circa 0,2 ml ciascuna) lungo la circonferenza dell'area interessata. In seguito effettuare applicazioni locali ripetute di ghiaccio della durata di circa 20 minuti ogni 4-8 ore per almeno 3 giorni (la fonte di freddo può essere ghiaccio tritato o cold-pack; la fonte di freddo non deve trovarsi a contatto diretto con la cute ma si deve interporre una garza asciutta).

Magnesio solfato	8	1.000	mg	60'	Alla fine Lasix 1 fl previo controllo diuresi.	fis 500	Sacca	EV	1
ondansetron	9	8	mg	15'		fis 100	Sacca	EV	1

Note Soldesam 4 mg o Deltacortene F 2 cp h 8-20 gg -1/0/+1 -- Folingrav 1 cp die da 7 gg prima dell'inizio. Vit B12 1000 microgr i.m. > 7 gg prima dell'inizio e ogni 9 sett. NO FANS 48 H prima e dopo terapia.

Premedicazione di alimta

ALIMTA-CISPLATINO PREMEDICAZIONE										
Durata 14 N. cicli 1 Sede/i Polmone non microcitoma										
Fonte Scheda tecnica Alimta										
Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni	
ALIMTA-CISPLATINO										
Durata 21 N. cicli 3 Sede/i Mesotelioma, Polmone non microcitoma										
Fonte Vogelzang NJ JCO 2003										
Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni	
ondansetron	1	8	mg	15'		fis 100	Sacca	EV	1	
desametasone	2	20	mg	15'		fis 100	Sacca	EV	1	
pemetrexed	3	500	mg/m2	10-15'		fis 100	Sacca	EV	1	
Potassio cloruro	4	20	meq	120'	Diuresi, almeno 100cc/h prima di inizio CDDP	fis 1000	Sacca	EV	1	
mannitolo	5	100	ml	15'		-	Flacone	EV	1	
cisplatino	6	75	mg/m2	60'	> 30 MIN DOPO ALIMTA	fis 500	Sacca	EV	1	
Potassio cloruro	7	20	meq	60'		fis 500	Sacca	EV	1	
Magnesio solfato	8	1.000	mg	60'	Alla fine Lasix 1 fl previo controllo diuresi.	fis 500	Sacca	EV	1	
ondansetron	9	8	mg	15'		fis 100	Sacca	EV	1	
Note Soldesam 4 mg o Deltacortene F 2 cp h 8-20 gg -1/0/+1 -- Folingrav 1 cp die da 7 gg prima dell'inizio. Vit B12 1000 microgr i.m. > 7 gg prima dell'inizio e ogni 9 sett. NO FANS 48 H prima e dopo terapia.										

INFORMAZIONE PER IL PAZIENTE RELATIVA ALLA PREMEDICAZIONE DI ALIMTA

Con il presente foglio informativo, Le vengono oggi consegnati i farmaci da assumere al fine di ridurre l'incidenza della tossicità correlata alla somministrazione di pametrexad (Alimta) che dovrà iniziare presso il nostro Day Hospital il _____. I farmaci consegnati oggi sono sufficienti a circa **tre mesi** di terapia.

Si tratta di 3 farmaci, che dovranno essere assunti **ALMENO UNA SETTIMANA PRIMA** della somministrazione della chemioterapia, e secondo le indicazioni descritte di seguito.

1) DOBETIN (cianocobalamina) FIALE



POSOLOGIA: 1 fiala per via intramuscolare una settimana prima della chemioterapia e successivamente 1 fiala ogni 9 settimane.

2) FOLINGRAV (acido folico) COMPRESSE



POSOLOGIA: 1 compressa al giorno, tutti i giorni alla stessa ora da iniziare una settimana prima della chemioterapia.

3) SOLDESAM (desametasone) FIALE



POSOLOGIA: 1 fiala da 4 mg al mattino e 1 fiala da 4mg alla sera per via intramuscolare il giorno prima della chemioterapia, il giorno stesso della chemioterapia ed il giorno dopo la chemioterapia.

Premedicazione Alimta: informazione al paziente

4. Problematiche logistiche nel processo terapeutico Drug – day per alimta

Principio attivo		Giorno		Ricerca Pulisci	
<input type="text"/>	pemetrexed	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tipo terapia	Principio attivo	Giorno	Dalle	Num.	
<input type="text"/>	100000018-pemetrexed	Mer	00:00	0	Conf. Canc.
<input type="text"/>	100000018-pemetrexed	Gio	00:00	0	Conf. Canc.
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Conferma

Scarti di produzione pemetrexed

I° semestre 2010: 5.923 mg pari a € 14.488

Da giugno 2010 è disponibile 100 mg



Anita Zeneli

Caso clinico 1: la somministrazione e il percorso assistenziale

Alimta – cisplatino I linea

Caso clinico 1: la somministrazione e il percorso assistenziale

- ✓ Presa in carico della terapia
- ✓ La somministrazione e la prevenzione degli errori di terapia
- ✓ Le variabili critiche della somministrazione: tempi, DM, eventuali stravasi

Piano terapeutico-percorso assistenziale

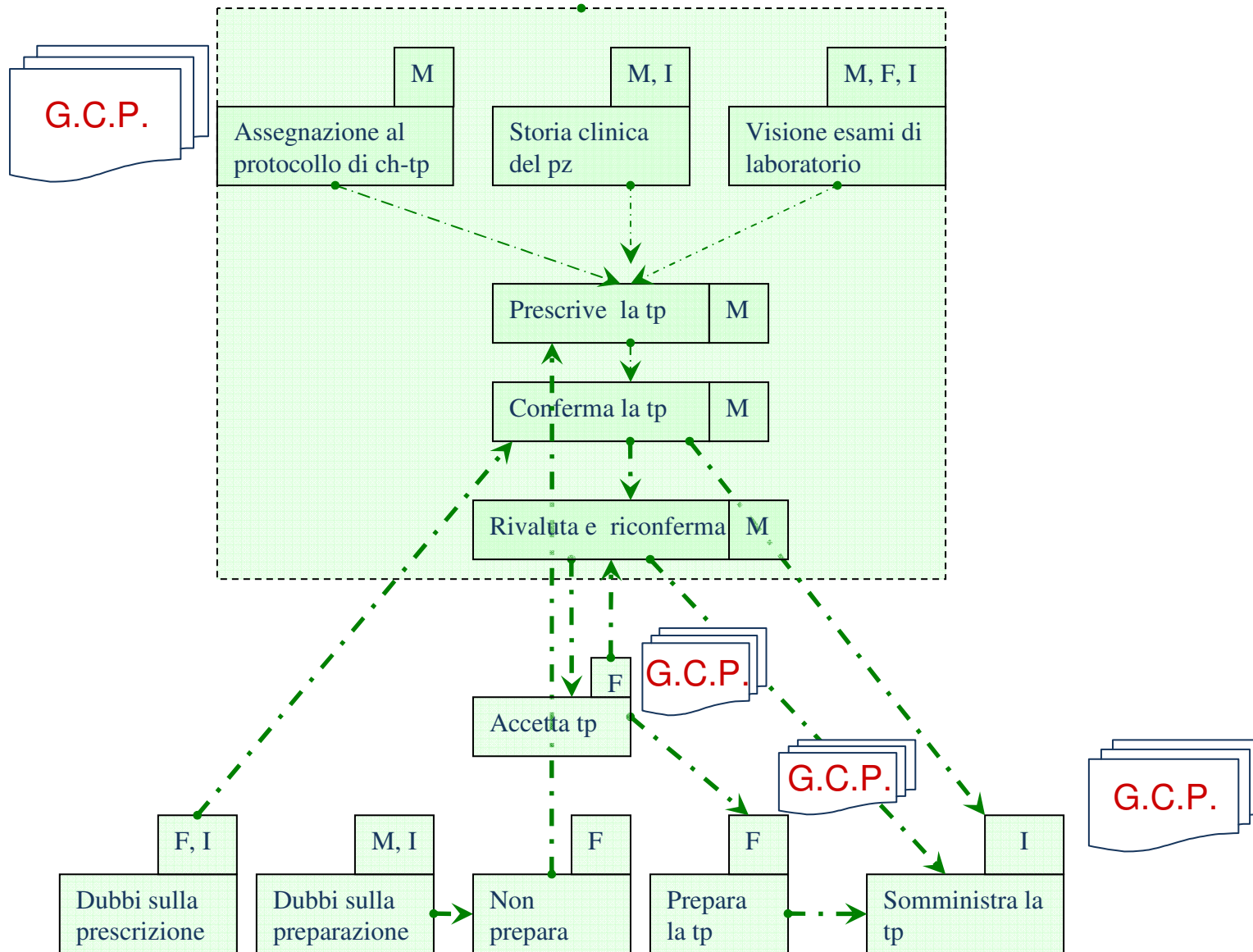
Inteso come insieme delle *condizioni, relazioni e attività*
Integrate e coordinate dei tre principali attori:

- ✓ Oncologo;
- ✓ Farmacista;
- ✓ Infermiere;

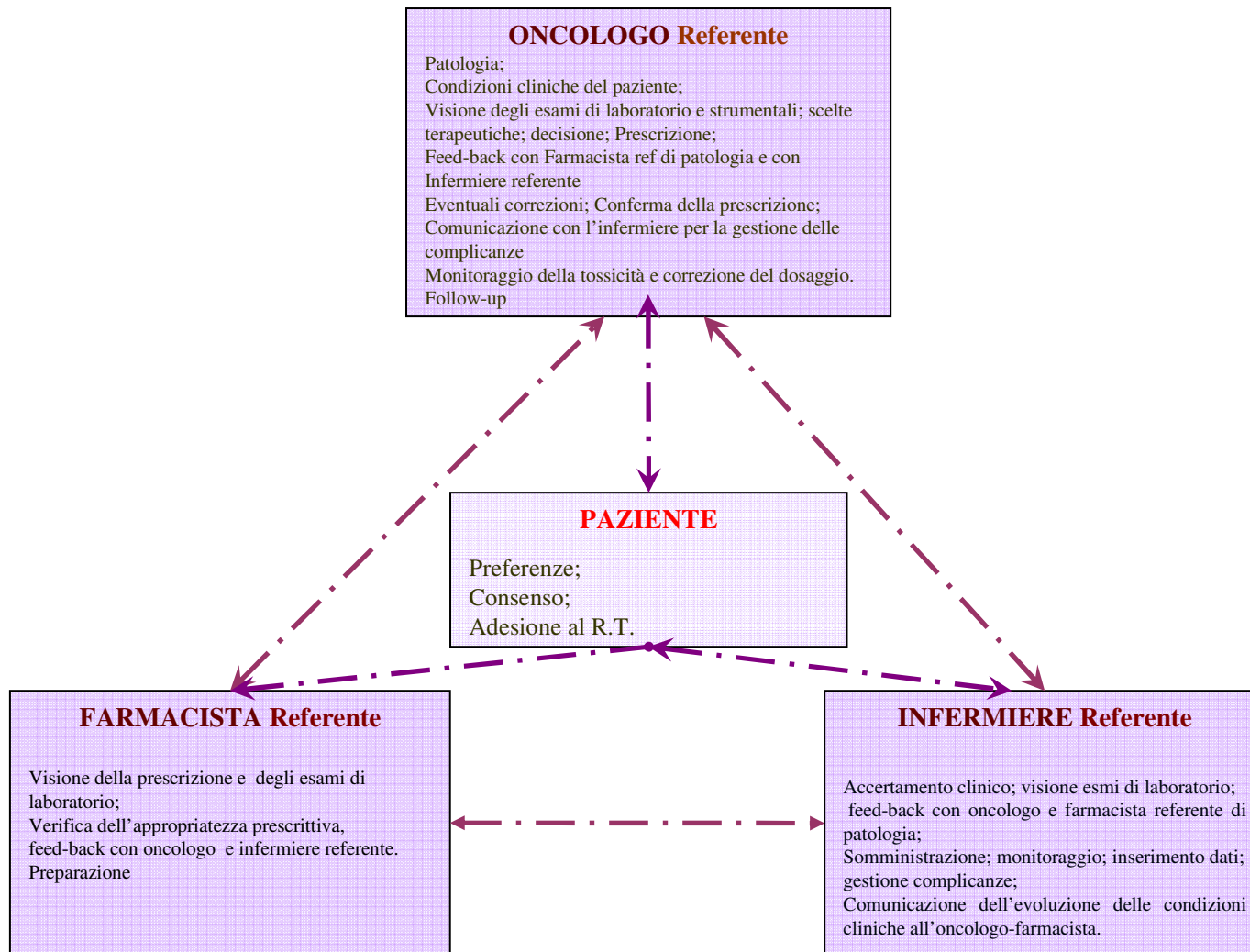
Con al centro il **PAZIENTE**, sul quale produce degli

EFFETTI

Condizioni: Intese come i **meccanismi di controllo** per l'esecuzione di un piano terapeutico appropriato in tutta la sua **sicurezza** ed **interezza**.



Percorso terapeutico: Relazioni



Presa in carico della terapia

Infermiere referente (per quel paziente):

- ✓ Conosce il **paziente**, la sua patologia, le comorbidità
- ✓ Conosce il **piano terapeutico** ed i suoi possibili effetti collaterali
- ✓ Previene i **rischi correlati**, gestisce le complicanze e riduce i loro effetti
- ✓ **Comunica** con gli altri membri di equipe per ottimizzare le condizioni di realizzazione del piano terapeutico

Conosce il paziente

- ✓ Accertamento delle **condizioni cliniche generali**: esame obiettivo con rilevazione e misurazione dei parametri vitali; intervista diretta e consultazione della cartella clinica integrata con visione degli esami
- ✓ **Comorbidità** quali elementi che potrebbero predisporlo ad un maggiore rischio di effetti collaterali
- ✓ **Stato delle vene** in previsione della necessità di un accesso venoso sicuro

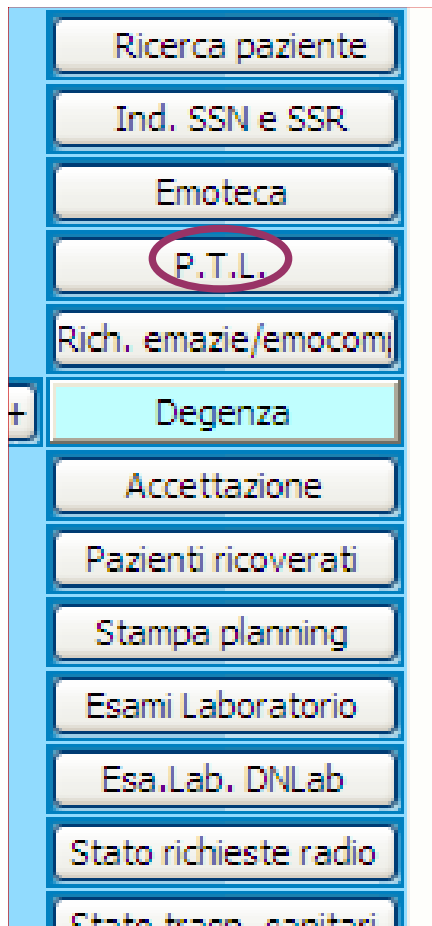
Informazioni indispensabili sul paziente

- ✓ Identità del paziente;
- ✓ Peso+altezza;
- ✓ Stabilità emodinamica;
- ✓ Compliance cardio-respiratorio;
- ✓ Funzionalità renale;
- ✓ Funzionalità epatica;
- ✓ Grado di tossicità midollare;
- ✓ Grado di idratazione/eventuali sintomi di sovraccarico;
- ✓ Stato delle vene;
- ✓ Altri farmaci che assume il paziente (possibili interazioni, es FANS);
- ✓ Se è stato o dovrà essere sottoposto a radio terapia (rischio di reazione cutanea);
- ✓ Grado di comprensione delle informazioni legate alla terapia e l'adesione al regime terapeutico, punti di forza e di debolezza;
- ✓ Grado di autonomia.



Informazioni indispensabili sulla terapia

- Richiede una ***premedicazione*** che se non eseguita nei tempi e modi previsti può comportare a gravi eventi avversi (alimta);
- Prevede l'infusione di ***un'importante idratazione*** per ovviare la nefrotossicità (cisplatino);
- Richiede un ***accesso venoso sicuro*** per prevenire complicanze locali quali stravasi (cisplatino);
- Richiede stretto ***monitoraggio del paziente*** all'inizio, in corso di infusione e al termine della terapia.



EFFETTI INDESIDERATI (Alimta):

Molto comuni ($\geq 10\%$):

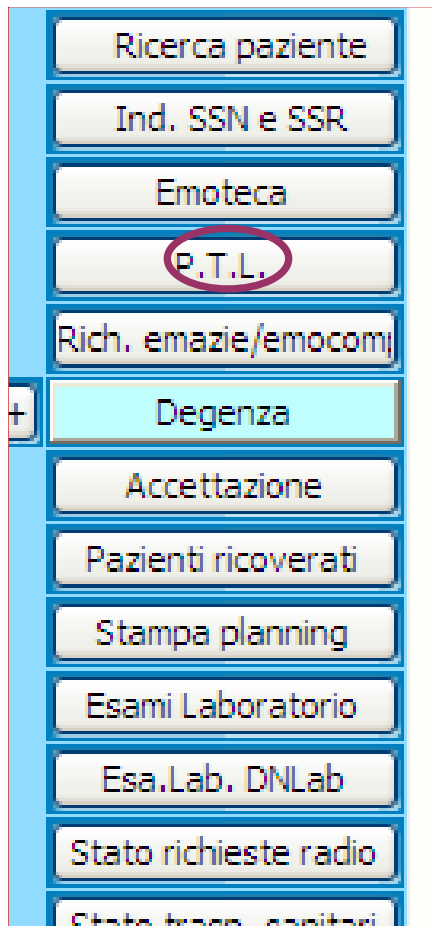
- *Ematologici* (neutropenia, granulocitopenia, leucopenia, anemia);
- *Gastrointestinali*: (diarrea, vomito, nausea, stomatite/faringite, anoressia);
- *Sistemiche*: affaticamento;
- *Patologie della cute* e del tessuto sottocutaneo: eruzione cutanea/desquamazione.

Comuni ($\geq 1\%$ e $\leq 5\%$):

Reazione allergica/ipersensibilità, alopecia, prurito, orticaria, dolore addominale, insufficienza renale, infezione, piressia, neutropenia febbrile, neuropatia sensitiva, aumento della creatinina, riduzione della clcr, aumento dei valori di AST, ALT e GGT, congiuntivite, stipsi, disidratazione, disgeusia.

• Non comune ($< 1\%$):

aritmia sopraventricolare.



EFFETTI INDESIDERATI (Cisplatino):

- **Molto comuni ($\geq 10\%$):**
Ematologici (neutropenia, leucopenia, piastrinopenia, anemia);
Gastrointestinali: (vomito, nausea, anoressia, diarrea);
Ototossicità;
Nefrotossicità;
Febbre
- **Comuni ($\geq 1\%$ e $\leq 10\%$):**
Neurotossicità, flebiti nel sito di infusione, disturbi respiratori, infezioni, setticemia, neoplasie, aumento dei valori di AST, ALT e GGT, possibile comparsa di edema, rossore e dolore nella sede di infusione
- **Non comune ($< 1\%$):**
Ipersensibilità sotto forma di: prurito, orticaria, eritema; reaz anafilattiche con ipotensione, tachicardia, dispnea, broncospasmo, edema faciale e febbre, alopecia
- **Rari (1/10.000 a ≤ 1.000):**
Anemia emolitica, emolisi, squilibri elettrolitici, disturbi cerebrali, stomatite/faringite
- **Molto rari ($\leq 1/10.000$)**
Microangiopatia trombotica, aumento della sideremia

L'infermiere referente

- **Integra le informazioni** relativi al paziente sulla cartella clinica;
- **Comunica al medico e al farmacista** eventuali informazioni rilevanti che potrebbero rendere necessaria una modifica del percorso di tp onde evitare potenziali rischi del percorso stesso;
- **Completa le informazioni** riguardo la terapia con il paziente;
- **Riceve le informazioni** riguardo la terapia e ai farmaci impiegati dal medico e dal farmacista

Condizioni per iniziare la somministrazione

- Consenso informato alla terapia firmato dal paziente;
- **Stabilità emo-dinamica del paziente;**
- Avvenuta premedicazione con: (Soldesam 4 mg o Deltacortene F h 8-20 gg -1/0/+1; folingrav 1 cp al dì da 7gg prima dell'inizio; Vit B12 1000 mcg 1 fl >7gg dall'inizio chtx; No FANS 48 h prima e dopo la terapia;
- **Accesso venoso sicuro;**
- Valori ematici accettabili per la somministrazione (della tp: ANC \geq 1500; Plt \geq 100.000; Cl Creatinina \geq 45 ml/min; Bilirubina totale \leq 3,6 mg/dl; Fosfatasi alcalina \leq 312 U/L; ALT \leq 99 U/L; AST \leq 96 U/L, oppure 5 volte il limite superiore se il fegato è sede di metastasi)
- **Identificazione del paziente;**
- **Verifica della congruenza tra il peso, altezza e dose;**
- Comunicazione tra Medico-farmacista-infermiere per l'esecuzione del piano di terapia;
- Completamento delle informazioni al paziente

Attività infermieristiche

- Esegue l'accertamento infermieristico;
- Inserisce i dati rilevati al paziente sul sistema informatico;
- Si accerta sui rischi correlati alla tp e su quelli correlati alle condizioni di base del pz (consulta la cartella clinica integrata);
- Visiona gli esami di laboratorio e la consegna medica;
- Provvede alla premedicazione come da schema, e segnala eventuale mancata avvenuta della stessa e la motivazione al medico e al farmacista;
- Si informa sulla stabilità dei chemioterapici dal momento della loro diluizione e della modalità di conservazione (alimta 24 h a T° 2-25°C; cisplatino 72 h a T°15-25°C) ;
- Si informa sui DM richiesti per la corretta somministrazione della tp (deflussore oscurato per il cisplatino in quanto fotosensibile);

Attività infermieristiche

- **Garantisce accesso venoso sicuro** riconoscendo i propri limiti nei casi difficili e chiede collaborazione con altre figure: collega esperto, anestesista nell'immediato, programma il posizionamento di un accesso centrale di lunga permanenza (PICC, PORTH) per i cicli successivi;
- **Segnala eventuali dubbi** al medico e al farmacista e può chiedere una temporanea sospensione della preparazione della tp quando ritiene che le condizioni cliniche del pz non consentono una somm.ne sicura della tp.

Attività infermieristiche

- Informa il pz riguardo il **rischio di complicanze locali** quali stravasi e flebiti nella sede di inserimento della via infusiva, insegnando i segni e sintomi per una precoce segnalazione e minimizzazione delle conseguenze;
- **Rispetta i tempi** prescritti nella somministrazione dei chemioterapici (alimta 10 minuti; cisplatino 1 ora);
- Verifica il grado di apprendimento, **comprensione delle informazioni** riguardo la terapia con il paziente e completa, utilizzando comunicazione efficace;
- Stabilisce una relazione di aiuto che favorisce **l'adesione del paziente al regime terapeutico**;
- Monitorizza, gestisce e registra eventuali **effetti collaterali** acuti o complicanze locali e sistemiche in corso di somministrazione della chemioterapia (HSR, nausea, vomito, diarrea, dolore toracico/addominale);

Attività infermieristiche

- Monitorizza la **funzionalità renale** per eventuali segni di nefrotossicità acuta quali: aumento improvviso di peso; diuresi oraria < 100 ml/h; aumento pressorio; edemi declivi e periorbitali; disconfort periorbitale; secrezioni nasali, difficoltà respiratoria, aumento Fc e desaturazione;
- Monitorizza il pz per eventuale comparsa di **segni di sovraccarico circolatorio**
- Segnala con tempestività tali eventi al medico e applica le misure da lui prescritte
- Monitorizza la **comparsa del vomito** ed interviene per il miglior controllo di tale sintomo, provvede ad una adeguata idratazione ed apporto alimentare;
- Monitorizza e segnala tempestivamente eventuale comparsa di **grave reazione cutanea**;
- Monitorizza eventuale **comparsa di diarrea** e in collaborazione con il medico interviene in base alla gravità di tale complicanza;
- Programma gli esami ematochimici di controllo per valutare la **tossicità midollare, renale ed epatica**;
- Nei pz in trattamento con anticoagulanti programma **monitoraggio frequente dell'INR**;
- Insegna al pz comportamenti da tenere onde evitare il rischio di complicanze durante interciclo (rischio disidratazione, iponutrizione, infezioni, sanguinamenti...)



Caso clinico 1: Discussant

Alimta – cisplatino I linea

G. Longo - V. Di Iorio

Discussant:

Applicazione delle raccomandazione GReFO

La classificazione degli schemi non tiene conto della linea di trattamento e delle caratteristiche specifiche del paziente (*età e performance status*) che sono invece parte delle raccomandazioni GReFO,

Il farmacista di patologia tramite la funzione “***I giorno I ciclo***” individua in modo anticipatorio i pazienti in nota per trattamento con Alimta e provvede alla verifica della appropriatezza prescrittiva secondo la raccomandazione.

1. Appropriata prescrizione

2. Aderenza alle raccomandazioni GReFO

Farmaco	Nuova indicazione terapeutica	Sottogruppi pazienti	Raccomandazione GReFO	Stima n.pazienti GReFO	Note
Alimta	In combinazione con cisplatino in prima linea carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose	CASO N.1	Pazienti non anziani (età < 70 anni) in buone condizioni generali (PS 0-1)	Raccomandazione positiva debole (PUO' essere utilizzato)	30-50% dei casi rispondenti ai criteri
		CASO N.2	Panziani (età >= 70 anni) in buone condizioni generali (PS 0-1)	Raccomandazione NEGATIVA debole (non DOVREBBE essere usato)	10-20% dei casi rispondenti ai criteri
		CASO N.3	Pazienti non in buone condizioni generali (PS >= 2)	Raccomandazione NEGATIVA forte (non DEVE essere usato)	inferiore al 5% dei casi rispondenti ai criteri

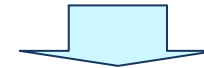
Paziente G.G (30/09/1962) ECOG PS 1:



Sottogruppo 1:
raccomandazione
positiva debole

Applicazione delle raccomandazione GReFO: lo strumento del farmacista di patologia

Elenco pazienti con inizio terapia da 01/01/2010	Terapia	Setting	Linea	Data inizio	Indicazioni SSR /GREFO	parametri	Note Medico	FIRMA MEDICO AD ATTESTAZIONE DEI PARAMETRI
1 B.S 29/01/1957	ALIMTA-CISPLATINO	Avanzato	I linea	19/01/2010	CASO 1	< 70aa PS 0-1		
2 S.S 17/01/1960	ALIMTA-CISPLATINO	Avanzato	I linea	21/01/2010	CASO 1	< 70aa PS 0-1		
3 F.L18/02/1945	ALIMTA-CISPLATINO	Avanzato	I linea	26/01/2010	CASO 1	< 70aa PS 0-1		
4 B.B 19/10/1946	ALIMTA-CISPLATINO	Avanzato	I linea	26/03/2010	CASO 1	< 70aa PS 0-1		
5 N.R 19/10/1956	ALIMTA-CISPLATINO	Avanzato	I linea	01/04/2010	CASO 1	< 70aa PS 0-1		
6 V.G 09/02/1947	ALIMTA-CISPLATINO	Avanzato	I linea	02/04/2010	CASO 1	< 70aa PS 0-1		
7 G.G 30/09/1962	ALIMTA-CISPLATINO	Avanzato	I linea	13/04/2010	CASO 1	< 70aa PS 0-1		
8 C.Q 01/05/1954	ALIMTA-CISPLATINO	Avanzato	I linea	22/04/2010	CASO 1	< 70aa PS 0-1		
9 C.G 12/06/1973	ALIMTA-CISPLATINO	Avanzato	I linea	27/04/2010	CASO 1	< 70aa PS 0-1		
10 G.W 26/11/1948	ALIMTA-CISPLATINO	Avanzato	I linea	29/04/2010	CASO 1	< 70aa PS 0-1		



Il medico attesta la validità dei parametri visualizzati dal farmacista nella cartella clinica informatizzata

Applicazione delle raccomandazione GReFO: monitoraggio continuo

Situazione pazienti Alimta al 30 settembre 2010

		Raccomandazioni e GReFO	Stima n.pazienti GReFO	Stima pz IRST anno 2010	Pazienti da gennaio a settembre 2010	pazienti attivi a settembre	Media cicli pazienti terminati
Alimta I linea	Pazienti non anziani (età < 70 anni) in buone condizioni generali (PS 0-1)	Raccomandazione positiva debole (PUO' essere utilizzato)	30-50% dei casi rispondenti ai criteri	dai 10 a 15 pz	18	5	4,76
	Panziani (età >= 70 anni) in buone condizioni generali (PS 0-1)	Raccomandazione NEGATIVA debole (non DOVREBBE essere usato)	10-20% dei casi rispondenti ai criteri	n.3 pazienti	1	0	
	Pazienti non in buone condizioni (PS maggiore o uguale a 2)	Raccomandazione NEGATIVA FORTE	<5% dei casi	non stimato	0	0	
				da 10 a 18 pazienti	19	5	4,55
Alimta II Linea	Indicazioni SSR :in monoterapia in pazienti con PS 0-1 candidabili ad una seconda linea di chemioterapia, non candidati al trattamento con docetaxel				21	7	3,71
Alimta 12 h IC	sperimentazione no profit				1	0	1
Totale pazienti Alimta NSCLC					41	12	4,18



Carlo Milandri

Caso clinico 2:
Paziente B.M.R (13/08/1955)
Tarceva II linea

ANAMNESI E DATI CLINICI

Anamnesi

- ⊙ Donna, 55 aa
- ⊙ Non fumatrice
- ⊙ Anamnesi remota: 1986 asportazione di cisti ovarica dx
 - 2007 intervento a livello della spalla dx per riferita rottura tendinea
 - Seguita in ambiente endocrinologico per noduli tiroideiRiferisce: 2009:comparsa di disfonia non responsiva a terapia aerosolica.
- ⊙ ECOG PS 0

Diagnosi

- agoaspirato transbronchiale: E.I Cellule carcinomatose. Si esclude microcitoma. Probabile adenocarcinoma
- ⊙ Linfonodi mediastinici, metastasi cerebrali, metastasi ossee
 - ⊙ Stadio IV

TERAPIA

Cisplatin **75 mg/sqm** **day 1**
Pemetrexed **500 mg/sqm** **day 1**
every 21 days
Zometa 4mg every 28 days

6 cicli da dicembre 2009 a maggio 2010

TOLLERANZA

nausea G2

astenia G2

epigastralgia

tachicardia

alopecia

RISPOSTA

- Iniziale RP dopo 3 cicli
 - PD dopo il VI ciclo

LINEE GUIDA NCCN

NCCN®

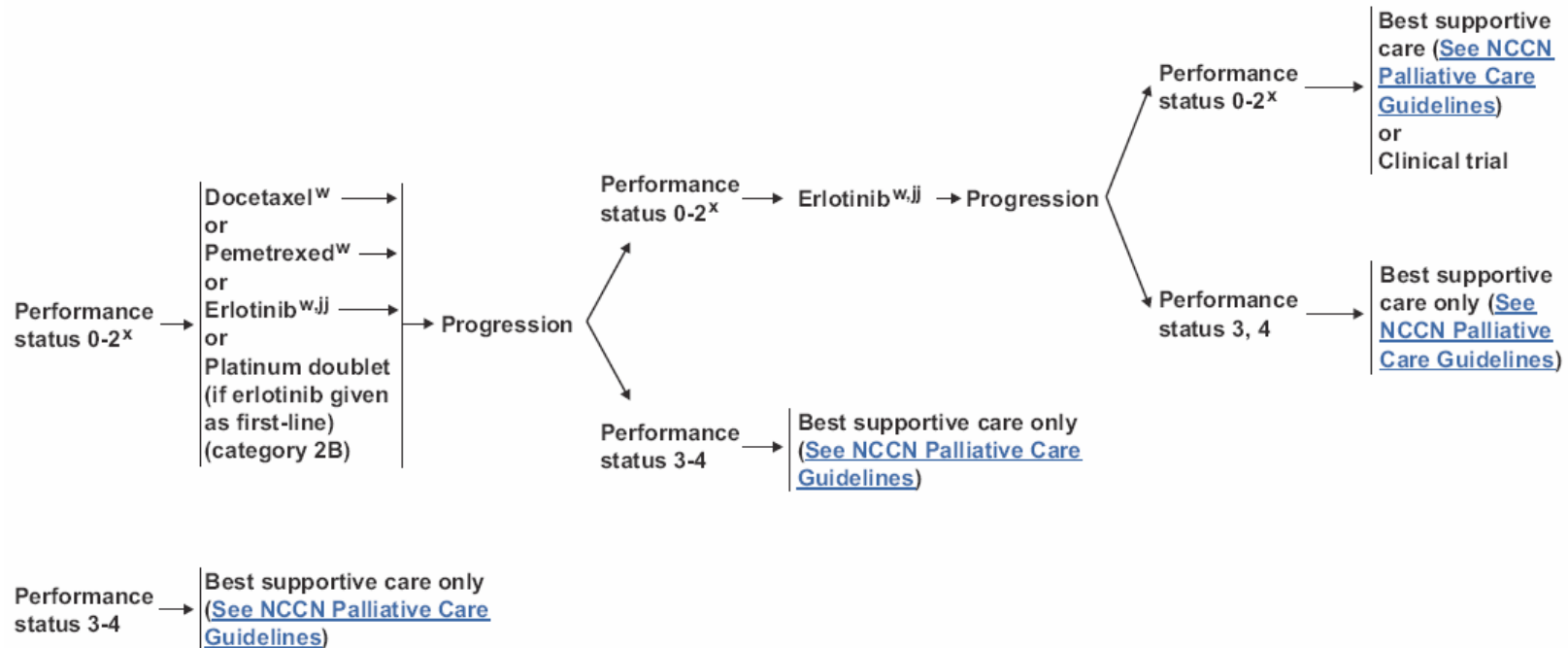
Practice Guidelines
in Oncology – v.2.2010

Non-Small Cell Lung Cancer

[Guidelines Index](#)
[NSCL Table of Contents](#)
[Staging, Discussion, References](#)

PROGRESSIVE SECOND-LINE THERAPY
DISEASE

THIRD-LINE THERAPY



^w See [Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-F\)](#).

^x Performance status (PS) 2 patients have greater toxicity and potential for lower benefit than PS 0-1 patients.

^{ij} Patients with a performance status of 3 were included in the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group (NCIC-CTG) trial BR.21. Erlotinib may be considered for PS 3 and 4 patients with EGFR mutation.

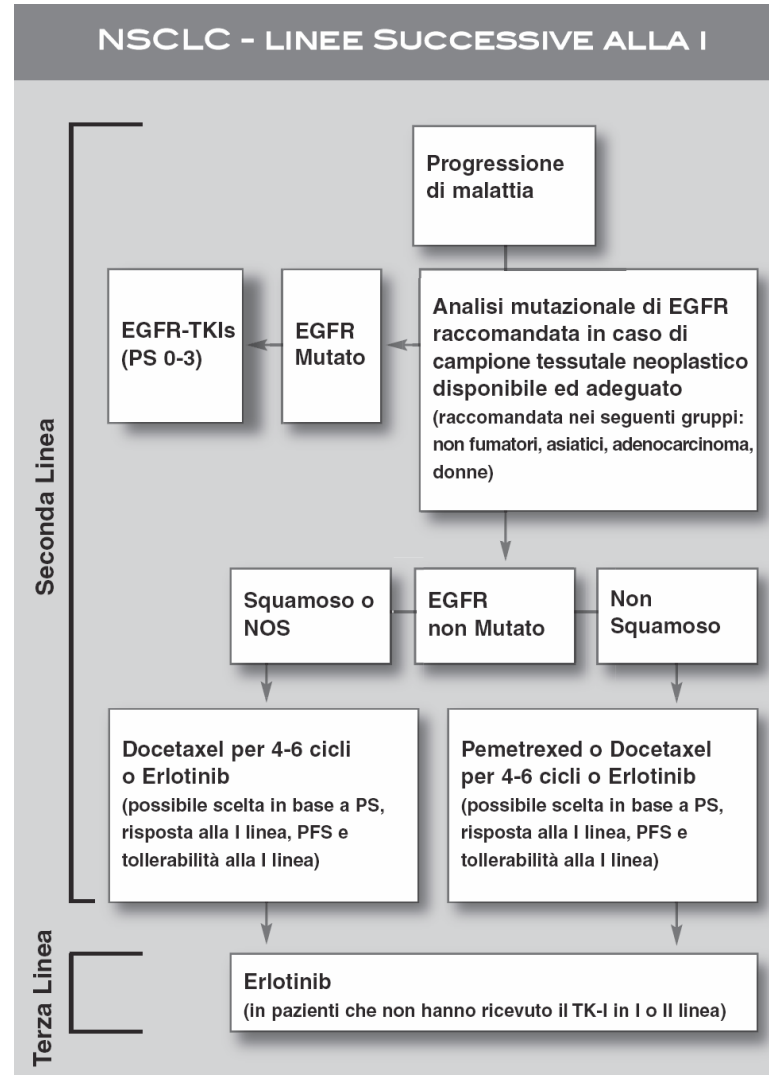
ESMO 2010 - STAGE IV NSCLC – SECOND LINE

Second-line treatment improves disease-related symptoms and survival in patients with PS0–2 [docetaxel, pemetrexed (non-squamous histology only), gefitinib];

the same is true for **erlotinib** in second-line patients who cannot tolerate chemotherapy and third-line patients with PS0–3 [I, A].

Second-line combination regimens have demonstrated higher response and progression-free survival but no improvement of overall survival compared with single agent treatments in a recent meta-analysis [I, A].

LINEE GUIDA AIOT



RAZIONALE ERLOTINIB

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 14, 2005

VOL. 353 NO. 2

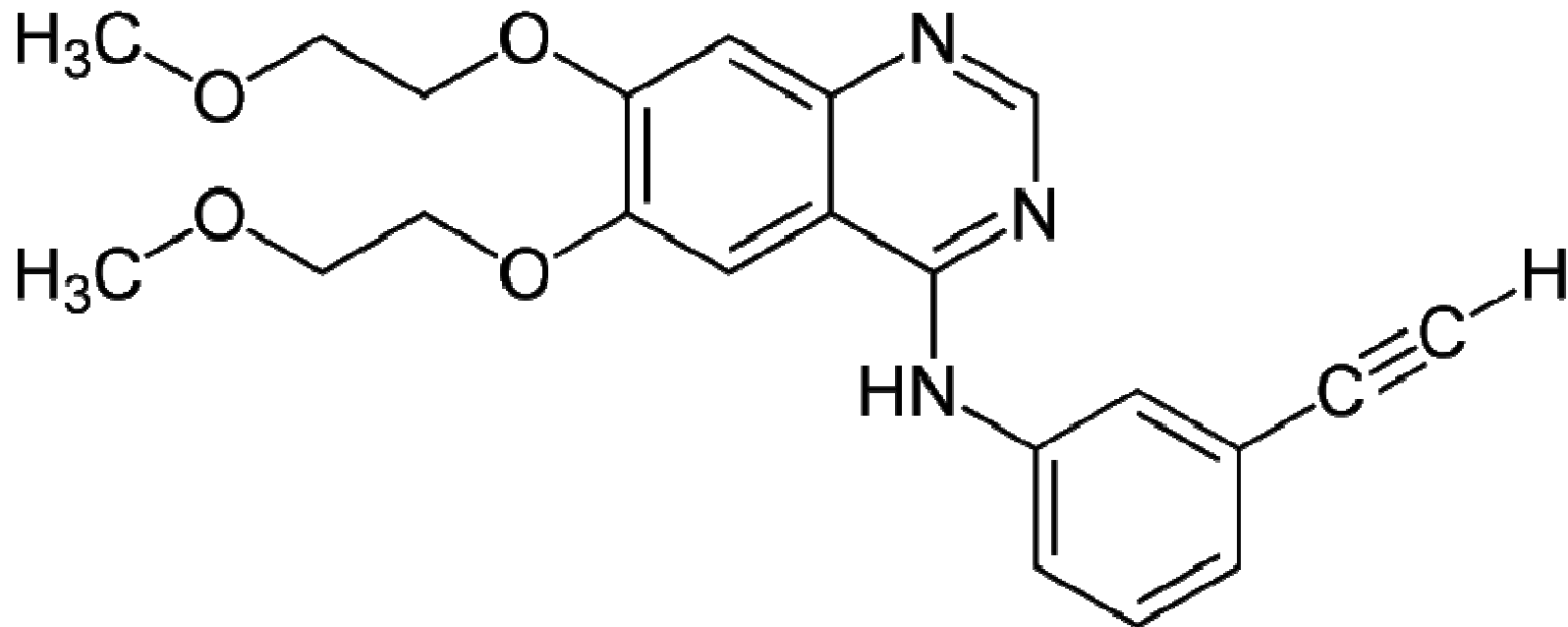
Erlotinib in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer

Frances A. Shepherd, M.D., José Rodrigues Pereira, M.D., Tudor Ciuleanu, M.D., Eng Huat Tan, M.D., Vera Hirsh, M.D., Sumitra Thongprasert, M.D., Daniel Campos, M.D., Savitree Maoleekoonpiroj, M.D., Michael Smylie, M.B., Ch.B., Renato Martins, M.D., Maximiliano van Kooten, M.D., Mircea Dediu, M.D., Brian Findlay, M.D., Dongsheng Tu, Ph.D., Dianne Johnston, Andrea Bezjak, M.D., Gary Clark, Ph.D., Pedro Santabárbara, M.D., Ph.D., and Lesley Seymour, M.D., Ph.D.,
for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*

ERLOTINIB

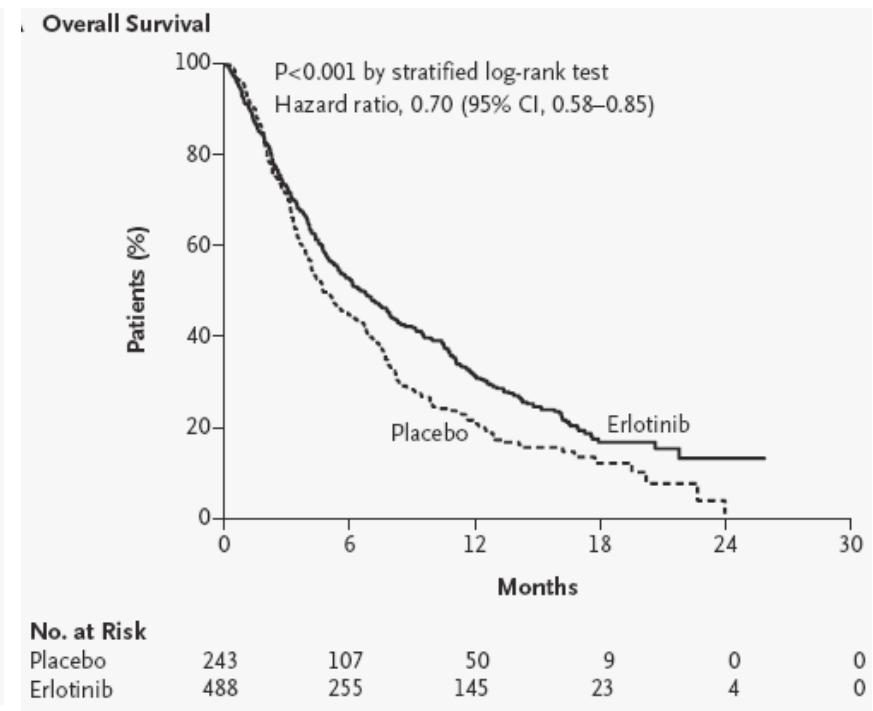
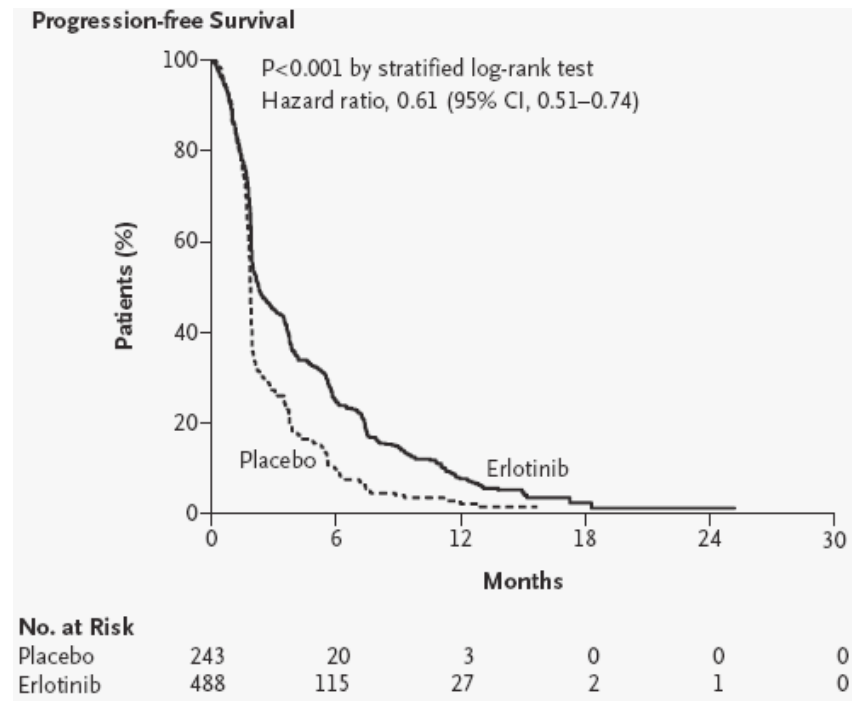
Inibitore del dominio tirosin-chinasico delle EGFR.

Inibitore di ERBB1, compete per il sito di legame con l'ATP a livello della porzione citoplasmatica del recettore.



OS e PFS

primary end point was overall survival; 731 pts



Frances A. Shepherd, N Engl J Med 2005;353:123-32.

ANALISI DELLA RISPOSTA

Factor	No. of Cases Evaluated	No. of Responses (Complete and Partial)	Overall Response Rate (%)	P Value
Treatment				
Erlotinib	427	38	8.9	<0.001
Placebo	211	2	<1	
Sex				
Male	281	17	6.0	0.006
Female	146	21	14.4	
Pathological subtype				
Adenocarcinoma	209	29	13.9	<0.001
Other	218	9	4.1	
Smoking status				
Current smoker or ever smoked	311	12	3.9	<0.001
Never smoked	93	23	24.7	
Unknown	23	3	13.0	
Race or ethnic group				
Asian	53	10	18.9	0.02
Other	374	28	7.5	

Frances A. Shepherd, N Engl J Med 2005;353:123-32.

ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA

Factor	No. of Patients	Univariate Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value	Multivariate Hazard Ratio (CI) [‡]	P Value [§]
Treatment group					
Erlotinib	488	0.7 (0.6–0.9)	<0.001	0.7 (0.6–0.9)	0.002
Placebo	243				
Pathological subtype					
Adenocarcinoma	365	0.7 (0.6–0.9)	0.008	0.8 (0.6–0.9)	0.004
Other	366	0.8 (0.6–1.0)	0.07		
Smoking status					
Current smoker or ever smoked	545	0.9 (0.7–1.0)	0.14	Reference group	
Never smoked	146	0.4 (0.3–0.6)	<0.001	0.8 (0.6–1.0)	0.048
Unknown	40	1.1 (0.5–2.6)	0.80	1.0 (0.7–1.5)	0.89
Race or ethnic group					
Asian	91	0.6 (0.4–1.0)	0.06	0.7 (0.5–0.9)	0.01
Other	640	0.8 (0.7–0.9)	0.01		

Frances A. Shepherd, N Engl J Med 2005;353:123-32.

RAZIONALE TARCEVA

VOLUME 26 · NUMBER 26 · SEPTEMBER 10 2008

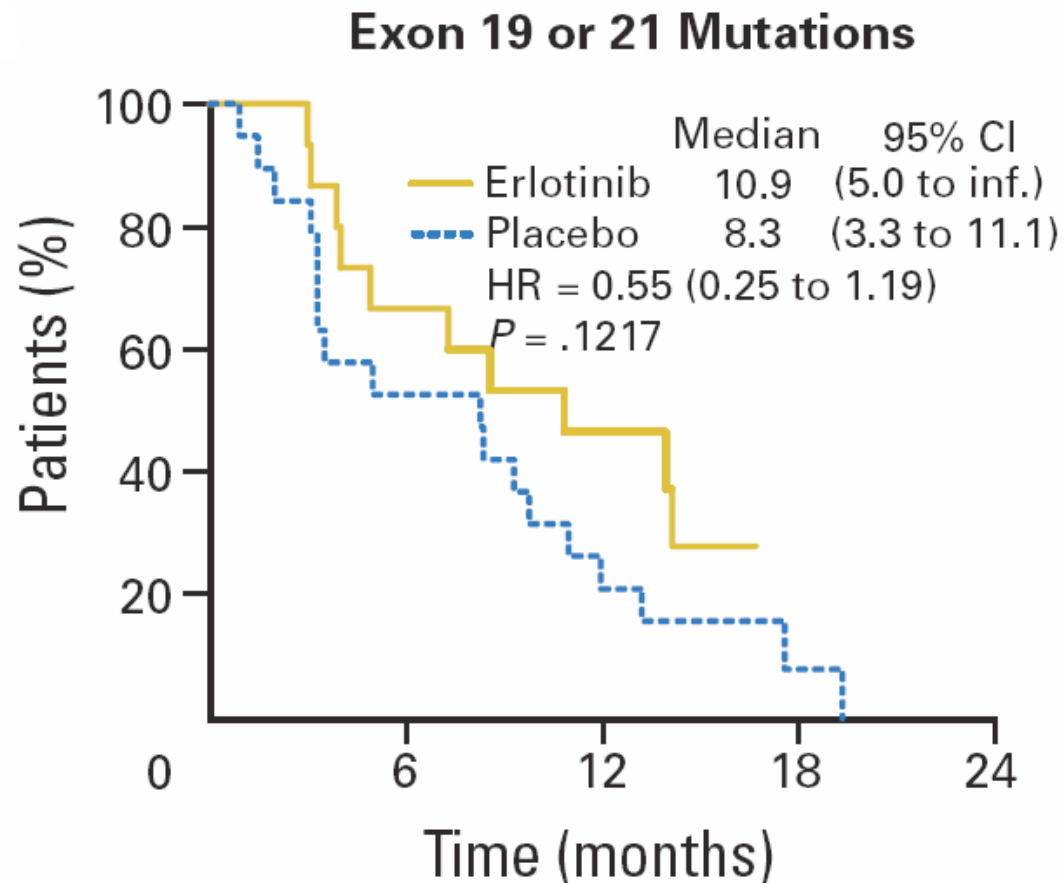
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Role of *KRAS* and *EGFR* As Biomarkers of Response to Erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21

Chang-Qi Zhu, Gilda da Cunha Santos, Keyue Ding, Akira Sakurada, Jean-Claude Cutz, Ni Liu, Tong Zhang, Paula Marrano, Marlo Whitehead, Jeremy A. Squire, Suzanne Kamel-Reid, Lesley Seymour, Frances A. Shepherd, and Ming-Sound Tsao

SOPRAVVIVENZA E RUOLO EGFR



TERAPIA

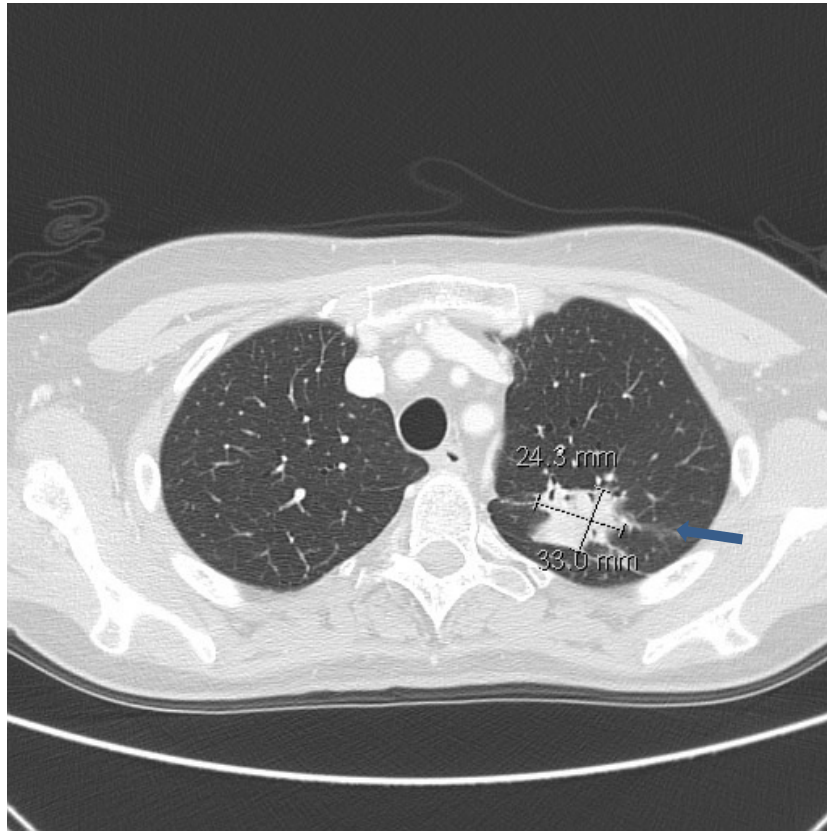
- Trattamento RT encefalico e osseo
- Alla luce del dato clinico della paziente (donna, adk, non fumatrice) e del LNN mediastinico fortemente necrotico (rischio di prelievo di materiale non analizzabile), e anche alla luce dello studio BR.21 terapia proposta di II linea

Tarceva 150 mg 1 cp/die

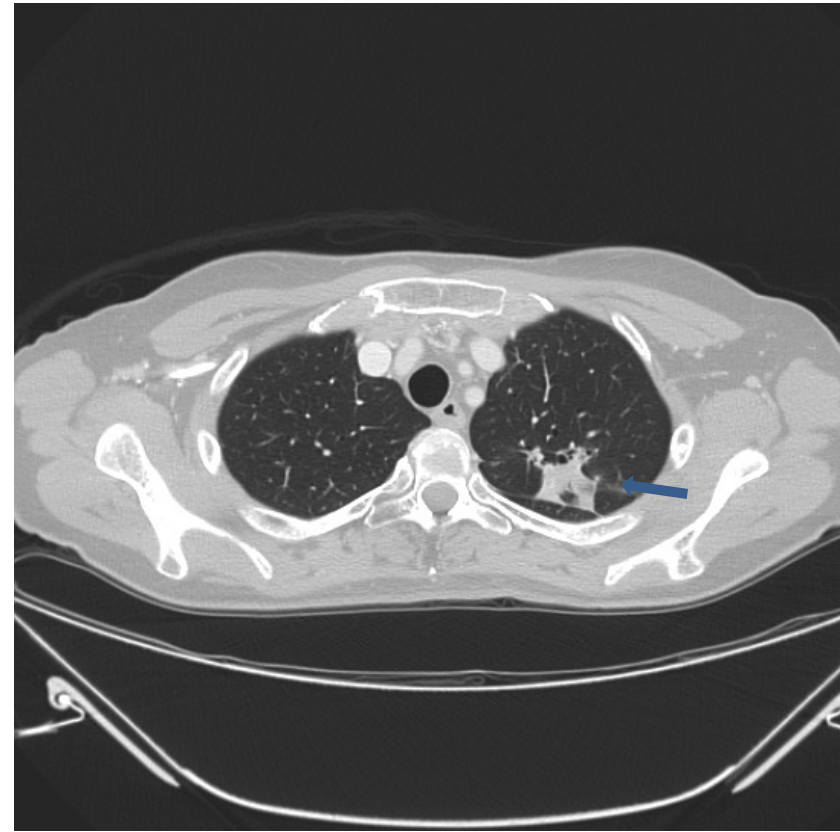
RISPOSTA

- 24.05.2010 TC TB: lesione espansiva al segmento apico-dorsale del lobo superiore sinistro (33x24mm), adesa alla scissura e che si estende caudalmente fino all'ilo. 2.incremento dell'adenopatia mediastinica 3. Lieve incremento della sclerosi delle lesioni ossee
- 25.08.2010 TC TB:stabile la lesione espansiva al segmento apicodorsale del lobo superiore sinistro (26x29mm), adesa alla scissura e che si estende caudalmente fino all'ilo. Riduzione dell'adenopatia mediastinica. Multiple lesioni ossee sclerotiche

RISPOSTA



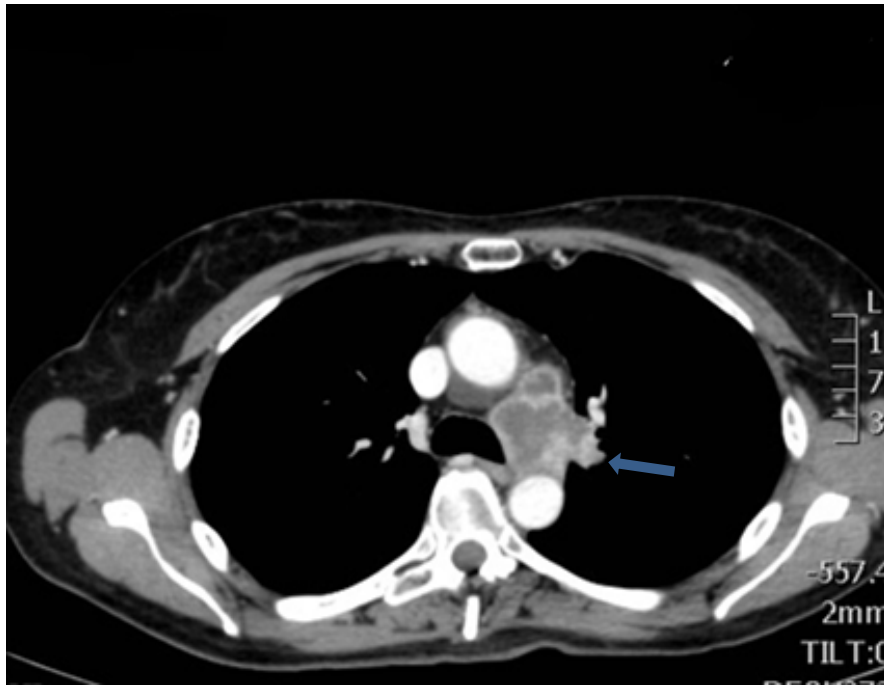
TC basale



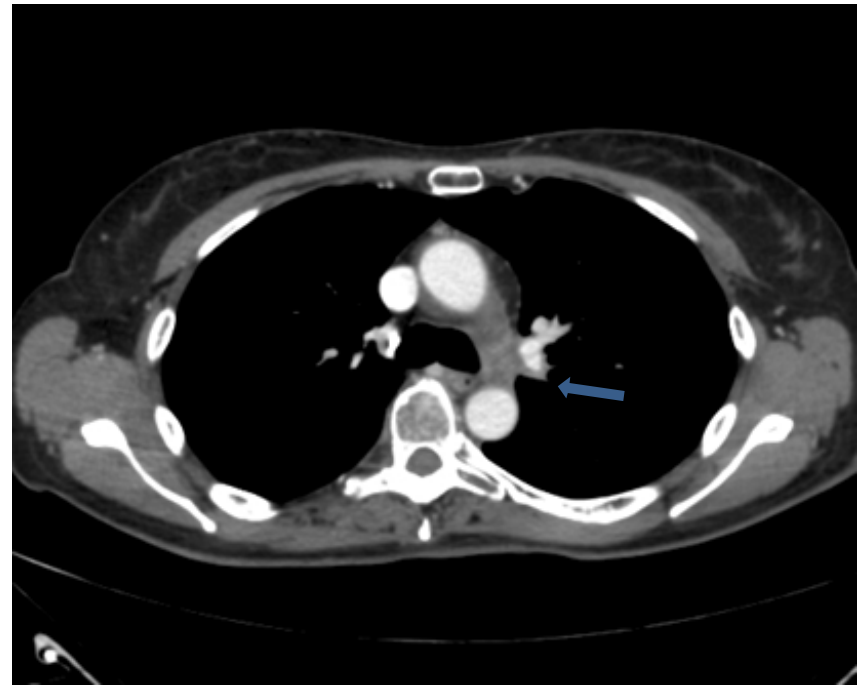
TC dopo 3 mesi

Stabile la lesione al lobo superiore di sinistra

RISPOSTA



TC basale



TC dopo 3 mesi

Ridotte le adenopatie mediastiniche

CONCLUSIONI

- Tutt'ora in trattamento con Tarceva
- IV ciclo in attesa di rivalutazione TC TB
 - PS 0
- Buona tolleranza al trattamento



Carla Masini

Caso clinico 2: allestimento della terapia e azioni correlate

Tarceva II linea

Validazione della prescrizione

1. Valutazione dell'appropriatezza della prescrizione secondo i seguenti criteri : sistema regolatorio nazionale e regionale
2. Assenza di interazioni tra farmaci presenti in letteratura
3. Valutazione di problematiche logistiche nel processo terapeutico

1. Appropriata prescrizione

ERLOTINIB: ASPETTI REGOLATORI

Indicazioni registrate:



Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule: EMA-AIFA



Tarceva è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico. Nel prescrivere Tarceva, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza.

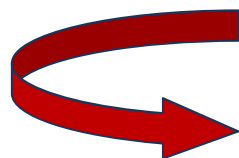
Il trattamento non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza o altri effetti clinicamente rilevanti in pazienti con tumori EGFR-negativi.

Carcinoma Pancreatico : EMA



Tarceva in associazione con la gemcitabina è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma pancreatico metastatico.

Nel prescrivere Tarceva, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza. Non è stato dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti con malattia localmente avanzata.



Indicazione non presa in carico dal SSN

1. Appropriata prescrizione ERLOTINIB: ASPETTI REGOLATORI



FARMACO SOGGETTO A MONITORAGGIO AIFA AI SENSI DELLA RIMBORSABILITA' SSN per la indicazione seguente:

Trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico



Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale del Farmaco



"La CRF raccomanda l'utilizzo dell'erlotinib solo per l'indicazione sottoposta a monitoraggio (ovvero trattamento dei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule) e solo mediante la compilazione dell'apposita scheda AIFA on line, prevedendo la valutazione clinica dopo i primi 2 mesi di trattamento ai fini di un proseguimento del trattamento per i soli pazienti con beneficio clinico."



Gifi: in II linea solo per pazienti donne non fumatrici
(Marzo 2008)

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

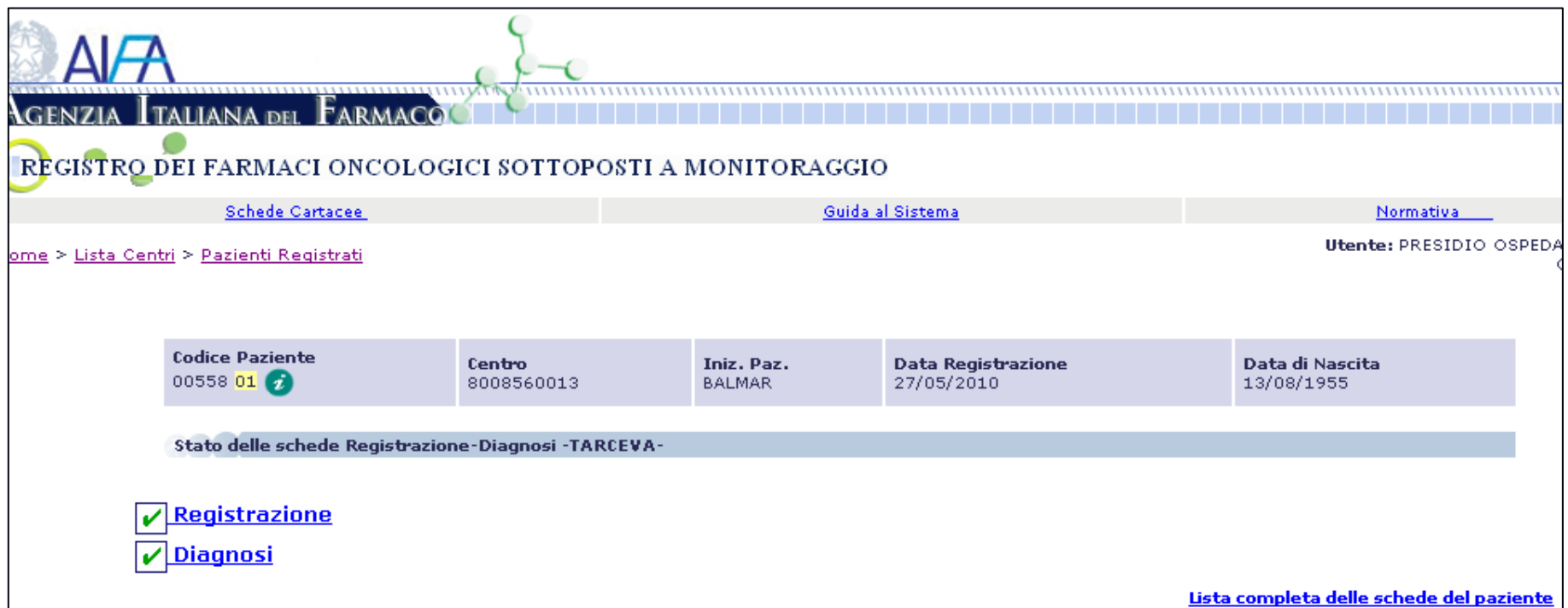


Ulteriori criteri a completamento della stesura documento di valutazione su inibitori EGFR?


1. Appropriatelyzza prescrittiva

ERLOTINIB: ASPETTI REGOLATORI

- ### 1. Aderenza alle indicazioni registrate Aifa e CRF
- Registrazione del paziente nel sito OncoAifa



The screenshot displays the AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) website interface for the OncoAifa system. The header includes the AIFA logo and the text "AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO". Below this, the page title is "REGISTRO DEI FARMACI ONCOLOGICI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO". Navigation links include "Schede Cartacee", "Guida al Sistema", and "Normativa". The user is identified as "Utente: PRESIDIO OSPEDA". The breadcrumb trail shows "Home > Lista Centri > Pazienti Registrati".

Codice Paziente	Centro	Iniz. Paz.	Data Registrazione	Data di Nascita
00558 01 	8008560013	BALMAR	27/05/2010	13/08/1955

Stato delle schede Registrazione - Diagnosi - TARCEVA -

- [Registrazione](#)
- [Diagnosi](#)

[Lista completa delle schede del paziente](#)

1. Appropriately prescriptive

ERLOTINIB: ASPETTI REGOLATORI

- ✓ La registrazione del paziente nel sito OncoAifa è fondamentale non solo per l'appropriatezza prescrittiva e della presa in carico della prescrizione da parte del SSN
- ✓ Ma anche per SHARING RISK: rivalutazione del paziente – compilazione fine trattamento

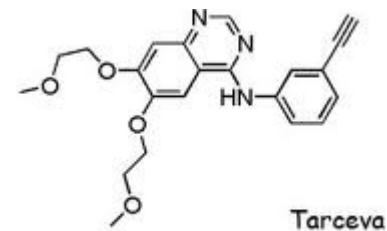


Formulazioni

- ✓ Tarceva 150 mg 30 cpr bianco-giallastra
- ✓ Tarceva 100 mg 30 cpr bianco-giallastra
- ✓ Tarceva 25 mg 30 cpr non in commercio



Posologia 1 al dì lontano dai pasti



Interazioni tra farmaci con Erlotinib-Tarceva®

- ✓ Inibitori CYP3A4: riducono il metabolismo erlotinib
 - » antifungini azolici: ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo
 - » inibitori delle proteasi
 - » eritromicina
 - » claritromicina
- ✓ Induttori CYP3A4: riduzione delle conc.plasmatiche



- » fenitoina
- » carbamazepina
- » Barbiturici
- » fumo
- » **ERBA DI S.GIOVANNI (*HYPERICUM PERFORATUM*)**

Scheda tecnica



Interazioni tra farmaci con Erlotinib-Tarceva®

- ✓ **le compresse contengono galattosio** e non devono essere somministrati a pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio o da malassorbimento di glucosio-galattosio
- ✓ **Inibitori della glicoproteina P:** alterata distribuzione/eliminazione erlotinib
 - » ciclosporina
 - » Verapamil
- ✓ **a Ph > 5 : diminuita solubilità di erlotinib,** diminuzione della conc.plasmatica
 - » antiacidi
 - » inibitori della pompa protonica
 - » anti H2



Tossicità di erlotinib

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

- ✓ *Comuni : Alopecia.*
- ✓ *Comuni (nello studio PA.3): Secchezza della cute.*
- ✓ *Comuni: Paronichia.*
- ✓ *Non comuni: Irsutismo, alterazioni delle sopracciglia, unghie fragili e che si staccano.*
- ✓ *Non comuni: Lievi reazioni cutanee come iperpigmentazione.*
- ✓ *Molto rari: Casi indicativi della sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, che in alcuni casi sono stati fatali.*

Scheda tecnica

Erlotinib tossicità dermatologica

Analisi dal 01/01/2008 al 30/04/2009

- ✓ pazienti totali n°68
- ✓ di cui n°26 pazienti sospesi per progressione malattia e n°1 paziente sospeso per tossicità gastrointestinale
- ✓ di cui n°41 pazienti valutati per tossicità dermatologica



Tossicità	N° pazienti	Trattamento eseguito
Grado 0	9	Nessun trattamento
Grado 1	14, di cui 2 hanno sospeso per alcuni giorni e hanno ridotto la dose a 100	Prodotti per la detersione delicati, creme antibiotiche e cortisoniche
Grado 2	10, di cui 4 dopo aver sospeso per alcuni giorni hanno ridotto la dose a 100 mg e 1 ha cambiato terapia	Creme antibiotiche (clindamicina, gentamicina, acido fusidico), creme cortisoniche (betametasona, clobetasone), ed associazioni, creme idratanti
Grado 3/4	8, di cui 2 sospendono la terapia, gli altri dopo sospensione momentanea passano al dosaggio ridotto di 100 mg	Creme antibiotiche, cortisoniche, creme antimicotiche (econazolo, clotrimazolo), antibiotici per os, antistaminici per os

RCP “Qualora fosse necessario modificare la dose, ridurla di 50 mg per volta”



Anita Zeneli

Caso clinico 2: la somministrazione e il percorso assistenziale

Tarceva II linea

La gestione integrata della terapia orale con Tarceva

oncologo-farmacista-infermiere

Ha come obiettivo di fornire al paziente un continuo monitoraggio relativo a:

- Adesione al regime terapeutico;
- Manifestazione di eventuali reazioni avverse ed effetti collaterali;
- Gli esami ematochimici;
- Risposta alla terapia

L'approccio dell'Infermiere al paziente in trattamento di terapia orale con Tarceva



avviene il giorno del prelievo di controllo prima della conferma della terapia. L'infermiere esegue il **triage infermieristico**



ISTITUT SCIENTIFICI ROMAGNOLI PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA

SCHEDA TRIAGE INFERMIERISTICO

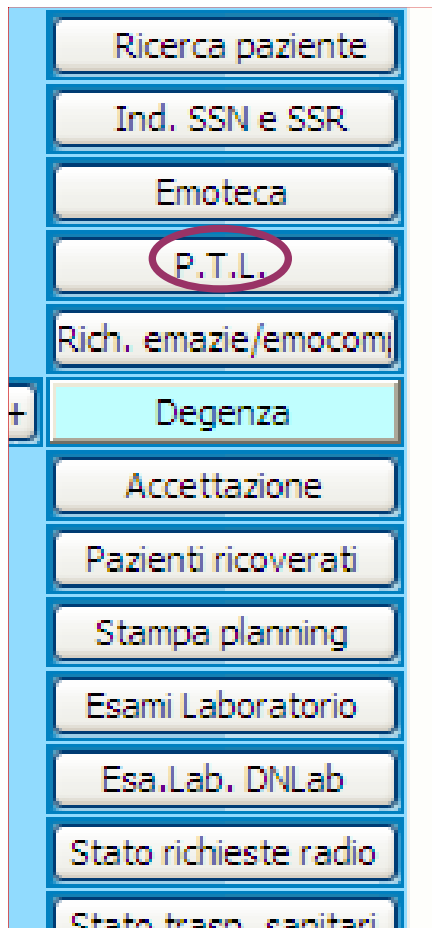
DH FORLI' DH MELDOLA

Cognome: _____ Nome: _____

EFFETTI COLLATERALI CICLO PRECEDENTE	SI	NO	NOTE
Nausea Vomito			
Turbe dell'alvo			
Mucosite			
Tossicità cutanea			
Reazione allergica			
Altro			
SINTOMI	SI	NO	NOTE
Febbre			
Dolore			
Dispnea			
Sanguinamento			
APP G.E. (nausea vomito – turbe dell'alvo)			
Edemi declivi			
ACCESSO VENOSO	SI	NO	NOTE
Periferico			
centrale			
COLLOQUIO MEDICO	SI	NO	NOTE
Data: _____	Firma: _____		

Fattori che possono influenzare la corretta assunzione della terapia orale:

- ✓ Il grado di comprensione delle informazioni ricevute sulla modalità di assunzione della terapia;
- ✓ La scarsa adesione del paziente alla terapia;
- ✓ La comparsa degli effetti collaterali e loro scarsa conoscenza;
- ✓ Le condizioni cliniche del paziente



EFFETTI INDESIDERATI (Tarceva)

Molto comuni:

CUTE: Rash cutaneo, prurito, cute secca, infezione;

GASTROINTESTINALI: anoressia, diarrea, nausea, vomito, stomatite, dolore addominale;

RESPIRATORIE: dispnea, tosse, infezioni gravi, con o senza neutropenia, includenti polmonite, sepsi e cellulite.

SISTEMICHE: affaticamento.

disidratazione,

ipopotassiemia,

insufficienza renale.

Comuni: sanguinamento gastrointestinale; epistassi, alopecia, secchezza della cute, paronichia; cheratite, congiuntivite; patologie epatobiliari;

Non comuni: perforazioni gastrointestinali, interstiziopatia polmonare grave (LDL), a volte fatale, irsutismo, alterazioni delle sopracciglia, unghie fragili e che si staccano, lievi reazioni cutanee come iperpigmentazione; alterazioni delle ciglia (comprese ciglia che crescono all'interno, eccessiva crescita e ispessimento delle ciglia).

Rari: insufficienza epatica (inclusi casi fatali)

Molto rari: ulcerazioni e perforazioni della cornea. sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica

Al I ciclo di terapia si deve fornire al paziente:



- Un *piano dettagliato* con gli orari e l'ordine di assunzione dei farmaci a domicilio che tiene conto delle interazioni tra farmaci e Tarceva;
- Un *foglio informativo* che contiene la descrizione degli effetti collaterali che si possono presentare durante il trattamento; segni e sintomi di allarme e come comportarsi nel caso che essi si presentano;
- *Gli appuntamenti* per i controlli di monitoraggio con i prelievi e le visite di controllo.

L'infermiere di triage deve valutare :

- lo stato cognitivo, il grado di apprendimento delle informazioni sulla terapia;
- l'adesione alla terapia;
- il grado di idratazione e di nutrizione del paziente.

Inoltre deve:

- Cogliere e segnalare eventuali segni di allarme (dispnea, tosse, sanguinamenti, calo ponderale, eruzione cutanea diffusa con segni di infezione.....);
- Identificare il bisogno di un intervento di educazione terapeutica e programmarla.

CRITICITA'

- Terapia somministrata senza la supervisione diretta di un operatore sanitario a volte in assenza di un caregiver (stato cognitivo);
- Le interazioni tra i farmaci (per lo stadio di malattia o per comorbidità il pz si trova di doverne assumere diverse terapie);
- Il monitoraggio e la gestione degli effetti collaterali (intervista telefonica?)



Caso clinico 2: Discussant

Tarceva II linea

G. Longo – V. Di Iorio

ANALISI PRESCRIZIONE TARCEVA anno 2009

Indicazione registrata per Tarceva

“Trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico. Nel prescrivere Tarceva, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza. Il trattamento non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza o altri effetti clinicamente rilevanti in pazienti con tumori EGFR-negativi.”

Dall’analisi effettuata sulle prescrizioni effettuate dal 1 gennaio 2009 al 31 dicembre 2009 risulta quanto segue:

1. Sono state effettuate prescrizioni per 43 pazienti di cui 37 hanno iniziato terapia nel 2009.
2. Su 43 pazienti 3 sono passati a dose ridotta 100 mg mentre 5 che hanno ricevuto trattamento con tarceva 100 mg nel 2009 provenivano dal 2008. Per tutti i 3 pazienti che nel 2009 sono passati a dose ridotta, il passaggio è avvenuto già al II° ciclo. Per 10 pazienti su 43 pazienti totali la terapia è stata sospesa dopo il I ciclo; di questi 5 pazienti hanno sospeso per progressione della malattia, 1 paziente ha interrotto per proseguire la terapia presso la propria ausl di appartenenza, 1 paziente risulta deceduta entro il mese di terapia, 2 pazienti hanno sospeso per tossicità mentre per 1 paziente non si evince alcuna informazione utile nel diario clinico circa la sospensione del trattamento.
3. Su 43 pazienti che hanno ricevuto terapia 21 sono donne di cui 1 ha iniziato terapia nel 2008.
4. Per questi pazienti le prescrizioni di tarceva sono state effettuate in 1 caso in I linea avanzata, in 25 casi è stato prescritto in II linea, in 14 casi in III linea e 3 casi in IV.
5. Dall’anamnesi spesso non risulta evidenziato se il paziente ha fumato o meno.
6. Non risulta mai effettuata la ricerca della positività delle EGFR.



Carlo Milandri

Caso clinico 3:
Paziente M.G (28/09/1942)
Taxano sperimentale + CDDP I Linea

ANAMNESI E DATI CLINICI

Anamnesi

- **donna, 68 aa**
- **Non fumatrice**
- **Non allergie a farmaci, sempre goduto di buona salute**
- **ECOG PS 1**

Diagnosi

- **Adenocarcinoma polmonare**
- **adenopatie mediastiniche, sovraclaveari a sinistra ed alla base del collo, linfangite, nodulo subpleurico a destra, versamento pleurico a sinistra con presenza di gettoni pleurici verosimilmente secondari**
- **Stadio IIIB**

ESMO 2010 - NSCLC – FIRST LINE

Platinum-based combination chemotherapy prolongs survival, improves quality of life, and controls symptoms in patients with a good performance status (PS) [I, A].

Recommended third-generation agents include vinorelbine, gemcitabine, taxanes, irinotecan and pemetrexed (nonsquamous histology only).

Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with *nonsquamous* histology according to a survival benefit demonstrated in a pre-planned subgroup analysis of one large randomized clinical trial [II, B].

According to two randomized clinical trials, bevacizumab may be added to a combination regimen of paclitaxel–carboplatin or gemcitabine–cisplatin in patients with tumours of *non-squamous* histology and PS0–1. Prolongation of survival has only been demonstrated for the paclitaxel–carboplatin combination. *Careful patient selection in view of specific toxicities related to bevacizumab is mandatory* [II, C].

First-line treatment with a TKI (erlotinib or gefitinib), is an option in patients with tumours harbouring an activating EGFR mutation in Exon 19 and/or 21 [III, B].

One large randomized clinical trial showed a survival benefit with the addition of cetuximab to a combination of vinorelbine–cisplatin in EGFR-protein-expressing patients with PS0–2 independent of histology [II, B].

TAXANO SPERIMENTALE

Agisce come stabilizzatore dei microtubuli.
Agisce legandosi alla tubulina, una proteina coinvolta nella divisione cellulare riuscendo ad inibire lo sviluppo delle cellule tumorali. Minore predisposizione a sviluppare meccanismi di resistenza rispetto ai Taxani

TOLLERANZA

- Rialzo transaminasi
- Non disturbi collaterali al trattamento

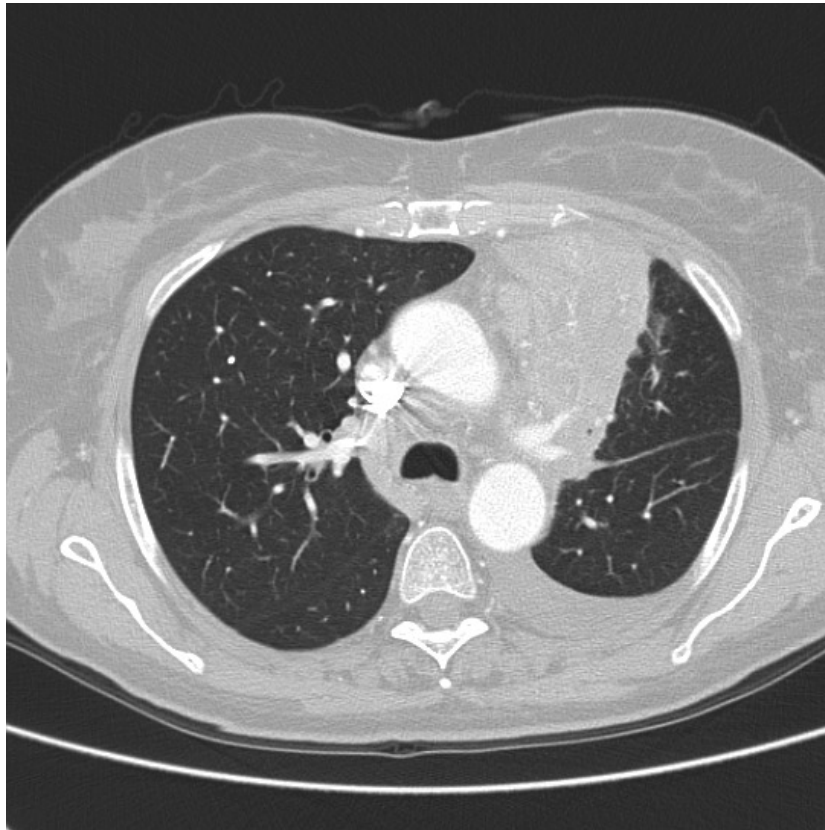
RISPOSTA

- TC TB 25.06.2010: RP
- TC TB 11.08.2010:RP
 - TC TB 29.09: SD

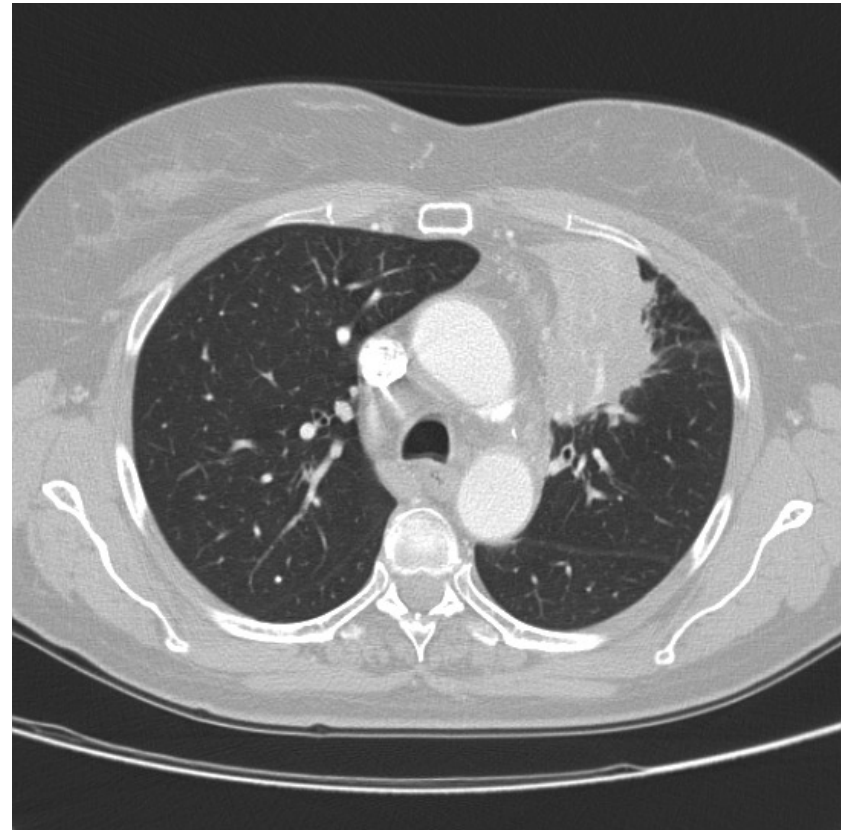
lesione principale in risposta : 04/05/2010 : (92 x
73 mm) -->25/06/2010 : (84x52 mm) --
>11/08/2010: (38 x 28 mm)

RISPOSTA

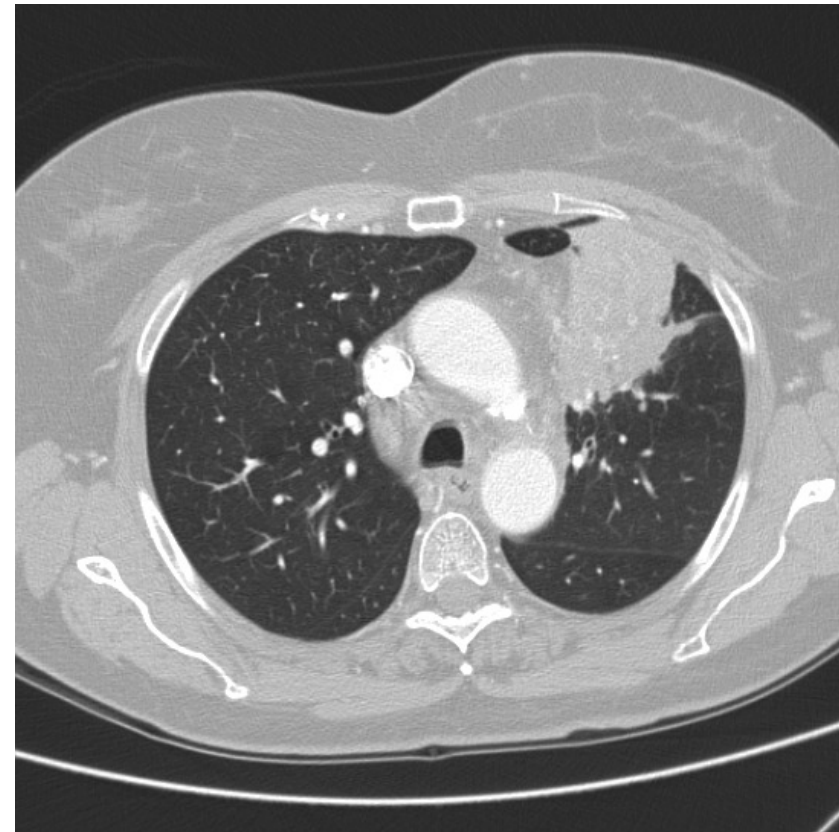
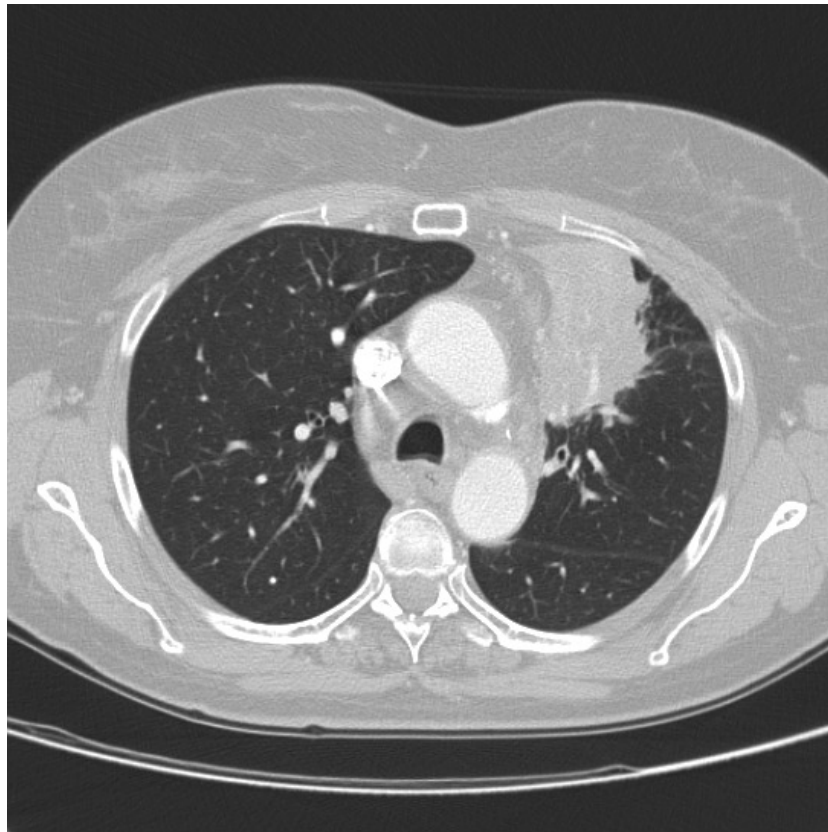
GIUGNO: neoformazione al lobo superiore sn (84x52 mm vs 92x73 mm), che medialmente invade il mediastino, all'ilo infiltra le principali strutture bronco-vasali e ventralmente giunge a contatto con la pleura



AGOSTO: ridotta di dimensioni la neoformazione nel lobo superiore di sn (38 x 28 mm vs 84 x 52 mm), che medialmente invade il mediastino, all'ilo infiltra le principali strutture b Ridotti i fenomeni di linfangite perilesionale



RISPOSTA



SETTEMBRE: Lieve incremento dimensionale della nota neoformazione polmonare al lobo superiore sn (43x30 mm vs 38x28 mm), che medialmente invade il mediastino, infiltrando le principali strutture bronco-vasali corrispondenti

RISPOSTA

- TC TB giugno: adenopatie ilo-mediastiniche in sede inter-tracheo-cavale di circa 20x13 mm vs 32x27 mm, adenopatie in sede retroclaveare
- TC TB agosto: Ridotte di dimensioni, le adenopatie ilo-mediastiniche, in particolare quella precedentemente descritta in sede inter-tracheo-cavale, misura circa 14 x 11 mm vs 20 x 13 mm . Ulteriormente ridotte anche le adenopatie in sede retroclaveare sn. Risolto il versamento pleurico a sn.
- TC TB settembre: Non significative variazioni delle adenopatie ilo-mediastiniche e retroclaveari a sn, in particolare quella precedentemente descritta in sede inter-tracheo-cavale, misura sempre 14x11mm. Non versamento pleuro-pericardico

CRITERI RECIST: stabilità di malattia

Follow-up

- Attualmente non disturbi correlati al trattamento
 - ECOG 0
 - Follow up
- Controlli in pneumologia interventistica

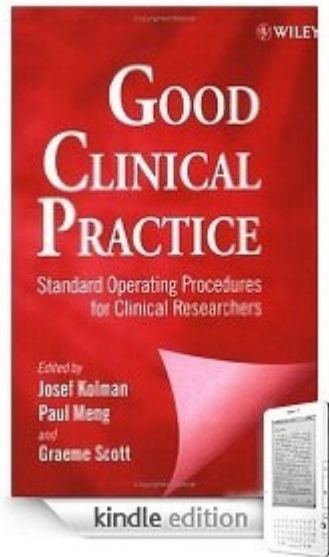


Carla Masini

Caso clinico 3: allestimento della terapia e azioni correlate

Taxano sperimentale + CDDP I Linea

Aspetti normativi della prescrizione



European Medicines Agency

July 2002
CPMP/ICH/135/95

**ICH Topic E 6 (R1)
Guideline for Good Clinical Practice**

D.M. 15-07-1997

Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Publicato nella Gazz. Uff. 18 agosto 1997, n. 191, S.O.

Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211

"Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico"

pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 184 del 9 agosto 2003 - Supplemento Ordinario n. 130

Azioni preliminari alla validazione di una prescrizione sperimentale da parte farmacista

- ✓ Riceve delibera di approvazione dello studio clinico
- ✓ Partecipazione alla visita di start up (SIV)
- ✓ Lettura protocollo e costruzione degli archivi informatici
- ✓ Validazione degli schemi terapeutici in accordo con l'oncologo referente dello studio
- ✓ Formazione dei tecnici di laboratorio sulle problematiche di allestimento dei farmaci in studio

Validazione terapia sperimentale

- ✓ AIC
- ✓ Assenza di interazioni tra farmaci presenti in letteratura
- ✓ Compatibilità chimico-fisiche con i diluenti e contenitori nella terapia
- ✓ Valutazione di problematiche logistiche nel processo terapeutico

- ✓ Delibera di approvazione studio
- ✓ Protocollo dello studio
- ✓ Protocollo dello studio
- ✓ Sponsor

Protocollo di studio

Primary Objective: Establish the maximum tolerated dose (MTD) and the recommended Phase 2 dose (RP2D) of [redacted] in combination with cisplatin administered once every 3 weeks.

Study Design: This study will encompass 2 phases: a dose escalation phase and an expansion phase.

The role of the dose escalation phase is to establish the MTD. A "3 + 3" dose escalation design will be utilized for this portion of the study. The following dose-escalation sequence is proposed:

Dose Level	Cisplatin (mg/m ²)	[redacted] (mg/m ²)
1	60	32
2	80	32
3	100	32
4	100	40

The enrollment in study will start at dose level 1. At least 3 and up to 6 subjects will be treated at each of

International: +1-908-904-5520

Bristol-Myers Squibb Research and Development
Oncology Clinical Research and Development
5 Research Parkway
Wallingford, CT 06492

Meccanismo d'azione taxano sperimentale

Similar to paclitaxel,ilone is a semi-synthetic derivative of the natural product epothilone B..... exerts its growth-inhibitory effect **through the inhibition of microtubule dynamics**, resulting in the growth arrest of tumor cells at the G2-M transition of the cell cycle.¹³ilone is a highly potent cytotoxic agent capable of killing cancer cells at low nanomolar concentrations and its antitumor activity was demonstrated in a broad range of taxane sensitive and taxane resistant preclinical human tumor models

Iter di approvazione

“Has recently been approved by the Food and Drug Administration (FDA) as monotherapy for the treatment of metastatic or locally advanced breast cancer in patients whose tumors are resistant or refractory to anthracyclines, taxanes, and capecitabine or in combination with capecitabine for the treatment of patients with metastatic or locally advanced breast cancer resistant to treatment with an anthracycline and a taxane, or whose cancer is taxane resistant and for whom further anthracycline therapy is contraindicated”

Cisplatino sperimentale

Cisplatin is commercially available as an aqueous solution of **0.5 mg/ml cisplatin** as ready-to-use vials of 10, 25, 50, and **100 mg**. It should be administered together with at least **1 L of saline** solution. When provided by BMS, cisplatin vials will have a label containing the protocol prefix, batch number, content, storage conditions, and dispensing instructions

Costruzione dello schema

STUDIO IXA

E CDDP

Durata 21 N. cicli 6 Sedefi Polmone non microcitoma

Fonte preferibilmente in ricovero

Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni
clorfenamina	1	10	mg	10		fis 100	Sacca	EV	1
ondansetron	2	8	mg	10		fis 100	Sacca	EV	1
desametasone	3	20	mg	10'		fis 100	Sacca	EV	1
ranitidina cloridrato	4	50	mg	15'		fis 100	Sacca	EV	1
Ringer acetato	5	0	IXAB	3 h	in contemporanea ad idratazione ma in altra linea	saccaA	-	EV	1
Taxano sperimentale	5	32	mg/m2	3 h	in contemporaneo a idrataz. ma altra linea_filtr	saccaA	-	EV	1
Sodio cloruro	5	1.500	-	3 h	in contemporanea a farmaci ma linea separata	-	Sacca	EV	1
Sodio cloruro	6	100	mg	10'		-	Sacca	EV	1
Potassio cloruro	7	10	meq	60'		fis 500	Sacca	EV	1
Magnesio solfato	8	1.000	mg	60'		fis 500	Sacca	EV	1
ondansetron	9	8	mg	10		fis 100	Sacca	EV	1
cisplatino sperimentale	9	60	mg/m2	60'		fis 500	Sacca	EV	1
mannitolo	10	100	-	10		10%	Flacone	EV	1
furosemide	11	20	mg	10		fis 100	Sacca	EV	1

Note FILTRO 0.22 micron ; infondere contemporaneamente ma in VENA DIVERSA da quella per idratazione del cisplatino (sodio cloruro 1500ml)

Taxano sperimentale

.....one for injection will be labeled as follows:

BMS-247550-01 for Injection

15 mg/vial or 45 mg/vial

For Intravenous Use

Reconstitute, dilute and administer as directed in the protocol.

Store at 2 - 8°C (36 - 46°F)

Protect from light.

The diluent for for injection will be labeled as follows:

Diluent/Vehicle for Constitution for

BMS-247550-01 Injection

(50% Cremophor®EL + 50% dehydrated ethanol, USP)

8.0 mL/vial or 23.5 mL/vial

For dilution only

See protocol for use directions.

Store at 2 - 8°C (36 - 46°F) **OR some may read as:**

Store at 2 - 25°C

**Assegnazione dei flaconi serializzati al paziente
tramite chiamata del farmacista al sistema IVRS**

Taxano sperimentale: caratteristiche e problematiche

Taxano sperimentale: flacone contenente **15 mg** di farmaco liofilizzato dichiarato + 1 flacone contenete 8 ml di diluente specifico

- ✓ In realtà il flacone di liofilizzato contiene 1mg di farmaco in più (**16 mg**) in modo che una volta ricostituito la soluzione raggiunga una concentrazione di 2mg/ml
- ✓ diluente e pH della soluzione finale
- ✓ Calcolo della dose e del volume finale
- ✓ Concentrazione finale
- ✓ Procedura di allestimento
- ✓ Valutazione DM e soluzioni diluenti disponibili
- ✓ Doppia via di somm. (idratazione in contemporanea)

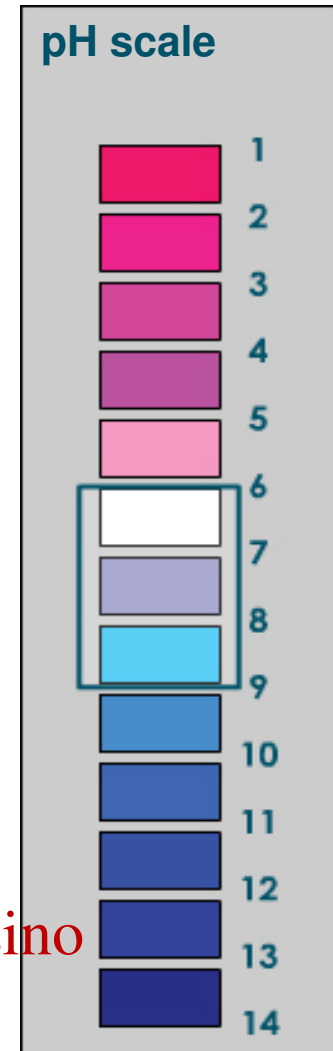
Diluyente e pH della soluzione finale

Il diluyente deve garantire un pH finale della soluzione compreso tra 6-9 :

- Ringer acetato con pH 6.0 - 7.5
- PLASMA-LYTE A pH 7.4[®] - pH 6.5-8.0
- Sodio Cloruro 0,9% con aggiustamento del pH a > 6.0 con sodio bicarbonato.



Acquisto di un diluyente idoneo non disponibile a magazzino



Concentrazione della soluzione finale

- ✓ Una volta ricostituito con l'apposito diluente il taxano sperimentale ha una concentrazione = **2mg/ml**
- ✓ In seguito ad ulteriore diluizione in Ringer acetato, la soluzione finale deve avere una concentrazione compresa tra **0.2 mg/mL e 0.6 mg/mL**.
- ✓ Nella maggior parte dei casi è sufficiente una diluizione in **sacche da 250ml**

Calcolo della dose e del volume finale



Calcolo della dose: BSA X livello di dose

Es: $1,70\text{m}^2 \times 32\text{mg}/\text{m}^2 = 54,4 \text{ mg}$

54,4 mg: 2mg/ml: **27,2 ml** di farmaco ricostituito da prelevare.

Concentrazione finale deve essere compresa tra 0,2mg/ml e 0,6mg/ml

Per non avere un volume di diluente eccessivo abbiamo preso in considerazione per il calcolo del volume di Ringer acetato da aggiungere una conc. finale di **0,4mg/ml**

Volume Ringer acetato = mg di taxano sperimentale/ concentrazione finale

Es: Volume Ringer acetato = $54,4 \text{ mg} / 0,4 \text{ mg}/\text{ml} = 136 \text{ ml}$

Volume totale finale = mL di soluzione di farmaco ricostituito + mL di Ringer acetato

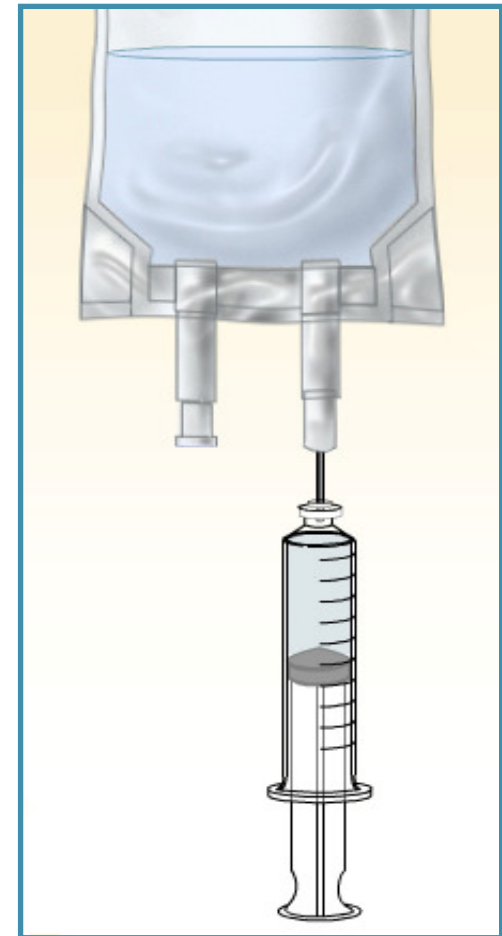
Es: Volume totale finale = $27,2 \text{ ml} + 136\text{ml} = 163,2 \text{ ml}$

Allestimento del taxano sperimentale

Procedura di allestimento

1. Prelevare con una siringa il volume necessario di farmaco ricostituito (**27,2 ml**)
2. Trasferire il volume di Ringer acetato calcolato (**136 ml**) in una sacca ped. in Eva da 250 vuota
3. Aggiungere il volume di farmaco con rotazione manuale

Volume finale= 163,2 ml



Tracciabilità e rintracciabilità dei dati



- ✓ Contabilità farmaco
- ✓ Evidenza dei numeri di serializzazione abbinati al paziente
- ✓ Evidenza di chi ha preparato e a che ora
- ✓ Evidenza della somministrazione
- ✓ Evidenza della durata di somministrazione

Tracciabilità dei dati

RIASSUNTO TERAPIE									
357721 -		O d.n.							
Sede: Pmone microcitoma			Terapia: STUDIO				Inizio: 13/07/2010		
Statura: 172	Peso: 80 Kg		Superficie: 1.96 m²		Medicamento: ergiom				
Data: 13/07/2010	Giorno: 1		N. ciclo: 1		U.O.: 0871				
Note della farmacia: Cisplatino n. 815350, 815366; n. 871674,871681, 871682, 871687, 871689; Diluente n. 915549, 915550, 915554, 915555, 915556									
Ora inizio somm:		Ora fine somm:		Tempo: 0 min					
Princ. att.	Dose da somm.	Durata	Preparazione	Tecnico Prep.	Orario di Prep.	% di dose	Inferm. somm.		
1 clorfenamina	10 mg	10	fis 100			EV	100	corrad	
2 ondansetron	8 mg	10	fis 100			EV	100	corrad	
3 desametasone	20 mg	10'	fis 100			EV	100	corrad	
4 ranitidina cloridrato	50 mg	15'	fis 100			EV	100	corrad	
5 sperimentale	62,72 mg	3 h	saccaA	calil	2010-07-13 08:33:53	EV	100	corrad	
5 Sodio cloruro	1.500 -	3 h	-			EV	100	corrad	
5 Ringer acetato	125,44 ml	3 h	saccaA	tontima	2010-07-13 12:51:10	EV	100	corrad	
6 Sodio cloruro	100 mg	10'	-			EV	100	antoni	
7 Potassio cloruro	10 meq	60'	fis 500	tontima	2010-07-13 12:51:06	EV	100	germa	
8 Magnesio solfato	1.000 mg	60'	fis 500	tontima	2010-07-13 12:51:08	EV	100	germa	
9 cisplatino sperimentale	117,60 mg	60'	fis 500	calil	2010-07-13 08:33:56	EV	100	germa	
9 ondansetron	8 mg	10	fis 100			EV	100	germa	
10 mannitolo	100 -	10	10%			EV	100	antoni	
11 furosemide	20 mg	10	fis 100			EV	100	germa	



Anita Zeneli

Caso clinico 3: la somministrazione e il percorso assistenziale

Taxano sperimentale + CDDP I linea

Somministrazione

Taxano sperimentale-Cisplatino

Aspetti legati alle terapie sperimentali

Particolare attenzione a :

- ✓ corretta applicazione del protocollo,
- ✓ tempi di somministrazione,
- ✓ DM da utilizzare
- ✓ monitoraggio del paziente
- ✓ registrazione dei dati richiesti dal protocollo di studio.

Informazioni indispensabili sulla terapia taxano - cisplatino

La scheda di terapia prevede:

- **premedicazione** con antistaminici, antiemetici e cortisonici per evitare o minimizzare HSR (dovuti a Cremophor EL) e controllare l'emesi;
- **Idratazione pre e post** infusione di **cisplatino** (importanti volumi di liquidi da infondere);
- **Velocità** e distanza **prestabilita** nei tempi di infusione dei farmaci in studio;
- **Due accessi venosi** sicuri per l'infusione separata del taxano dal resto della terapia.

DM utilizzati

(fonte - scheda farmacista)

- ✓ Per l'infusione del taxano sperimentale è richiesto l'applicazione del FILTRO 0,22 micron per taxano sperimentale;
- ✓ Deflussore in PVC DEPH-free (il cremophor EL può reagire con i ftalati), oscurato (fotosensibile);
- ✓ Per l'infusione del cisplatino deflussore in oscurato (fotosensibile)

Stabilità dei farmaci e conservazione (fonte – scheda farmacista)

- ✓ Il taxano sperimentale è stabile al massimo per 6 ore dall'ultima diluizione in temperatura 25°C, non refrigerare;
- ✓ Il cisplatino è stabile al massimo per 72 ore dall'ultima diluizione in temperatura dai 15-20°C, non refrigerare.

	00005177135
ONCO DEG- IRST-	15/08/1944
ONC - Cisplatino sperim CA163177	
97,80 mg (195,60 ml) in fis 500 per 60' EV	
Orario/note:	
Ord. somm: 9 09/10/10-Prep. del: _____h_____	
Fotosensibile. stabile 72 h a T. 15°-20°	

Dati richiesti dallo studio clinico (fonte - diario medico)

Il protocollo prevede la rilevazione e registrazione di:
PA, FC, TC, SaO₂

- Prima di iniziare l'infusione della terapia,
- All' inizio e al termine di ogni farmaco in studio
- Al termine della terapia stessa.
- Peso all'inizio e alla fine;
- Diuresi prima e post cisplatino e finale.

EFFETTI COLLATERALI

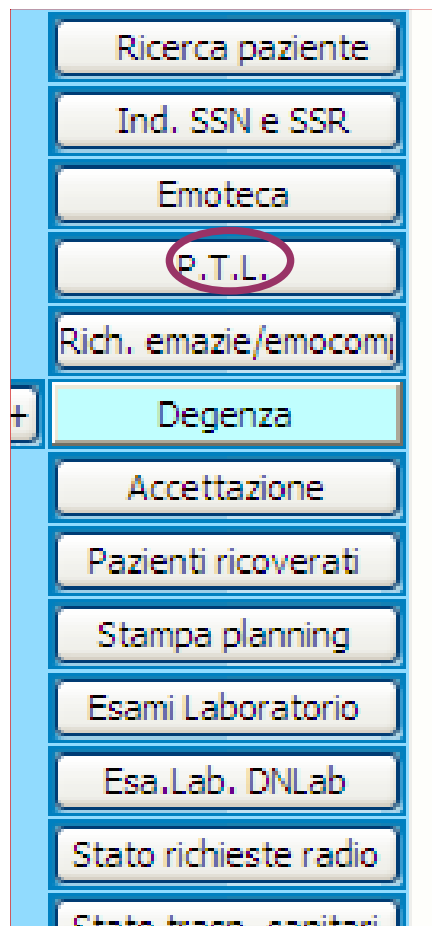
Taxano sperimentale

I più frequenti sono:

- ✓ Alopecia;
- ✓ Affaticamento e debolezza;
- ✓ Leucopenia (con rischio di infezioni);
- ✓ Anemia;
- ✓ Nausea, vomito, crampi addominali, diarrea, stipsi;
- ✓ Neurotossicità periferica

Altri possibili effetti:

Reazioni allergiche, piastrinopenia, febbre, cefalea, vertigini, infezione, difficoltà nel deambulare, pirosi gastrica, anoressia, disgeusia, perdita di peso, disturbi del sonno, dolori muscolari ed articolari.



EFFETTI INDESIDERATI (Cisplatino):

- **Molto comuni ($\geq 10\%$):**
 - Ematologici (neutropenia, leucopenia, piastrinopenia, anemia);
 - Gastrointestinali: (vomito, nausea, anoressia, diarrea);
 - Ototossicità;
 - Nefrotossicità;
 - Febbre
- **Comuni ($\geq 1\%$ e $\leq 10\%$):**
 - Neurotossicità, flebiti nel sito di infusione, disturbi respiratori,
 - infezioni, setticemia, neoplasie, aumento dei valori di AST, ALT e GGT, possibile comparsa di edema, rossore e dolore nella sede di infusione
- **Non comune ($< 1\%$):**
 - Ipersensibilità sotto forma di: prurito, orticaria, eritema;
 - reaz anafilattiche con ipotensione, tachicardia, dispnea, broncospasmo, edema faciale e febbre, alopecia



Discussant