



XXIX

Congresso Nazionale

SIFO

Simposio

Criteri di scelta nel trattamento sistemico del carcinoma renale

Il punto di vista del farmacista

Napoli, 14 ottobre 2008

Mostra D'oltremare - sala A





A.O.R.N. A. CARDARELLI Napoli

U.O.S.C. di Farmacia

Direttore - Dott.ssa A.Nicchia

U.O.S. Galenica Clinica e preparazione farmaci antitumorali

dati statistici A.O.R.N. A.Cardarelli

Totale Azienda	Anno 2007	Anno 2006	Anno 2005	Anno 2004
POSTI LETTO	945	934	904	936

DIPARTIMENTO DI ONCO - EMATOLOGIA	Anno 2007	Anno 2006	Anno 2005	Anno 2004
POSTI LETTO	77	69	78	80
ESISTENTI	43	45	42	55
AMMESSI	1915	2111	2096	2009
A. Tr.	1400	1170	1329	1202
RICOVERATI	3358	3326	3467	3266
DIMESSI	2921	2967	3095	2898
D. Tr.	326	279	292	285
DECEDUTI	51	36	31	41
GIORNATE DI DEGENZA	28331	26221	27505	27548
RICOVERI CHIRURGICI	1005	804	1030	862
INTERVENTI CHIRURGICI	493	526	620	603
INDICE OPERATORIO	49,1	65,4	60,2	70,0
DEGENZA MEDIA	8,4	7,9	7,9	8,4
OCCUPAZIONE MEDIA	100,8	103,9	97,0	93,6
INDICE DI ROTAZIONE	44	48	45	41
PRESENTI MEDI GIORNALIERI	78	72	75	75
POSTI LETTO IN D.H.	38	38	37	38
GIORNATE IN D.H.	26006	22450	19549	19012
I. C. D. DEL DIPARTIMENTO	101	96	87	131
GIORNATE DI PREOSPEDALIZZAZIONE	1150	889	823	496
INTERVENTI CHIRURGICI IN D. H.	459	343	244	0
INTERVENTI CHIRURGICI AMBULATORIALI	119	74	37	0

spesa per farmaci A.O.R.N. A. Cardarelli

anno	tot farmaci*	farmaci oncologici	%
2002	€ 13.886.600,83	4.305.895,28	31,01
2003	€ 14.095.793,53	4.773.122,96	33,86
2004	€ 15.696.003,03	4.376.200,18	27,88
2005	€ 16.659.713,45	5.245.420,64	31,49
2006	€ 17.940.649,00	7.139.788,00	39,79
2007	€ 20.688.348,00	8.339.233,00	40,30

* escluso Ig antiepatite B per uso endovenoso

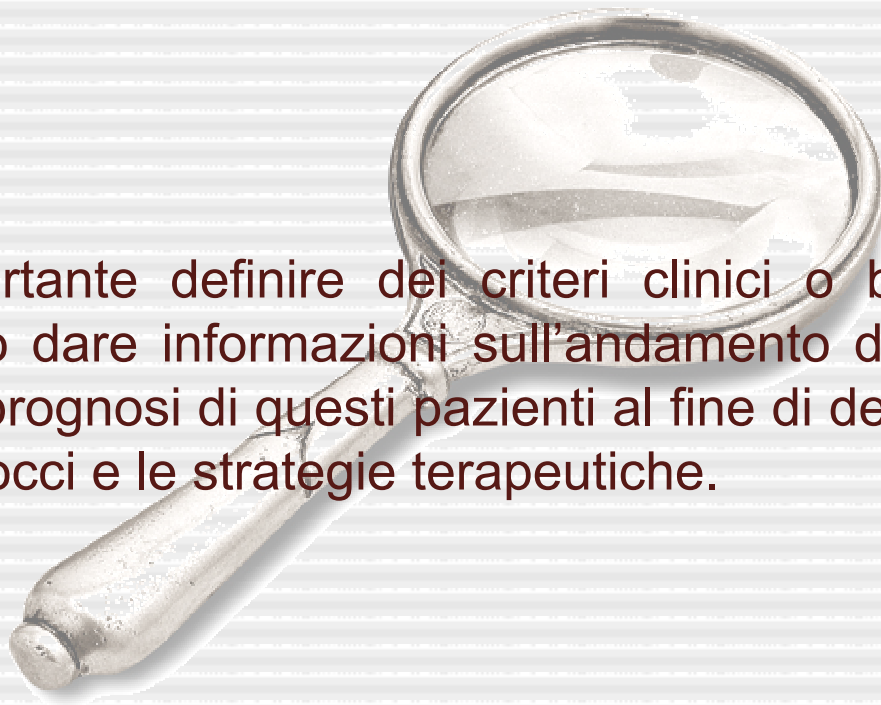
Impatto economico dei nuovi antitumorali sul S.S.N.

Spesa per farmaci erogati dalle strutture sanitarie: categoria terapeutica per I livello ATC, Anatomical Therapeutic Classification (Rielaborazione su dati OSMED 2005)		
	Milioni di euro	%
Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	1341	32.37
Antimicrobici per uso sistemico	1066	25.73
Sangue e organi emopoietici	688	16.61
Sistema nervoso centrale	332	8.01
Vari	156	3.77
Sistema muscolo-scheletrico	136	3.28
Apparato gastrointestinale e metabolismo	136	3.28
Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	98	2.37
Sistema cardiovascolare	77	1.86
Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	48	1.16
Sistema respiratorio	30	0.72
Dermatologici	18	0.43
Organi di senso	16	0.39
Antiparassitari	0,6	0.01
Totale	4142,6	

ruolo del Farmacista nel trattamento del RCC

focus

E' importante definire dei criteri clinici o biologici che possano dare informazioni sull'andamento della malattia e sulla prognosi di questi pazienti al fine di definire meglio gli approcci e le strategie terapeutiche.



renal cell carcinoma (RCC)

- epidemiologia
- istologia
- stadiazione
- prognosi
- opzioni terapeutiche

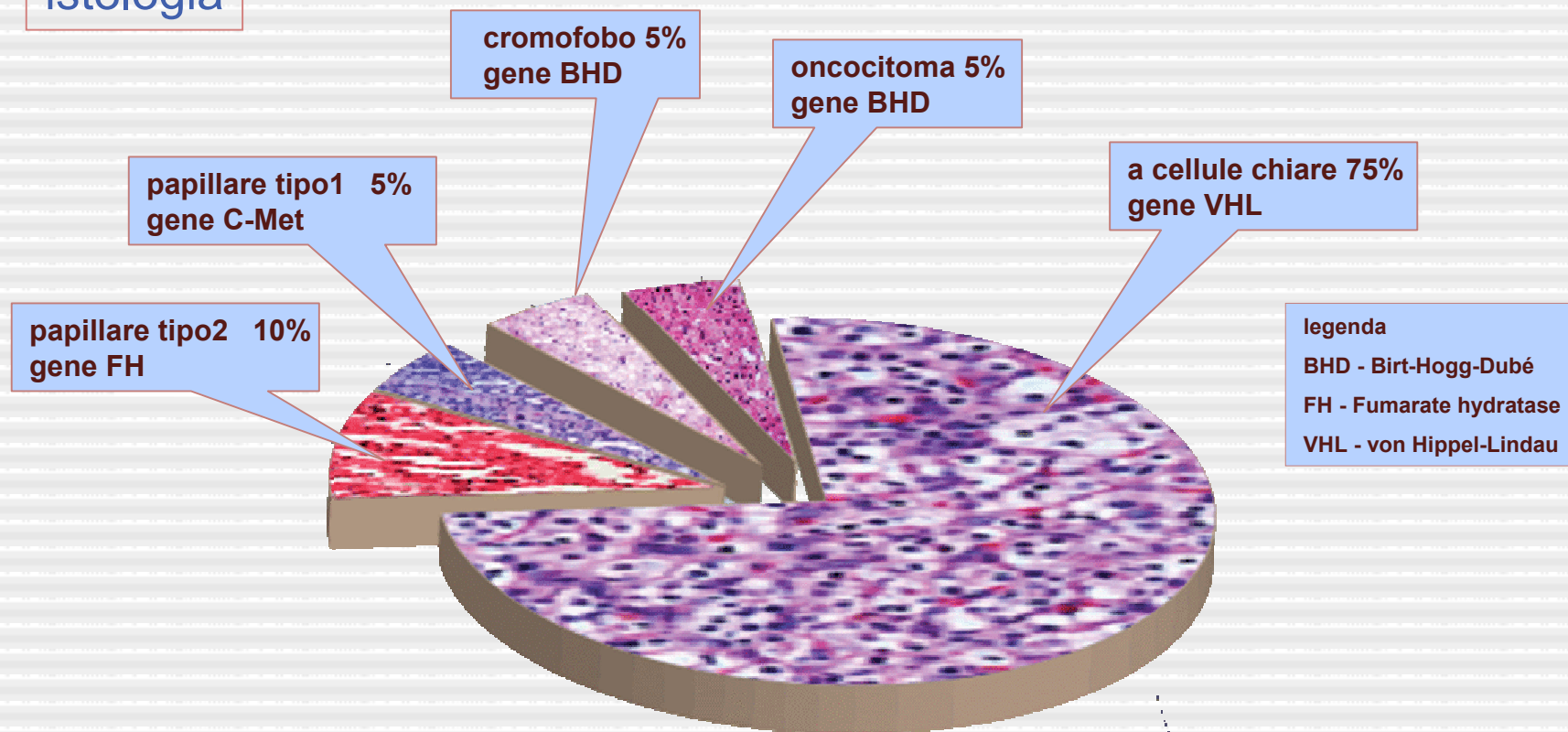
renal cell carcinoma (RCC)

epidemiologia

- Il 90% delle neoplasie renali è un adenocarcinoma a cellule chiare (ipernefroma)
- costituisce il 2-3% dei tumori maligni degli adulti
- in Italia sono stimati ~ 4.000 nuovi casi/anno
- età media alla diagnosi ~ 70 anni
- rapporto maschio/femmina circa 2:1
- **eziologia:** dieta, fattori genetici e ambientali
- **fattori di rischio:** malattia cistica renale, fumo, esposizione ad agenti chimici industriali (cadmio, idrocarburi aromatici e asbesto), assunzione cronica di analgesici a base di fenacetina, obesità (in particolare nelle donne)
- **genetica:** storia familiare di carcinoma renale, sindrome di Von Hippel-Lindau (no gene oncosoppressore VHL; il 35-45% di questi pazienti sviluppa RCC)

renal cell carcinoma (RCC)

istologia

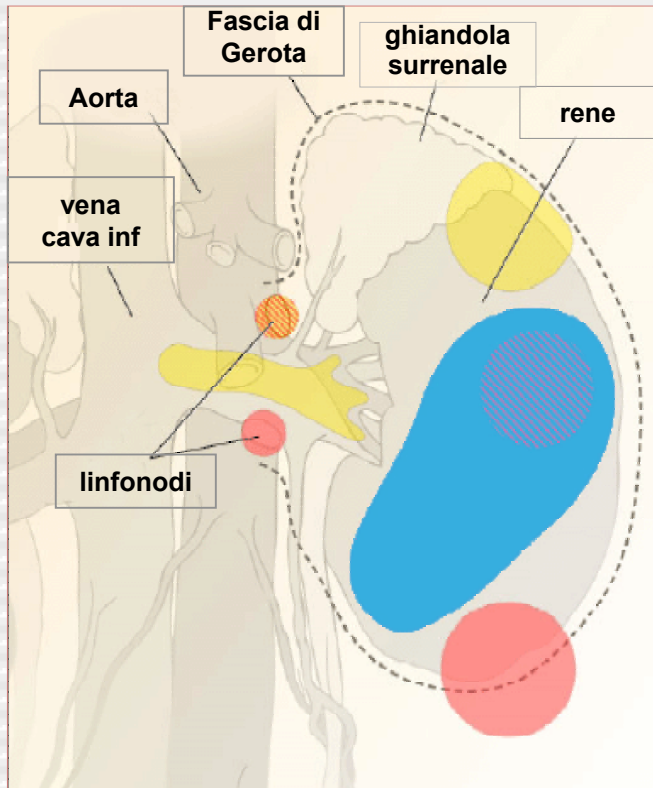


Linehan WM, et al. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 2006:1139-1140.

renal cell carcinoma (RCC)

stadiazione

in base al sistema TNM si individuano 4 possibili stadi di RCC
il tumore metastatico rientra nello stadio IV



Stadio I (sopravvivenza a 5 anni: 96%)
tumore ≤ 7 cm limitato al rene

Stadio II (sopravvivenza a 5 anni: 82%)
tumore > 7 cm limitato al rene

Stadio III (sopravvivenza a 5 anni: 64%)
Invasione della cava e/o dell'aorta, nella ghiandola surrenale, e nei tessuti periferici (non oltre la fascia di Gerota), e/o 1 linfonodo regionale coinvolto

Stadio IV (sopravvivenza a 5 anni: 23%)
tumore esteso oltre la fascia di Gerota, metastasi in più linfonodi regionali, presenza di 1 o più metastasi a distanza

RCC avanzato o metastatico

prognosi

- Il RCC ha una cattiva prognosi: tra 1/3 e la metà dei pazienti presenta alla diagnosi lo stadio IV con carcinoma localmente avanzato o metastasi ai linfonodi
- La sopravvivenza a cinque anni nei pazienti con carcinoma localmente avanzato e/o metastasi a distanza è inferiore all'11%
- Il 30% dei pazienti con RCC giunge alla presentazione con malattie metastatiche
- Nei tumori localizzati la frequenza delle recidive arriva al 40%
- Manca una efficace terapia sistemica per i pazienti con metastasi

Linee guida EAU 2007, Motzer R.J. et al 2007

mRCC: classificazione

prognosi

Classificazione del rischio secondo i criteri MSKCC
(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

Fattori di rischio associati ad una ridotta sopravvivenza:

- bassi livelli sierici di emoglobina
- elevati livelli sierici di calcio
- elevati livelli sierici di lattato-deidrogenasi
- scarso performance status
- intervallo inferiore ad un anno tra diagnosi e trattamento



Tre categorie di rischio prognostico

1. 0 fattori di rischio = favorevole
2. 1 - 2 fattori di rischio = intermedio
3. > 3 fattori di rischio = sfavorevole

Motzer R.J. et al 2004

mRCC: una sfida terapeutica

opzioni terapeutiche

Studio di fase III	Trattamento n.pazienti	Risposta %	Beneficio sulla OS
MRCRCC	IFNα (n=174)	14	sì
	IFN α (n=174)	8	no
Negrier et al.	IL-2 (n=138)	7	no
	IFN α + IL-2 (n=140)	19	no
	IL-2 a bassa dose (n=92)	11	no
Yang et al.	IL-2 ad alta dose (n=96)	21	no
	IL-2 SC (n=93)	10	no

adattato da MRCRCC 1999, Negrier et al. 1998, Yang et al. 2003

mRCC: una sfida terapeutica

RCC è un tumore ad elevata espressione di VEGF e PDGF



avvento della targeted therapy

mRCC: approccio terapeutico attuale

molecola	nome commerciale	natura chimica	bersaglio recettoriale	meccanismo d'azione	indicazione nel RCC	posologia
SUNITINIB	SUTENT®	piccola molecola (ossindolo a basso peso molecolare)	recettori interessati: VEGF-1, VEGF-2, VEGF-3, PDGF-a, PDGF-b, c-KIT, RET, FLT3	Tki compete con il sito di legame per l'ATP sul dominio catalitico delle TK oncogeniche	1. trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (mRCC) dopo fallimento di una terapia con interferone alfa o interleuchina-2 (Det.AIFA 107/2006) 2. trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (mRCC). (Det.AIFA 107/2007)	50 mg per via orale, da assumere giornalmente per 4 settimane consecutive, seguite da 2 settimane di riposo (schema 4/2) in modo da effettuare un ciclo completo di 6 settimane
SORAFENIB	NEXAVAR®	piccola molecola	recettori interessati: VEGF-1, VEGF-2, VEGF-3, PDGF-a PDGF-b, KIT, RET, FLT3, RAF, p38	Tki compete con il sito di legame per l'ATP sul dominio catalitico delle TK oncogeniche	pazienti con carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato (stadio IV) dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia (Det.AIFA 106/2006)	800mg/die per os (divisi in due somministrazioni)
BEVACIZUMAB	AVASTIN®	anticorpo monoclonale umanizzato	recettori interessati: VEGF-1, VEGF-2,	VEGFRi lega il VEGF circolante impedendo che questo leghi ed attivi i recettori VEGFR-1 e VEGFR-2 sulle cellule endoteliali	trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico in combinazione con interferone alfa-2a (Det.AIFA 210/2008)	10mg/Kg per via endovenosa ogni due settimane
TEMSIROLIMUS	TORISEL®	piccola molecola	recettori interessati: mTOR	mTORi previene la traduzione e l'espressione di proteine che regolano l'espressione di geni, ciclo cellulare, angiogenesi e trasporto di nutrienti	trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma avanzato a cellule renali, che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici. Determina n.224/2008.	25 mg ev settimanale fino a progressione o fino alla comparsa di effetti avversi non tollerabili.

mRCC: approccio terapeutico attuale

molecola	nome commerciale	modalità di prescrizione	monitoraggio AIFA		regime di erogazione	modalità di rimborso
SUNITINIB	SUTENT®	H OSP-2	risk sharing	modifica scheda det.22.09.08 GU n.230 01.10.08	GRDC Sett.Farm. n.2006. 1031784 Attraverso le farmacie ospedaliere per l'intero ciclo di terapia	file F
SORAFENIB	NEXAVAR®	H OSP-2	risk sharing	modifica scheda det.22.09.08 GU n.230 01.10.08	GRDC Sett.Farm. n.2006. 1031784 Attraverso le farmacie ospedaliere per l'intero ciclo di terapia	file F
BEVACIZUMAB	AVASTIN®	H OSP-1	risk sharing	modifica scheda det.22.09.08 GU n.230 01.10.08	D.G.R.C. n.1034 del 28.06.06 "Farmaci oncologici ad alto costo rendiconto file F"	Copertura dell'80% del costo file F
TEMSIROLIMUS	TORISEL®	H OSP-1	risk sharing			

ruolo del Farmacista

attività di monitoraggio e verifica su:

- indicazioni autorizzate sulla base della diagnosi del prescrittore
- osservanza delle normative vigenti (note AIFA, P.T., Registro ASL)
- rispetto dei protocolli condivisi
- corretto inserimento del farmaco nella tipologia File F appropriata
- prezzi di rimborso

dati relativi al periodo 21 dic 2006 - 30 set 2007 - su 624 strutture ospedaliere abilitate

pazienti eleggibili	pazienti in trattamento (almeno una richiesta effettuata)	pazienti con fine trattamento (% su trattati)
849	797	117 (14,7%)



117 cause di fine trattamento				
decisione clinica	progressione	morte	tossicità	altro
0	41	28	23	25

RFOM - Rapporto Nazionale 2007

dati relativi al periodo 21 dic 2006 - 30 set 2007 - su 624 strutture ospedaliere abilitate

studio registrativo

Motzer RJ e al. N Engl J Med 2007

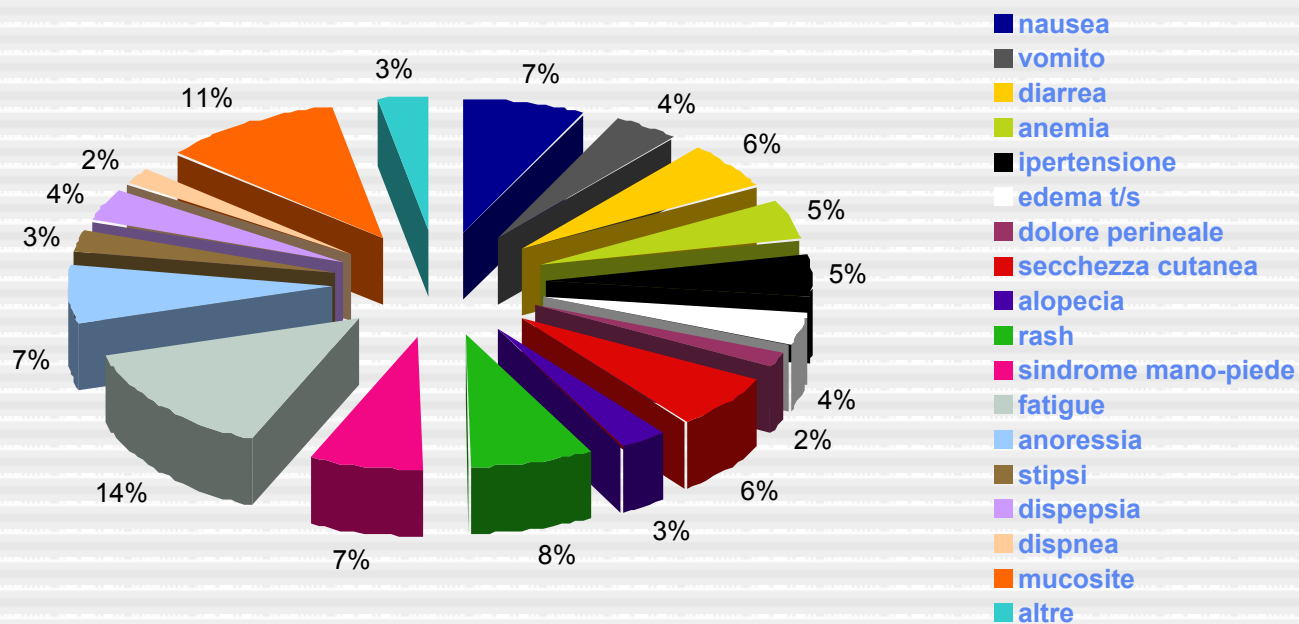
- ❖ no p con performance status ≥ 2
- ❖ 43% p con siti di metastasi ≤ 2
- ❖ tossicità attese e descritte

registro AIFA

- ❖ 15% p con performance status ≥ 2
- ❖ 70% p con siti di metastasi ≤ 2
- ❖ tutti p già trattati con citochine
- ❖ 30% p con età > 70 anni
- ❖ tossicità in 272 p su 797 p trattati {
 - 2 casi di emorragia (1 fatale)
 - 15 casi di ipotiroidismo

SUTENT®

% tossicità per tipo (campione di 272 p)



RFOM - Rapporto Nazionale 2007

RFOM: dati descrittivi del campione

A.O.R.N. A.Cardarelli (dati al 06.10.2008)			
n. pazienti registrati	n. pazienti eleggibili	n. pazienti non eleggibili	% eleggibili/registrati
555	543	2	97,8
SUTENT [®]			
64	64	0	100

RFOM: trattamento

SUTENT[®]

Somministrazioni richieste e dispensate per farmaco

pazienti trattati o in trattamento	richieste di somministrazione	dispensazioni registrate in banca dati	% dispensazioni registrate/richieste di somministrazione	confezioni dispensate	dose totale (mg)
64	239	217	90,8	297	250.675

Pazienti in trattamento

pazienti eleggibili	pazienti trattati o in trattamento	% pazienti in trattamento/eleggibili	pazienti con fine trattamento	pazienti con fine trattamento per progressione o morte	% pazienti con fine trattamento per progressione o morte/eleggibili
64	64	100	30	27	42,2

Dosaggio medio erogato per farmaco e genere

Uomini eleggibili	Richieste farmaco (M)	Dosaggio medio (M)	Donne eleggibili	Richieste farmaco (F)	Dosaggio medio (F)	M+F eleggibili	Richieste farmaco M+F	Dosaggio medio M+F
46	150	1398,5	18	89	1350,06	64	239	1380,46

RFOM: fine trattamento

SUTENT[®]

pazienti eleggibili	pazienti in trattamento (con almeno una richiesta farmaco effettuata)	pazienti con fine trattamento % su eleggibili	Cause di fine trattamento numero pazienti e % sul totale						
			fine regolare del trattamento (%)	progressione %	morte %	tossicità %	trasferimento %	non somministrazione %	causa non dipendente dal farmaco %
64	64	30 (46,9)	2 (6,7)	17 (56,7)	10 (33,3)	1 (3,3)	0	0	0

RFOM: fine trattamento

SUTENT[®]

A.O.R.N. A.Cardarelli: n.5 eventi avversi segnalati dal 28.12.2006 al 15.09.2008

- ipotiroidismo, stomatite
- non grave
- no farmaco concomitante

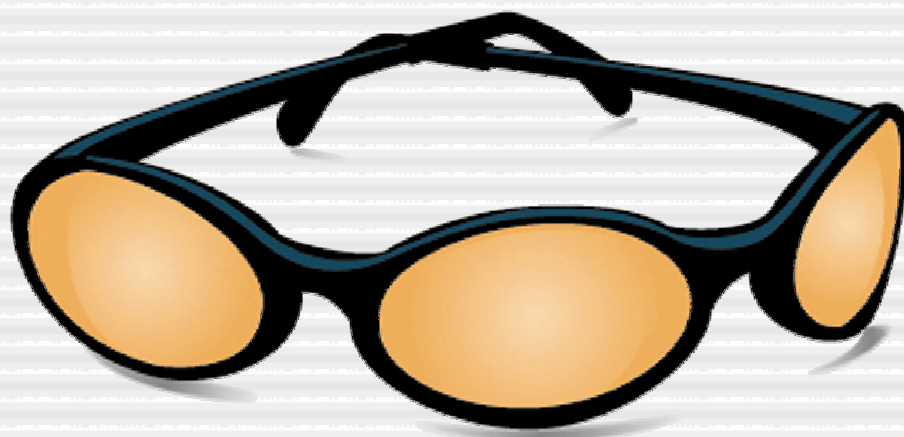
- diarrea non grave
- risoluzione completa
- no farmaco concomitante

- stomatite, vomito
- non grave
- no farmaco concomitante

- astenie, stomatite
- non grave
- no farmaco concomitante

- epistassi nasale G2
- non grave
- no farmaco concomitante

Il punto di vista del Farmacista



- appropriatezza prescrittiva
- gestione delle risorse
- centralizzazione dell'allestimento