

ATTIVITA'	MEDICO			punti
Prescrizione della terapia.	R			
ATTIVITA'	FARMACISTA UFA			
Validazione e conferma della prescrizione	R			
ATTIVITA'	FARMACISTA UFA	INFERMIERE UFA		
Controllo della prescrizione	R	C		
ATTIVITA'	FARMACISTA UFA	INFERMIERE UFA		
Stampa documentazione : schede di somministrazione, etichette, fogli di lavoro	R	C		
ATTIVITA'	FARMACISTA UFA	INFERMIERE UFA		
Elaborazione e stampa della lista di prelievo	R	C		
ATTIVITA'	FARMACISTA UFA	INFERMIERE UFA		
Prelievo farmaci e DM dal magazzino UFA e consegna al Laboratorio antiblastici	R	R		

U.O.S. GESTIONE FARMACI ONCOLOGICI ED U.F.A.

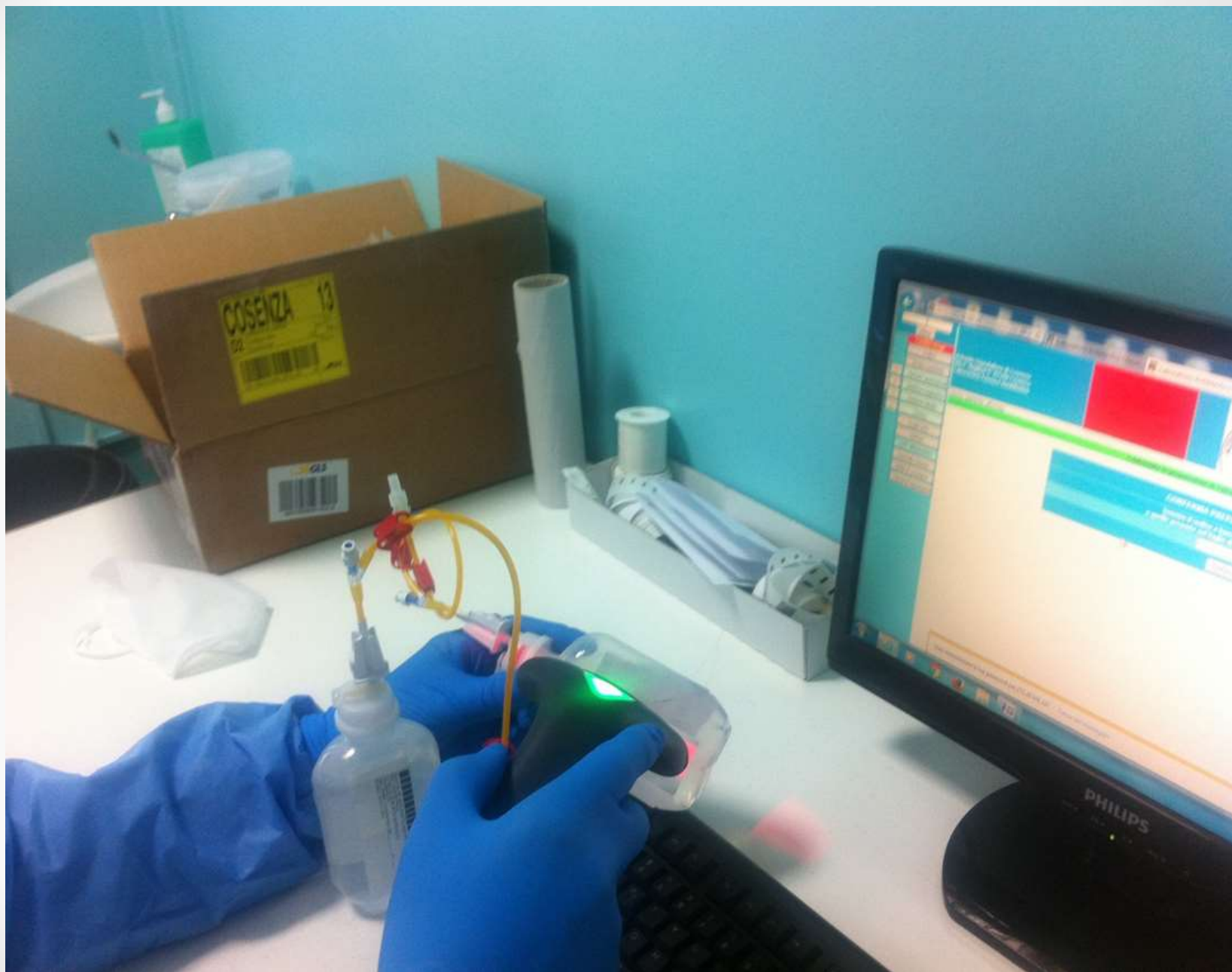
ATTIVITA'	FARMACISTA UFA	INFERMIERE UFA		
Etichettatura dei flaconi	C	R		
ATTIVITA'	FARMACISTA UFA	INFERMIERE UFA	DIRETTORE UOC FARMACIA	
Allestimento in isolatore	R	R	R	
ATTIVITA'	FARMACISTA UFA	INFERMIERE UFA		
Verifica residui di lavorazione	R	R		
ATTIVITA'	FARMACISTA UFA	INFERMIERE UFA		
Controlli ispettivi	R	R		
ATTIVITA'	FARMACISTA UFA	INFERMIERE UFA		
Confezionamento terapie	C	R		
ATTIVITA'	FARMACISTA UFA	INFERMIERE UFA		
Consegna terapie pronte	C	R		



Assemblaggio e
controllo informatico
della terapia







DISTRIBUZIONE



DISTRIBUZIONE



Redazione			Verifica			Approvazione		
Funzione	Nome	Firma	Funzione	Nome	Firma	Funzione	Nome	Firma
Farmacista	C. Oriolo		Direttore Farmacia	P. Carnevale		Direttore Sanitario PU	Dr F. Rose	
			Direttore Ufficio PPA	F. Canino		Responsabile Uff. Qualità ed Accreditamento	Dr.ssa M. <u>Loizzo</u>	

1. OGGETTO E SCOPO

Oggetto della presente procedura è descrivere le corrette operazioni del trasporto in sicurezza delle terapie antitumorali pronte dalla Unità Farmaci Antitumorali (UFA) afferente alla Farmacia del PO Annunziata alle Unità Operative richiedenti.

Scopo della presente procedura è quello di garantire la salute e la sicurezza di tutti gli operatori coinvolti nel trasporto e la qualità delle terapie inviate; la corretta conservazione durante la fase di trasporto e consegna alle UU.OO è infatti un requisito fondamentale per garantire l'efficacia della terapia stessa.

6. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

ATTIVITA'	INFERMIERE UFA	OPERATORE ASSOCIAZIONE/ADETTO FARMACIA	INFERMIERE U.O.
Chiusura dei contenitori da parte degli infermieri dell'UFA	R		
Consegna dei contenitori dagli infermieri dell'UFA agli operatori dell'Associazione/Farmacia	R	C	
Prelievo dei contenitori da parte degli operatori dell'Associazione/Farmacia	C	R	
Etichettatura dei contenitori riportante la denominazione della UO di destinazione	R	C	
Trasporto dei contenitori da parte degli operatori delle Associazioni o degli Addetti di Farmacia alle UUOO, dopo aver controllato sulle etichette il Reparto di destinazione	C	R	

Somministrazione

Sequenza di controllo in somministrazione

Identificazione infermiere



Identificazione paziente



Identificazione farmaco



	Sa 19/11/2005	Do 20/11/2005	Lu 21/11/2005	Ma 22/11/2005	Me 23/11/2005	Gi 24/11/2005	Ve 25/11/2005
P.A.	11: 120/70 14: 110/65 21: 130/80	06: 120/80 08: 110/65 16: 130/70 22: 130/90		08: 110/65	07: 120/80	10: 140/90	01: 130/80 08: 130/70
Diur.	05: 1600 23: 1800	22: 500	23: 2000				
Evac.	21: 1	22: 1	23: 2	21: 1			
Glic.			06: 93 12: 98 17: 236 17: 144	05: 92 11: 133 17: 138	06: 101		
OS	zelitrex cpr riv -> 1000mg -> 1x3 ***	-> 1x3 ***	-> 1 //S *				
	omnic cps 0,4mg -> 1 *	-> 1 *	-> 1 //S				
	tachipirina cpr 500mg -> 1 a8 max 4	-> 1 a8 max 4 //S *					
	rifadin cps 300mg -> 1 *	-> 1 *	-> 1 *	-> 1 //S			
	remeron cpr orodisp 30mg -> 1 *	-> 1 *	-> 1 *	-> 1 *	-> 1 *	-> 1 *	-> 1 *
	minias gtt 2,5mg/ml 20ml (15gtt) -> 1 *	(15gtt) -> 1 *	(15gtt) -> 1 *	(15gtt) -> 1 *	(15gtt) -> 1 *	(15gtt) -> 1 *	(15gtt) -> 1 *
	nutridrink m.f. cio: 200ml -> 1x2 **	-> 1x2 **	-> 1x2 **	-> 1x2 **	-> 1x2 **	-> 1x2 **	-> 1x2 *



**Appropriatezza
prescrittiva**

Strumenti di appropriatezza prescrittiva: sistema di validazione classificazione degli schemi terapeutici secondo normativa

ID	Descrizione	Dt	Sc	Nome	Durata (gg)	N. cicli	Note	Fonte	Medico proponente	Data inserimento	Medico validatore	Data validazione	Farmacista validatore	Data validazione	Oper.(medico o farmacista) fine	Data fine validita	Oper.(medico o farmacista) ins.catalogo	Data inserimento in catalogo	Visualizza schema	Stampa schema	Stampa costo	Disabilita schema	Sedi terapia	label	Conferma	U.O. prescrittenti	Conferma	DERMATOLOGIA D	PIERANTONI	Cancella	IRST - ONCOLOGI	c.d.c.	Cancella	
1231	BFM B1/B2 Linfoma di Burkitt, Linfoma non Hodgkin extranodale ad ALTO GRADO, Linfoma non Hodgkin nodale ad ALTO GRADO			MAB-THERA	7	4	controllare PA ogni ora e modificare la velocità d'infusione come prescritto dal medico (iniziare con	letteratura		00/00/0000		00/00/0000		00/00/0000		00/00/0000			Conferma	Duplica schema														
1241	BFM C1/C2 Linfoma di Burkitt, Linfoma non Hodgkin extranodale ad ALTO GRADO, Linfoma non Hodgkin nodale ad ALTO GRADO																																	
274	MAB-THERA Leucemia linfatica cronica, Linfoma non Hodgkin extranodale a BASSO GRADO, Linfoma non Hodgkin extranodale ad ALTO GRADO, Linfoma non Hodgkin nodale a BASSO GRADO, Linfoma non Hodgkin nodale ad ALTO GRADO, varie																																	
604	MAB-THERA (OGNI 2 MESI) Leucemia linfatica cronica, Linfoma non Hodgkin extranodale a BASSO GRADO, Linfoma non Hodgkin extranodale ad ALTO GRADO, Linfoma non Hodgkin nodale a BASSO GRADO, Linfoma non Hodgkin nodale ad ALTO GRADO																																	
1460	MAB-THERA pre Zevalin Linfoma non Hodgkin extranodale a BASSO GRADO, Linfoma non Hodgkin extranodale ad ALTO GRADO, Linfoma non Hodgkin nodale a BASSO GRADO, Linfoma non Hodgkin nodale ad ALTO GRADO																																	
873	MACOP - B + RITUX... Linfoma non Hodgkin extranodale ad ALTO GRADO, Linfoma non Hodgkin nodale ad ALTO GRADO																																	
	R+CNOP Linfoma non Hodgkin extranodale a BASSO GRADO, Linfoma non Hodgkin nodale ad ALTO GRADO																																	

Validazione

Label
648
Off label
Fuori prontuario

Abbinamento
sede patologia

c.d.c.

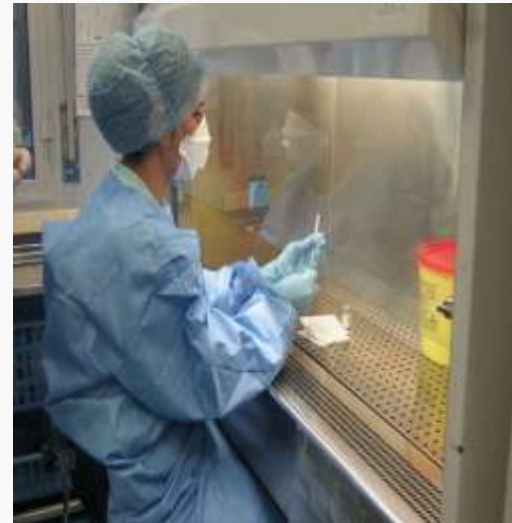
4.9.4. Modelli organizzativi per aumentare la sostenibilità del sistema

- viene scelta la corretta confezione/forma farmaceutica** adottando per ogni principio attivo solo le confezioni con dose più alta o più bassa disponibili
- vengono trattati quanti più pazienti possibile nello stesso giorno con un farmaco costoso
(Drug Day)
- viene centralizzata la produzione** e la somministrazione ed ottimizzato il rapporto tra logistica aziendale e potenziali disagi per personale e pazienti
- vengono concentrate le terapie in specifici giorni della settimana **(prescrizione programmata)**
- viene impiegata estesamente **l'informatica per tutti i raccordi organizzativi**
- vengono predisposte **dosi unitarie riconfezionate in farmaci per le terapie orali** al fine di contenere lo spreco e nel contempo l'aderenza alla terapia
- esiste un **farmacista di valenza dipartimentale** che opera a stretto contatto con le altre figure professionali impegnate
- il software di prescrizione è integrato** nell'applicativo di gestione dei ricoveri, del PTO, delle prescrizioni restrittive presenti nella struttura, delle Note AIFA e PT, dei Registri AIFA, della compatibilità della prescrizione con gli elementi chiave del percorso clinico del paziente

CENTRALIZZAZIONE

*Obiettivi della
centralizzazione
dell'allestimento delle
terapie oncologiche:*

- Razionalizzazione delle attività sia in senso organizzativo che economico
- Contenimento del rischio



UNITÀ FARMACI ANTIBLASTICI (UFA)

- L'UFA è stata istituita nell'anno 2004 secondo i requisiti previsti dalla legge (G.U. 7/10/1999 n. 236) . All'interno dell'UFA avviene l'intero ciclo lavorativo dei farmaci antitumorali ed essendo una struttura chiusa, isolata, protetta, segnalata, garantisce la centralizzazione della manipolazione dei farmaci Antitumorali, riducendo la possibilità di contaminazione.

EVOLUZIONE

- **2004:** Istituzione U.F.A. di Reparto nella UOC Oncologia
- **2010:** Centralizzazione UFA e assegnazione farmacista dedicato
- **2011:** Informatizzazione gestione terapie oncologiche
- **2013:** Assegnazione del personale infermieristico dedicato all'UFA
- **2015:** Allocazione in Farmacia



ATTIVITA' DELL'UFA

Oncologia DH e Degenza

Ematologia DH e Degenza

Pediatria

Medicine Interne

Chirurgia Urologica

Oculistica

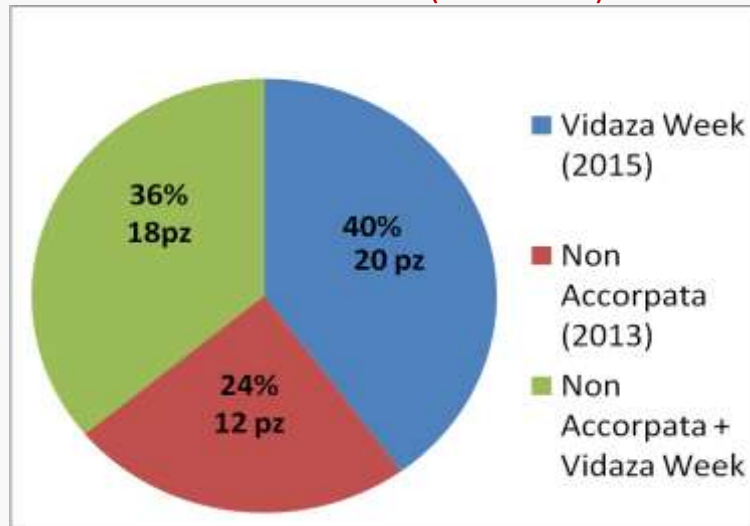
Altre (Nefrologia, ecc.)

Volume di attività: circa 24.000 allestimenti/anno

Modelli organizzativi per aumentare la sostenibilità del sistema: DDT Vidaza week

Nel biennio 2013-2015 nell' U.O.C. di Ematologia dell'Azienda Ospedaliera di Cosenza sono stati trattati con azacitidina n. **50 pazienti**:

- **12 pazienti (24%)** esclusivamente in modalità non accorpata (anno 2013);
- **18 pazienti (36%)** che hanno iniziato il trattamento in modalità non accorpata per poi passare al criterio di accorpamento "Vidaza Week" (anno 2014);
- **20 pazienti (40%)** solo con criterio "Vidaza Week" (anno 2015).



Confronto spesa fra le due diverse modalità organizzative

Modalità organizzativa	Costo/sett. x pz. In Euro	Fl /sett x paz.	Fl risparmiate / sett x paz	Euro risparmiati / sett x paz
Pz. NON Accorpati	4.472,72	14	---	---
Pz Vidaza Week	3.194,80	10	4	1.277,92

Totale fiale risparmiate per 18 pazienti: **n. 460**

Totale Euro risparmiati per 18 pazienti: **146.960,00 €** pari al **28%** circa della spesa

**Modelli organizzativi per aumentare la sostenibilità del sistema:
DDT farmaci immuno-oncologici**



ANALISI MULTICENTRICA DI
COSTO ED EFFICACIA DEL
TRATTAMENTO CON IPILIMUMAB

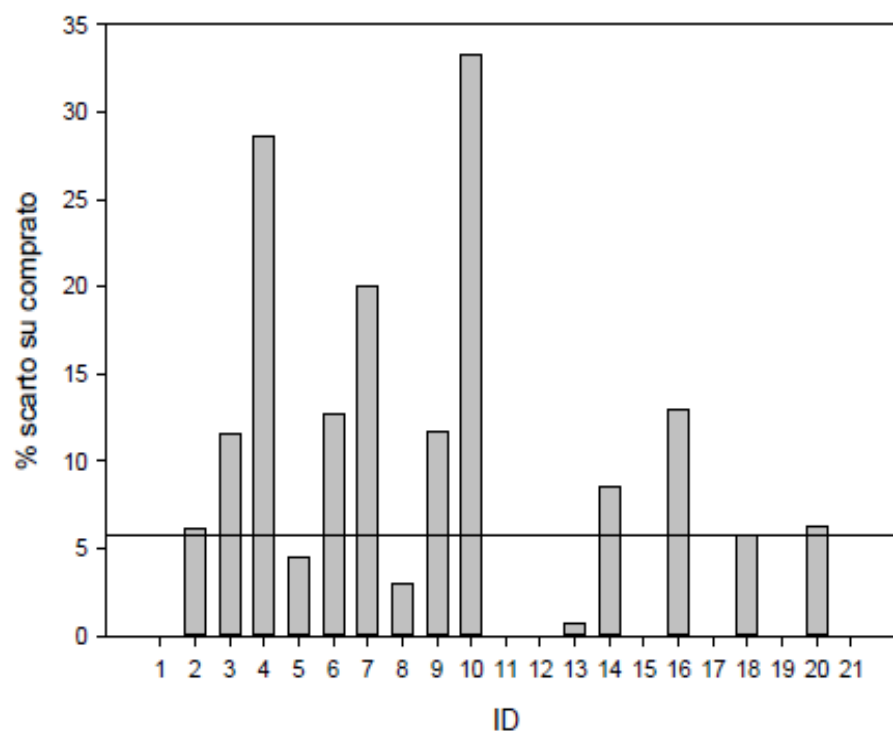
GESTIONE ECONOMICA DI IPILIMUMAB

Diversi centri tengono in giacenza più farmaco di quello di cui hanno puntualmente bisogno. In particolare la differenza tra mg acquistati/scaricati (cioè utilizzati) varia dallo 0 al 33% (IQR 0-12.22%)

- GIACENZA DI MAGAZZINO
- 8/21 centri NO GIACENZA
- 3/21 centri GIACENZA \leq MEDIANA
- 10/21 centri GIACENZA $>$ MEDIANA

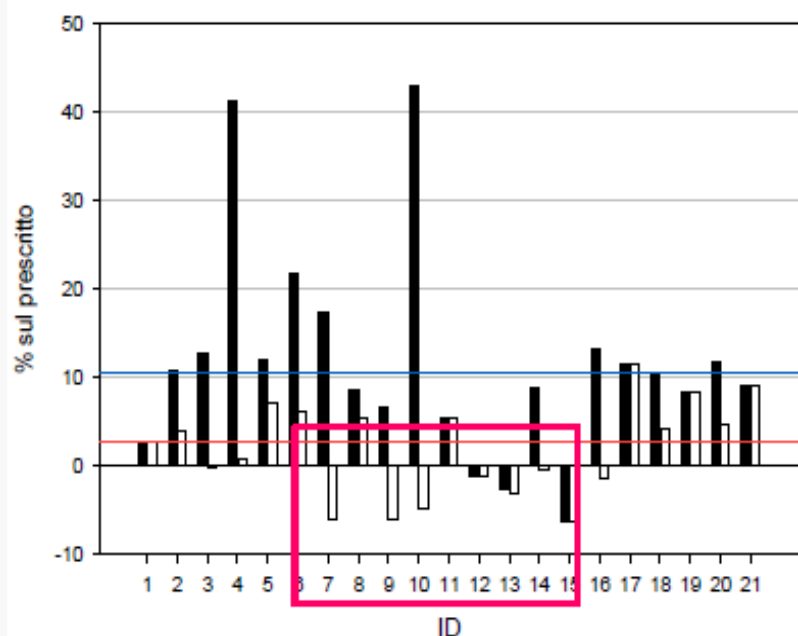
Dei 13/21 centri che hanno giacenze, queste si ripartiscono così:

- 13/13 centri hanno in GIACENZA l'11.1% delle fiale da 50mg acquistate
- 11/13 centri hanno in GIACENZA il 6.3% delle fiale da 200mg acquistate



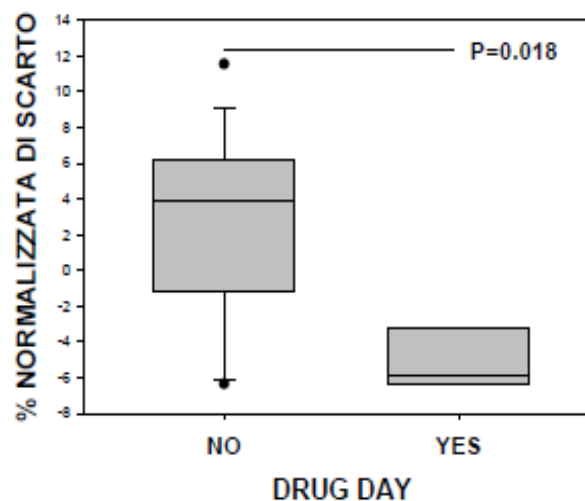
I dati logistici si riferiscono al periodo di raccolta dati (escluso quindi il follow-up)

GESTIONE ECONOMICA DI IPILIMUMAB



È IMPORTANTE NOTARE che 9 centri hanno uno scarto NEGATIVO tra quantità reale utilizzata (mg scaricati) e dose esatta (mg prescritti). Ciò significa che hanno adottato delle strategie per razionalizzare lo spreco delle fiale

Per esempio il drug-day porta ad una riduzione statisticamente significativa degli sprechi



GESTIONE ECONOMICA DI IPILIMUMAB

3 Istituti hanno adottato una politica di drug-day (DD), concentrando le somministrazioni del farmaco in un giorno della settimana, ripetuto ogni tre settimane per rispettare la schedula di trattamento con ipilimumab.

Questi istituti hanno ottenuto una razionalizzazione della spesa grazie al recupero di farmaco dato dal:

-vial sharing pari al 7.67%

-overfill delle fiale pari a 5.92% con un recupero mediano di 3.4mg per ogni fiala da 50mg

	consumo senza DD	consumo con DD	% risparmio con vial sharing	scaricato	overfill	overfill	overfill	% risparmio da overfill	% risparmio totale
	fl 50mg	fl 50mg		fl 50mg	fl 50mg	MG/FL 50mg	ML/FL 50mg		
#9	149	137	-8,05	128	9	3,52	0,70	-6,04	-14,09
#13	848	783	-7,67	757	26	1,72	0,34	-3,07	-10,73
#15	844	785	-6,99	735	50	3,40	0,68	-5,92	-12,91
MEDIA	613,67	568,33	-7,57	540,00	28,33	2,88	0,58	-5,01	-12,58
MEDIANA	844,00	783,00	-7,67	735,00	26,00	3,40	0,68	-5,92	-12,91

In media il risparmio ottenuto con il DD ha coperto il costo di 16 cicli per istituto (circa 220.000 €, pari a circa 5 pazienti, considerando peso e n° di cicli medi somministrati ai pz di ogni istituto.

	Paziente	Sede/Terapia
7	LOPEZ PIERLUIGI 08/03/1981 - M	Leucemia linfoblastica acuta (adulto) GIMEMA LAL 1308 Induzione 1b g.10 c.1 SPERIMENTALE
8	CARUSO CHIARA 18/02/1928 - F	Linfoma non Hodgkin nodale ad ALTO GRADO R- BENDAMUSTINA CICLO 2-5 LNH g.1 c.3
9	SPINELLI ENRICHETTA 02/02/1933 - F	Linfoma non Hodgkin nodale a BASSO GRADO R- BENDAMUSTINA CICLO 2-5 LNH g.1 c.1
10	CONTE DOMENICO 08/11/1960 - M	Altra e mal definita sede MAB-THERA AR g.1 c.1
11	CONFORTI EUGENIO SALVATORE 02/01/1954 - M	Polmone e bronco (non microcitoma-NSCLC) NIVOLUMAB POLMONE g.1 c.2 648
12	CURIA ANTONIA 06/01/1946 - F	Mammella femminile TAXOLO 90 mg/mq 1-8-15 + AVASTIN 1-15 q28 1 CI g.8 c.1
13	MARTINO FRANCESCA 03/12/1956 - F	Cervice uterina CARBO+TAXOLO g.1 c.4 648
14	PARISE MARIO 29/03/1937 -	Cute: Melanoma NIVOLUMAB MELANOMA g.1 c.1
15	CAIRO ANNA MARIA 02/09/1945 - F	Colon FOLFOX + CETUXIMAB CICLI SUCC. g.10 c.4
16	CLARIZIO MARIA 18/08/1952 - F	Colon FOLFIRI + CETUXIMAB CICLI SUCC g.1 c.10
17	CAPUTO ROSA FLORA 09/04/1959 - F	Mammella femminile EC g.1 c.4
18	CARINO FRANCESCO 18/10/1944 - M	Colon FOLFOX 4 q.1 c.11

Nivolumab day

Modifica

Login SSpaSrl GESTIONE PERSONALE ERP Registri Farmaci sottopost... Stabilis 4 Benvenuto nel sito Oncof...

FOGLIO DI LAVORO PERSONALE TECNICO del 03/08/2016

Principio attivo	nivolumab	Farmaco	Nivolumab
Ricostituzione	Soluzione pronta concentrata 10 mg/ml		
Diluizione	sodio cloruro 0.9% o glucosio 5% 250 ml.		
Note	NON agitare. Utilizzare il filtro in dotazione. Somministrare in 60 min.x via EV		
Lotti indicati nella lista 3	d.s.		

Dati paziente	Dati terapia	Quantità farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluente
CONFORTI EUGENIO SALVATORE d.n. 02/01/1954 ONCO DEG	Polmone e bronco (non microcitoma-NSCLC) NIVOLUMAB POLMONE gg. 1/2	206,40 mg	20,64 ml	fis 250
PARISE MARIO d.n. 29/03/1937 ONCO DEG	Cute: Melanoma NIVOLUMAB MELANOMA gg. 1/1	196,80 mg	19,68 ml	fis 250
Totale da preparare		403,20 mg	40,32 ml	
Scaricato per questa produzione		400,00 mg	40,00 ml	
Scaricato per le precedenti produzioni		0,00 mg	0 ml	
Sotto cappa		0,00 mg	0 ml	
Utilizzato per le precedenti produzioni		0,00 mg	0 ml	
Rimanenza		-3,20 mg	-0,32 ml	

	Paziente	Sede/Terapia	Linea NO
	25/01/1954 - F	BVD CICLI SUCCESSIVI g. 1 c. 1	
9	[REDACTED] NNI BATTISTA 16/03/1944 - M	Pancreas ABRAXANE + GEMCITABINA (PANCREAS I LINEA) g. 1 c. 3	
10	[REDACTED] HA 21/05/1960 -	Mammella femminile ZOMETA ogni 28 g. 1 c. 6	
11	[REDACTED] 06/04/1967 - M	Mieloma multiplo in progressione KRd Cdi 2-12 g. 8 c. 1	
12	[REDACTED] 02/03/1938 - F	Linfoma non Hodgkin nodale a BASSO GRADO R- BENDAMUSTINA CICLO 2-5 LNH g. 1 c. 2	
13	[REDACTED] LAZIA 14/05/1941 - F	Mieloma multiplo in progressione KRd Cdi 2-12 g. 8 c. 3	
14	[REDACTED] 21/06/1966 - F	Mieloma multiplo in progressione KRd Cdi 2-12 g. 8 c. 4	
15	[REDACTED] RIO 01/10/1944 - M	Linfoma non Hodgkin nodale a BASSO GRADO R- BENDAMUSTINA CICLO 2-5 LNH g. 1 c. 2	
16	[REDACTED] ANGELA 20/12/1937 - F	Leucemia linfatica cronica MAB-THERA MANTENIMENTO g. 1 c. 1	
17	[REDACTED] ROBERTO 27/07/1955 - M	Lingua: base CETUXIMAB ATTACCO (CON RADIOTERAPIA) g. 8 c. 1	
18	[REDACTED] 21/08/1952 - M	Tessuto connettivo e altri tessuti molli (escluso Kaposi) ADM+DTIC g. 1 c. 2	
19	[REDACTED] SELLO GUERINO 04/05/1951 - M	Polmone e bronco (non microcitoma-NSCLC) CARBO AUC5+TAXOLO 175 d. 1 c. 1	

Modelli organizzativi per aumentare la sostenibilità del sistema: stabilità

STABILITA' VELCADE FIALE

Unica fonte di informazione ufficiale è la scheda tecnica ma :

- 1. Per i farmaci di vecchia registrazione le informazioni sono carenti o del tutto inesistenti o non adeguate alla pratica clinica*
- 2. Per i farmaci di più recente registrazione generalmente si specifica una stabilità di 24 H che è una stabilità di tipo microbiologico senza indicare anche quella chimico-fisica*

Velcade fiale EV.

Stabilità in scheda tecnica: 8 ore

Stabilità in letteratura : 10 giorni

5. Trissel I.A.- Handbook on injectable Drugs (15[^] ed.)

6. Micromedex – accesso verificato nel novembre 2009

7. www.stabilis.org

Modelli organizzativi per aumentare la sostenibilità del sistema: stabilità

Un esempio è rappresentato dal medicinale Velcade fiale per il quale , da dicembre 2010 , abbiamo adottato i tempi di stabilità riportati in letteratura (5,6,7), con i seguenti risultati:

Ordini <u>Velcade</u> fiale 1° semestre 2010	Ordini <u>Velcade</u> fiale 1° semestre 2011	Spesa <u>Velcade</u> * fiale 1° semestre 2010	Spesa <u>Velcade</u> * fiale 1° semestre 2011	Delta spesa 2011 vs 2010
130 fiale	100 fiale	130.850,2	100.654,0	- 16356,28

* Prezzo unitario : Euro 1.006,54

Spesa <u>Velcade</u> * fiale 1° semestre 2010	N° pazienti trattati 1° semestre 2010	Costo medio/paziente 2010	Spesa <u>Velcade</u> * fiale 1° semestre 2011	N° pazienti trattati 1° semestre 2011	Costo medio/paziente 2011
130.850,2	8	16.356,28	100.654,0	16	6.290,88

Si evince che il costo medio di trattamento con Velcade fiale è diminuito di circa 10.000,00 Euro a paziente.

Ma per Velcade sottocute ?



RISULTATI



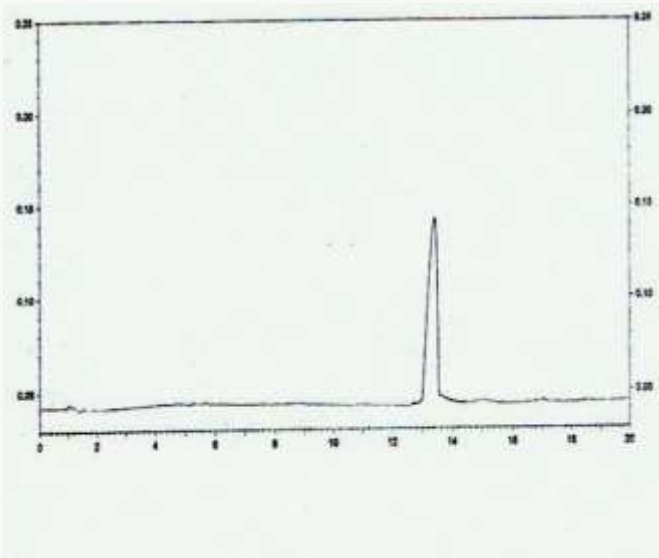
Valutazione stabilità VELCADE f. sottocute

- Nel Laboratorio Antiblastici è avvenuta la preparazione dei campioni : ricostituzione della fiala di Velcade® con 1,4 ml di NaCl 0,9 % (secondo indicazioni Scheda Tecnica concentrazione 2,5 mg/ml);
- La dose personalizzata è stata somministrata ai pazienti in terapia
- I residui sono stati conservati in frigorifero tra 2°C ed 8°C nella fiala originale in vetro coperti dalla luce e trasferiti in condizioni di temperatura controllata nei Laboratori dell'Unical per eseguire l'esame su HPLC

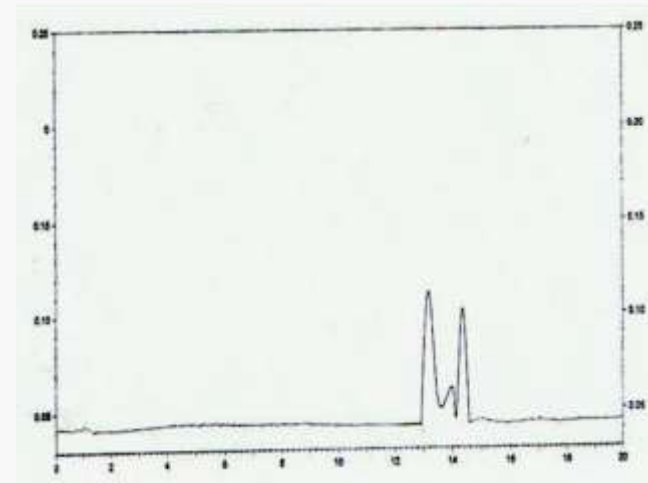
Risultati

I cromatogrammi relativi alla valutazione dell'integrità del campione nelle prime 12, 24, 36 h sono sovrapponibili per :

- Numero di picchi
- Tempo di ritenzione
- Intensità del picco



Il Velcade diluito per somministrazione S.C. si può considerare stabile per 36 ore



L'esame è stato ripetuto dopo 7 giorni ma la comparsa di picchi intermedi testimonia la comparsa di prodotti di degradazione che dimostrano l'instabilità della molecola



XXXVII Congresso Nazionale SIFO

Studio di stabilità del Bortezomib Sottocute

Carmela Oriolo^(a), Giuseppina Ioele^(b), Paola Carnevale^(a), Michele De Luca^(b), Gaetano Ragno^(b)

^(a) Farmacia Ospedale Annunziata - Azienda Ospedaliera di Cosenza

^(b) Dipartimento di Farmacia e Scienze della Salute e della Nutrizione, Università della Calabria

Introduzione

La stabilità dei farmaci è influenzata dall'azione di diversi fattori, quali la temperatura, il pH o la luce. In particolare, le radiazioni UV sono in grado di innescare una serie di reazioni e causare la degradazione di uno o più principi attivi contenuti nella preparazione farmaceutica. Tale meccanismo si traduce proprio nella riduzione della concentrazione attiva di farmaco e nella eventuale formazione di fotoprodotto tossici.

La fotosensibilità di molti farmaci antineoplastici è ben nota. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare la stabilità del bortezomib nella formulazione sottocutanea al fine di ridurre gli scarti di produzione.

Materiali e Metodi

È stata valutata la fotostabilità del bortezomib somministrato presso la UOC di Ematologia dell'Ospedale di Cosenza nell'ambito dei protocolli terapeutici applicati ai pazienti ematologici.

Nella U.F.A. della Farmacia dell'Ospedale di Cosenza è avvenuta la preparazione dei campioni: ricostituzione della fiala di bortezomib con 1,4 ml di NaCl 0,9 % (secondo indicazioni in scheda tecnica, concentrazione 2,5 mg/ml);

La dose necessaria è stata somministrata ai pazienti in terapia ed i residui sono stati conservati in frigorifero tra 2°C ed 8°C nella fiala originale in vetro coperti dalla luce e trasferiti in condizioni di temperatura controllata nei Laboratori dell'Unical per eseguire l'esame su HPLC.

La formulazione è stata sottoposta a test standard di fotostabilità accelerata, in accordo con le regole internazionali ICH [1]. L'analisi ai vari tempi di esposizione alla luce è stata eseguita mediante spettrofotometria UV-vis e il processo di degradazione è stato monitorato mediante tecnica chemiometrica MCR (Multivariate Curve Resolution) applicata ai dati spettrali. Lo studio ha permesso di valutare la formazione dei prodotti di degradazione, ricavando sia il loro numero che i parametri cinetici della loro formazione.

Risultati

Il bortezomib diluito per somministrazione S.C. si può considerare stabile per 36 ore. I cromatogrammi relativi alla valutazione dell'integrità del campione nelle prime 12, 24, 36 h sono sovrapponibili per numero di picchi, tempo di ritenzione, intensità del picco. (Fig. 1)



Figura 1

L'esame è stato ripetuto dopo sette giorni ma la comparsa di picchi intermedi testimonia la formazione di prodotti di degradazione che dimostrano l'instabilità della molecola. (Fig. 2)

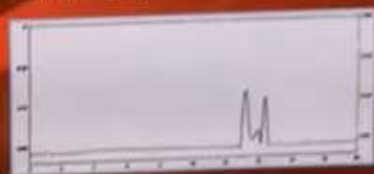


Figura 2

Conclusioni

La possibilità di utilizzare per 36 ore i residui di farmaco ha quasi azzerato gli scarti del farmaco nella pratica clinica quotidiana.

Bibliografia

- [1] ICH Harmonized Tripartite Guideline. Photostability Testing of New Drug Substance and Products. Federal Register, 1996, 62, 27115.

IL VALORE DELL'INNOVAZIONE: DALLA VALUTAZIONE ALLA GESTIONE DELLE CRITICITA'



**Gestione delle terapie personalizzate in
una Unità Farmaci Antiblastici**



Raccolta dati

Il sistema di reporting dell'UFA

Dove cercare i dati ?

FONTI

- REGISTRI AIFA
- Software LOG 80
- Software magazzino Farmacia
- File F

Obiettivi ?

Elaborazione dei dati per svolgere attività di ricerca «on the job»



Sul nuovo metodo di *payment-by-results* per la determinazione del prezzo equo dei nuovi farmaci. Un'applicazione in Oncologia

Enzo Ballatori¹, Salvatore Palazzo², Benedetta Ruggeri³, Donatella Morale⁴, Aldo Filice², Carmela Oriolo⁵, Alberto Vergati⁶, Marianna Napoletano⁶, Isidoro Mazzoni⁶

¹Statistico Medico, Spinetoli (AP) - Italy

²UOC di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera di Cosenza, Cosenza - Italy

³Governo Clinico, Area Vasta 5, ASUR Marche, Ascoli Piceno - Italy

⁴Oncologia, Area Vasta 5, ASUR Marche, Ascoli Piceno - Italy

⁵UOC di Farmacia, Azienda Ospedaliera di Cosenza, Cosenza - Italy

⁶Dipartimento Farmaceutico, Area Vasta 5, ASUR Marche, Ascoli Piceno - Italy

1. Aspetti salienti del metodo

Il metodo si basa sui risultati di uno studio in cui il nuovo trattamento è dimostrato più efficace della terapia standard.

Il cuore del metodo è la trasformazione della misura di efficacia espressa in termini di tempo in una misura di efficacia espressa in forma di probabilità.

Sia PFS_0 la Progression Free Survival osservata in un determinato paziente (si osservi che quanto segue conserva la sua validità anche se, anziché la PFS, si considera la OS).

Per una migliore comprensione, riportiamo in Figura 1 un esempio (in cui PFS_0 è posto uguale a 10 mesi) con il grafico delle ipotetiche funzioni di densità della PFS per il nuovo trattamento (N) e per la terapia standard (S), indicate, rispettivamente, con $f(N)$ e $f(S)$.

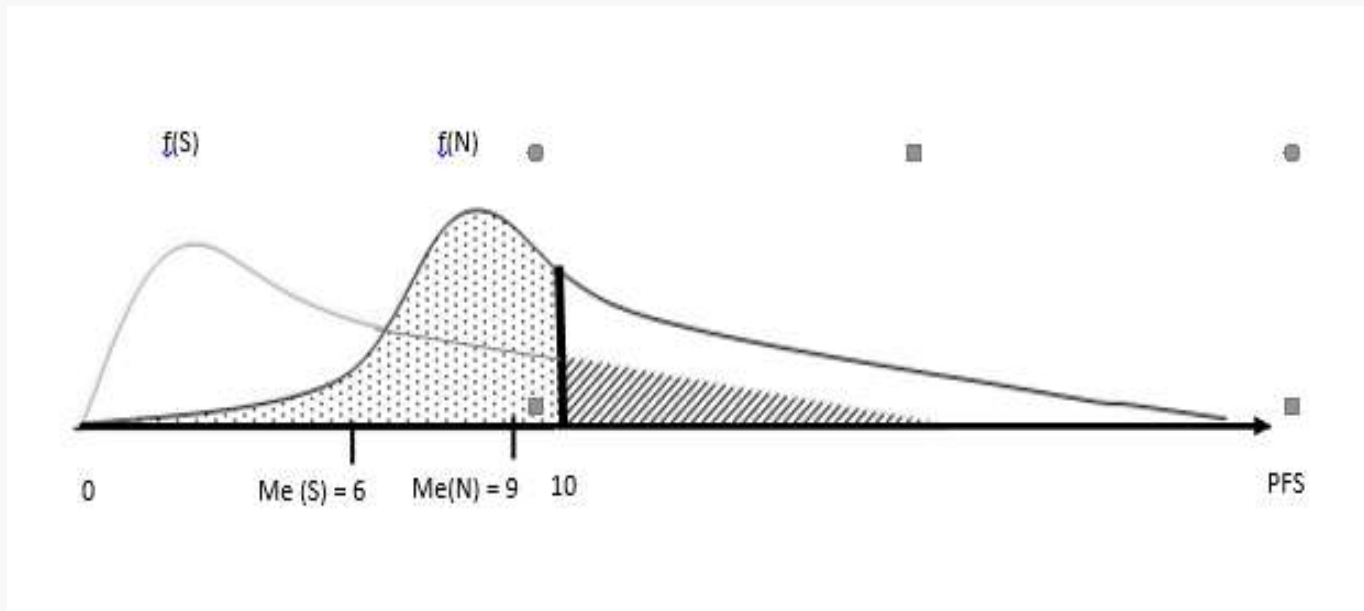


Figura 1. Funzioni di densità della PFS ottenuta con la terapia standard (S) o con la nuova terapia (N)

....si ottiene un misura di efficacia netta del nuovo trattamento, ossia una stima di quanto il nuovo trattamento abbia aggiunto alla terapia standard nel paziente considerato.

Diventa semplice, allora, calcolare il prezzo equo del nuovo farmaco per un determinato paziente in base a quanto esso abbia aggiunto, in termini di efficacia, a quanto si sarebbe ottenuto con la terapia standard.

2. Metodi

Hanno partecipato due centri (Cosenza e Ascoli Piceno).

Dopo uno scambio di idee su quale neoplasia considerare e a quale stadio, la scelta è caduta sul carcinoma del colon retto metastatico in prima linea di trattamento, trattati con bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia.

A ciascun centro è stato chiesto di considerare 10 pazienti in tali condizioni per ciascuno dei quali è stata rilevata la PFS e sono stati valutati i costi del bevacizumab realmente sostenuti dall'azienda (ASL di Cosenza, ASUR Marche per Ascoli Piceno).

n. e id. pt.*	PFS ₀ **	Costo tratt.+	P ₁ [§]	P ₂ ^{§§}	CR°
1 – MF	21	13.725	1	0	13.725
2 – GP	19	10.800	0,90	0,07	8.964
3 – DGL	9	9.900	0,49	0,48	99
4 – EE	19	38.910	0,89	0,08	31.517
5 – IA	11	12.540	0,65	0,30	4.389
6 – LPD	3	5.040	0,08	0,86	0
7 – MAM	4	2.700	0,15	0,78	0
8 – MO	3	5.400	0,08	0,88	0
9 – NA	10	11.250	0,55	0,38	1.912
10 – BG	10	14.625	0,53	0,40	1.901
Totale		124.890			62.507

Legenda:

*Numero e identificativo del paziente

**PFS₀ = PFS osservata sul paziente

+Costo del nuovo trattamento (b) al costo del FOLFOX per ottenere

[§]P₁ = 1 – P(PFS > PFS₀/ bevacizumab)

^{§§}P₂ = P(PFS > PFS₀/ osservazione) quello osservato con la terapia standard

°CR = prezzo da rimborsare all'industria = costo del bevacizumab x (P₁ – P₂)

Per fornire una guida alla lettura di tali dati, si può osservare che il primo paziente ha avuto una PFS che con probabilità 0 (= probabilità di un evento quasi impossibile) sarebbe stata raggiunta con la sola terapia standard; pertanto, il rimborso all'industria è totale. Invece, nei pazienti 6, 7 e 8, il risultato osservato sarebbe stato probabilmente raggiunto anche con la sola terapia standard e, pertanto, essendo nulla l'efficacia aggiunta da bevacizumab alla terapia standard, l'industria non avrebbe diritto ad alcun rimborso. Gli altri casi sono intermedi.

Conclusioni

- In conclusione, nei due centri considerati, il risparmio del SSN per l'acquisizione del bevacizumab va da circa il 50% a Cosenza a circa il 30% ad Ascoli e, com'è evidente, tende a ridursi al crescere dell'efficacia netta del bevacizumab.
- Si tratta comunque di un risparmio sostanzioso per il SSN e, soprattutto, è basato sul prezzo equo del farmaco, "equo" in quanto, essendo in relazione con l'efficacia aggiunta dal bevacizumab alla sola chemioterapia nel singolo paziente, né l'industria né il SSN traggono un indebito guadagno dall'applicazione di tale metodo.

Bollettino della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera

e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

Volume 62 numero 4

bimestrale luglio-agosto 2016

187 **Riflessioni in libertà**

La velocità

Barbara Meini, Silvano Giorgi

188 **Contributi professionali**

Cancro del colon-retto metastatico e cancro della mammella metastatico:
appropriatezza prescrittiva dei farmaci biologici

Irvin Ricardo Tubón Usca, Gabriela Liseth Vaca Altamirano, Salvatore Palazzo, Paola Carnevale, Carmela Oriolo

Cancro del colon-retto metastatico e cancro della mammella metastatico: appropriatezza prescrittiva dei farmaci biologici

Riassunto. Razionale e obiettivi. In ambito oncologico si concentra circa la metà dell'intera spesa farmaceutica ospedaliera, in quanto in questo settore vengono continuamente commercializzati farmaci innovativi e costosi. Premesso quanto sopra, è stato realizzato uno studio retrospettivo relativo al trattamento dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto avanzato e/o metastatico e da carcinoma della mammella avanzato e/o metastatico, al fine di valutare l'appropriatezza

Summary. Metastatic cancer and metastatic breast cancer colorectal cancer: appropriateness of prescribing biologics.

Rationale and objectives. In oncology focuses almost half of hospital pharmaceutical expense, because in this area are constantly being marketed innovative and expensive drugs. Given the above was carried out a retrospective study on the treatment of patients with advanced carcinoma of the and/or metastatic colorectal cancer (MCRC) and advanced breast cancer and / or metastatic in order

INTRODUZIONE

In ambito oncologico si concentra circa la metà dell'intera spesa farmaceutica ospedaliera, in quanto in questo settore vengono continuamente commercializzati farmaci innovativi e costosi.¹ Si stima che nel 2014 siano stati diagnosticati in Italia circa 366.000 nuovi casi di tumori maligni.²

Tra questi, i più comuni sono il cancro del colon-retto e quello della mammella.

Premesso quanto sopra, è stato realizzato uno studio retrospettivo relativo al trattamento dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto avanzato e/o metastatico e da carcinoma della mammella avanzato e/o metastatico trattati nell'Azienda Ospedaliera di Cosenza nel biennio 2013-2014. Il primo obiettivo dello studio è di tipo epidemiologico e di farmaco-utilizzazione.

Il secondo obiettivo è quello di valutare l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci biologici utilizzati in queste due patologie.

MATERIALI E METODI

Per la raccolta dei dati sono stati utilizzati i sistemi informatizzati usati presso l'Azienda Ospedaliera di Cosenza per la prescrizione dei farmaci oncologici e dei protocolli terapeutici, cioè:

- Registri AIFA dei farmaci sottoposti a monitoraggio;³
- Gestionale Log 80. È un software di prescrizione/validazione informatizzata delle terapie oncologiche, utilizzato nell'Azienda Ospedaliera di Cosenza dal 2011.

I dati sono stati raccolti nel periodo compreso tra gennaio 2013 e dicembre 2014.

Dei pazienti trattati con farmaci biologici nelle patologie suddette sono stati valutati:

- terapie di associazione;
- linea di trattamento;
- cause di fine trattamento.

Si è deciso di esaminare esclusivamente i farmaci sottoposti a monitoraggio tramite Registro AIFA.

Tale scelta è motivata dal fatto che all'interno dei singoli Registri AIFA sono disponibili tutte le informazioni relative sia al paziente (eleggibilità al trattamento, valutazioni cliniche, ecc), che alla terapia (timing, numero di prescrizioni/dispensazioni dei farmaci, reazioni avverse, ecc).

Nel gestionale di prescrizione informatizzata Log 80, invece, è possibile consultare la cartella clinica dei pazienti, il riassunto di tutte le terapie precedenti, i dati della terapia in corso, ecc.

L'incrocio dei dati contenuti nei due sistemi informatizzati ha fornito informazioni circa l'appropriatezza prescrittiva dei trattamenti.

RISULTATI

Nel biennio 2013-2014 nell'Azienda Ospedaliera di Cosenza sono stati trattati circa 800 pazienti con tumori solidi, di cui n. 205 con Tumore della mammella (26%), n. 150 con Tumore del Colon-Retto (19%) e n. 105 con Tumore del Polmone (13%).

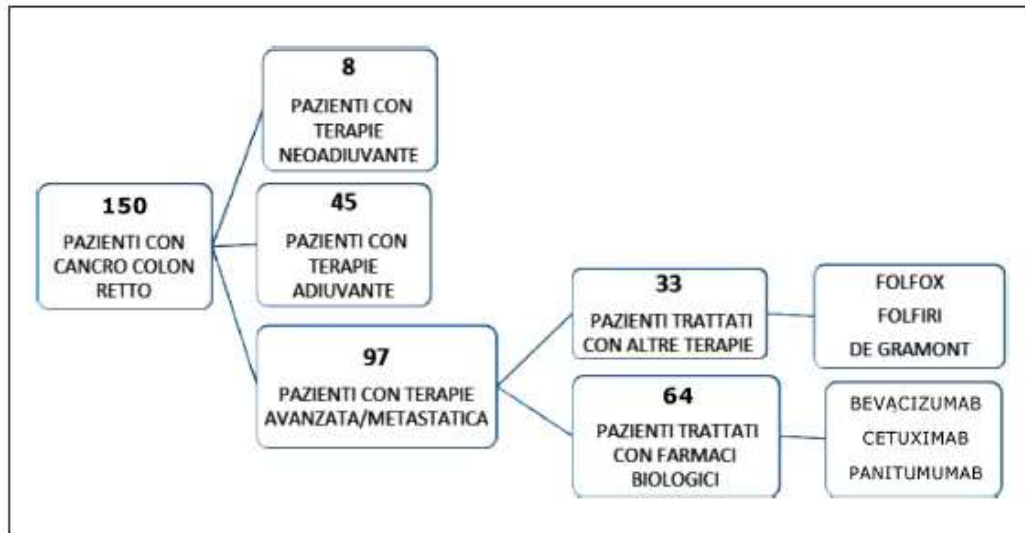


Figura 3. Trattamenti dei pazienti con cancro del colon-retto

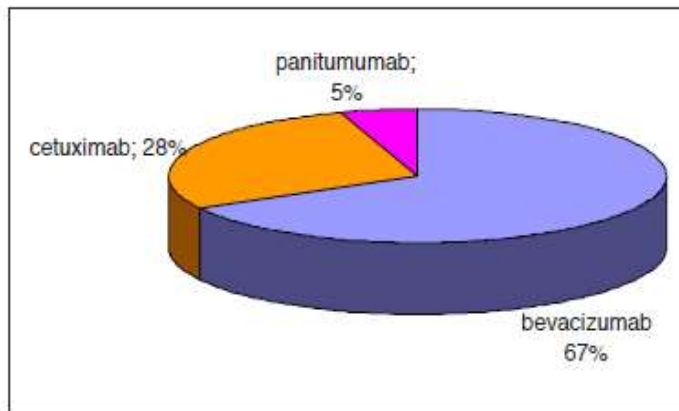


Figura 4. Percentuale dei pazienti per tipologia di farmaco

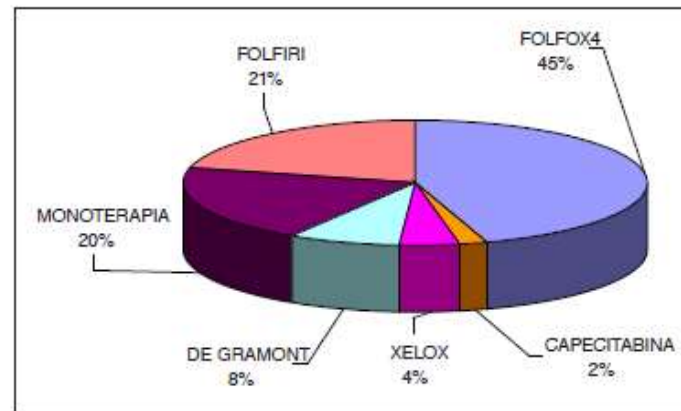


Figura 5. Terapie di associazione con bevacizumab

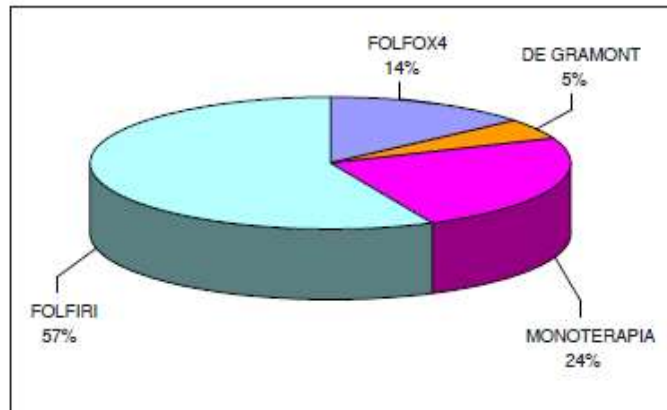


Figura 6. Terapie di associazione con cetuximab

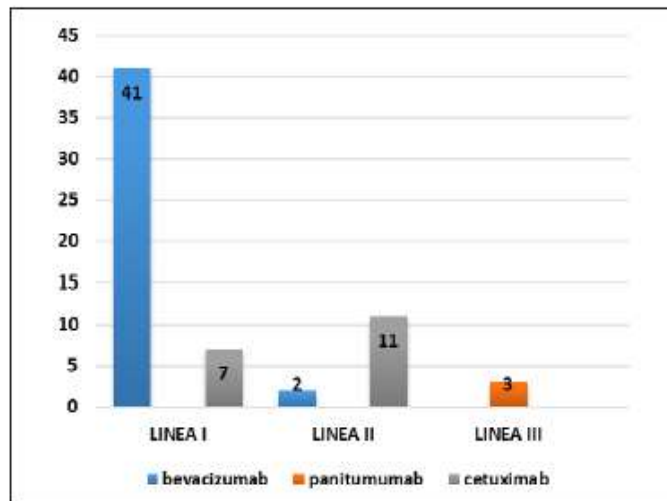


Figura 7. Farmaci utilizzati per linea di trattamento e per paziente

In particolare, nella Figura 7 sono riportati i farmaci utilizzati nelle varie linee di trattamento per ogni paziente. Quasi sempre in prima linea di terapia è stato utilizzato il bevacizumab (85%), il cetuximab in seconda linea (84%) ed il panitumumab è stato utilizzato per tutti i pazienti in terza linea di terapia. Per quanto riguarda la differenza di genere tra i pazienti con cancro del colon-retto metastatico si nota che il 55% (35 pazienti) sono uomini, mentre il 45% (29 pazienti) sono donne.

Per alcuni pazienti il trattamento con i farmaci biologici viene interrotto, in particolare nel 61% dei casi (39 pazienti). Mentre con bevacizumab e con panitumumab il numero dei pazienti che interrompono il trattamento è quasi uguale a quello dei pazienti che proseguono il trattamento nel periodo considerato, per il cetuximab i pazienti che interrompono la terapia sono molti di più di quelli che proseguono (Tabella 1).

Tabella 1. Pazienti che proseguono/interrompono il trattamento per farmaco

	Pazienti che proseguono trattamento	Pazienti che interrompono trattamento	Totale pazienti per farmaco
bevacizumab	21	22	43
panitumumab	1	2	3
cetuximab	3	15	18
TOTALE pazienti	25	39	64

Le cause per cui i pazienti interrompono il trattamento con i singoli farmaci sono (Tabella 2):

- progressione di malattia nel 74% di pazienti;

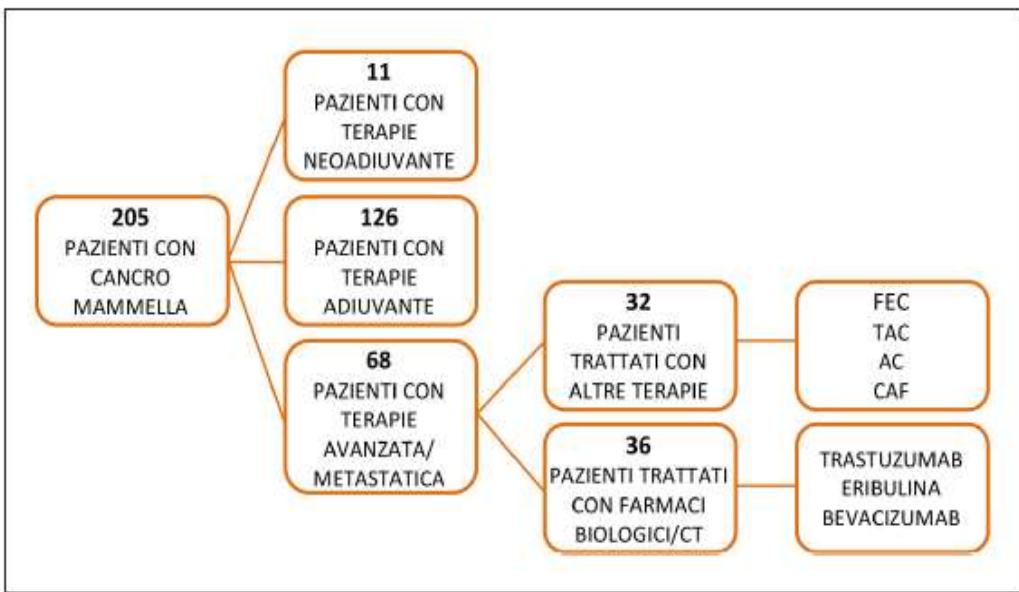


Figura 8. Trattamenti delle pazienti con tumore della mammella

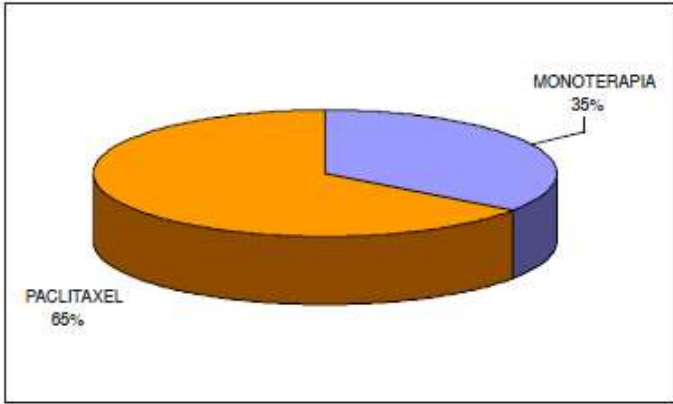


Figura 9. Terapie di associazione con bevacizumab

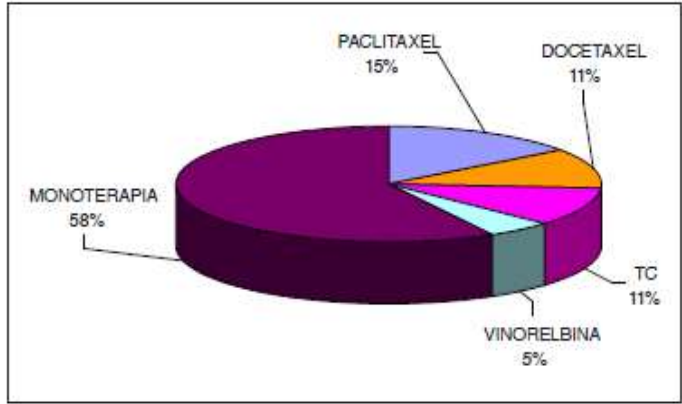


Figura 10. Terapie di associazione con trastuzumab

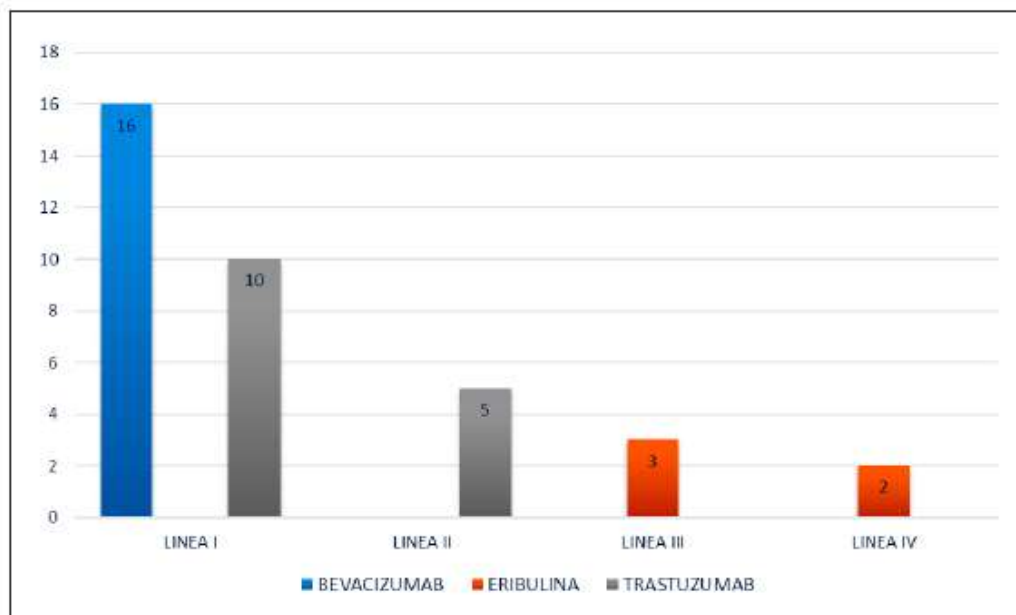


Figura 11. Farmaci utilizzati per linea di trattamento e per paziente

Le cause per cui le pazienti hanno interrotto il trattamento sono (Tabella 3):

- progressione di malattia 72% di pazienti;
- non somministrazione 6% di pazienti;
- causa non dipendente dal farmaco 5% di pazienti;
- il 17% di pazienti ha interrotto il trattamento per "altre cause".

Tabella 3: Numero di pazienti che interrompe il trattamento per farmaco e relative cause

	Causa non dipendente dal farmaco	Progressione	Non somministrazione	Dati persi
bevacizumab	1	3	0	3
eribulina	0	3	1	0
trastuzumab	0	7	0	0
TOTALE	1	13	1	3

Nell'ambito dell'utilizzo *label* dei farmaci (secondo le indicazioni registrate) si è voluto invece focalizzare l'attenzione, ad esempio, *sull'efficacy* (quanti pazienti hanno proseguito un trattamento rispetto al totale dei pazienti trattati e quanti lo hanno interrotto specificandone i motivi), *sulla safety* (quanti pazienti hanno dovuto interrompere il trattamento per tossicità o ADR) e sulla verifica della corretta selezione delle terapie di associazione ai farmaci biologici nelle varie linee di terapia (secondo quanto previsto in scheda tecnica).⁵ I dati estrapolati dai Registri, infatti, sono dati di *real outcome*, che permettono la valutazione dell'efficacia dei farmaci utilizzati in modo appropriato nella *real life*.

Values-Based Cancer Care

2016



3° Corso di *management* comparativo,
responsabile e sostenibile dei farmaci oncologici
innovativi

Navigating the green cancer care

Rossano (CS) 30 settembre
Catanzaro 21 ottobre
Reggio Calabria 25 novembre

13.30 – presentazione del corso - F. Iuliano, S. Palazzo

Introduzione metodologica – R. Biamonte

Scenari in cui l'aula didattica discute le scelte terapeutiche values-based

14.00- 16.00 – PAZIENTE CON CARCINOMA DEL POLMONE AVANZATO

molecole coinvolte : pemetrexed, gefitinib,erlotinib,afatinib,nivolumab, nintedanib

Dati di efficacia e tossicità – V. Liguori

Aspetti regolatori - C. Oriolo

Consumo di risorse (costi) – A. Filice

Conduce: S. Turano

**16.00 – 18.00 PAZIENTE CON CARCINOMA DELLA PROSTATA METASTATICO CASTRAZIONE -
RESISTENTE**

molecole coinvolte : abiraterone, cabazitaxel, enzalumide, denosumab,acido zeledronico,
radium 223

Dati di efficacia e tossicità – A. Perricelli

Aspetti regolatori - P. Pittore

Consumo di risorse (costi) – F. Iuliano

Conduce: G. Filippelli, G. Di Pinto

Obiettivi futuri

- **Implementazione del nuovo software Log 80 integrato la cartella clinica informatizzata**

- **Programmazione delle terapie nei giorni precedenti la somministrazione**

- **Implementazione della Dose-banding**

Obiettivi futuri

- **Implementazione della Dose-banding**

In oncologia le dosi di farmaci sono generalmente personalizzate al peso, alla superficie corporea o all'AUC del paziente. Ciò riconduce sempre la manipolazione a preparati galenici magistrali, secondo FU.

La Dose-banding è un modello, già noto ed utilizzato nei paesi anglosassoni, per la standardizzazione in bande di dosaggio delle dosi personalizzate di farmaci oncologici.

Riassegnare i valori calcolati entro bande di dosaggio precostituite del $\pm 5\%$ non varia l'efficacia dei farmaci oncologici.

- **Obiettivi:**

- Migliorare l'organizzazione della UFA
- Ridurre i tempi di attesa dei pazienti
- Ridurre il rischio di errori (preparazione)



Decisione va condivisa tra Medico e Farmacista

La decisione oncologica basata sui valori

Dal tradizionale processo decisionale oncologico evidence-based a scelte basate su valori bilanciati e condivisi

**SALVATORE PALAZZO¹, ALDO FILICE¹,
CANDIDA MASTROIANNI¹, ROSALBINO BIAMONTE¹,
SERAFINO CONFORTI¹, VIRGINIA LIGUORI¹,
SALVATORE TURANO¹, ROSANNA DE SIMONE¹,
ANTONIO ROVITO¹, CATERINA MANFREDI¹,
STEFANO MINARDI¹, EMMANUELLE VILARDO¹,
MONICA LOIZZO², CARMELA ORIOLO³**

¹UOC di Oncologia Medica, PO dell'Annunziata, Cosenza; ²UOS Qualità e Accreditamento; ³UOC di Farmacia, Azienda Ospedaliera di Cosenza.

Pervenuto l'8 marzo 2016. Accettato dopo revisione il 16 marzo 2016.

Value-based cancer care. From traditional evidence-based decision making to balanced decision making within frameworks of shared values.

sopravvivenza libera da progressione o la sopravvivenza globale, la cui successiva elaborazione, finalizzata a coglierne i nessi relazionali e l'eventuale emersione di inattese opportunità cliniche, genera solide informazioni come quelle prodotte da un'analisi multivariata o da una meta-analisi, e grazie alle quali è possibile comporre un definito pannello concettuale basato su prove di efficacia al servizio di una scelta oggettiva e non opinabile dell'oncologo medico (figura 1a-b)^{1,2}.

Sulla spinta del crescente costo medio dei più recenti farmaci contro il cancro, che oramai oscilla tra i \$ 4.500 e i \$ 10.000 al mese³ - laddove le combinazioni di checkpoint inibitor raggiungono da sole anche cifre di \$ 100.000 al mese⁴ -, oggi si osserva come la spesa per farmaci oncologici, che da sola ammonta a circa un quarto dei costi totali delle cure oncologiche, a seconda del numero delle componenti diagnostico-terapeutiche considerate⁵, abbia imposto prepotentemente la sua presenza anche come ulteriore criterio di scelta (figura 2).

Negli Stati Uniti, dove notoriamente il sistema di garanzia e sicurezza sociale è meno provvido di tutela rispetto all'Italia, la capacità per molti pazienti di pagarsi le cure oncologiche è venuta meno, dando origine alla cosiddetta "tossicità finanziaria" che spinge molti pazienti a rinunciare al trattamento o a trovarsi

IL VALORE DELL'INNOVAZIONE: DALLA VALUTAZIONE ALLA GESTIONE DELLE CRITICITA' Catanzaro, 20 giugno 2017



GRAZIE !!!

**Gestione delle terapie personalizzate in una
Unità Farmaci Antiblastici**

Carmela Oriolo
c.oriolo@aocs.it