

## **BIOTECNOLOGIE FARMACEUTICHE E NANOTECNOLOGIE**

### **P1.**

#### **OLTREPASSARE LE BARRIERE DELLE TERAPIE CONVENZIONALI NEL GLIOBLASTOMA CEREBRALE: L'EVOLUZIONE DELLA NANOMEDICINA**

V. SGARBI<sup>1</sup>, B. RUOZI<sup>2</sup>, F. FORNI<sup>2</sup>, G. TOSI<sup>2</sup>, M.A. VANDELLI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Azienda Usl Modena, Modena

<sup>2</sup> Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

**Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:** Il glioblastoma (GBM) è una forma di cancro altamente maligna (Grado IV secondo la classificazione della WHO), tra le più aggressive conosciute: è caratterizzato da crescita rapida, alta malignità, alta invasività, capacità evolutiva sia pre che post-intervento, e presenta scarsa aspettativa di sopravvivenza, che in genere non supera i 12-15 mesi di vita (3 mesi se non trattato). Le Linee Guida illustrano lo schema di terapia standard per trattare pazienti al di sotto dei 70 anni, che prevede interventi chirurgici, radioterapia, chemioterapia concomitante con temozolomide e carmustina. Tuttavia, le tecniche applicate al trattamento della patologia presentano dei limiti ed un rapporto rischio/beneficio sfavorevole. Diversi approcci sono stati studiati al fine di sviluppare nuove metodologie di trattamento che riescano ad ovviare ai problemi dimostrati dalla terapia convenzionale. Tra queste, nanomedicine sono state investigate per la veicolazione di farmaci specificatamente diretti al tumore, per migliorarne la farmacocinetica e la biodistribuzione nell'organismo. **Materiali-metodi/Timeline:** L'analisi si è rivolta a 22 studi in vivo condotti su modelli animali murini relativi a sistemi nanoparticellari volti a veicolare chemioterapici come Temozolomide (3), Carmustina (2), Taxani (11 PTX e 3 DTX) e Doxorubicina (3). I parametri analizzati (sopravvivenza media, livelli di biodistribuzione nel tessuto target, volume della massa tumorale ed indice di inibizione tumorale) sono stati confrontati con terapie convenzionali e placebo. **Risultati/Follow up e Risultati:** Sono stati analizzati in totale 22 sistemi nanoparticellari per i quali è stata indicata la presenza o meno di un ligando specifico per recettori sovraespressi dalle cellule del GBM. Gli studi più esaustivi individuati mostrano rispetto al placebo una maggiore sopravvivenza, una buona riduzione della massa tumorale ed un significativo indice di inibizione tumorale. **Discussione e Conclusioni:** L'analisi ha confermato che l'approccio basato sull'utilizzo di nanomedicine potrebbe portare a numerosi potenziali vantaggi rispetto alle terapie convenzionali ovvero un possibile miglioramento della farmacocinetica del medicinale, un incremento dell'efficacia terapeutica, un maggiore accumulo del farmaco nel tessuto target ed una riduzione degli effetti avversi dosaggio-dipendenti. **Bibliografia:** Sgarbi V, et al. Glioblastoma: state of art of treatments and application of polymeric and lipidic nanomedicines. Book: Nanotherapy for Brain Tumor Drug Delivery; Neuromethod series. Ed. Springer Nature Publishers. 2019.

### **P2.**

#### **SENSIBILIZZAZIONE E PROMOZIONE ALLA PRESCRIZIONE ED ALL'UTILIZZO DEL TRASTUZUMAB BIOSIMILARE**

M.V. LACAITA<sup>1</sup>, S. DE ROSSI<sup>1</sup>, L. RICCIARDI<sup>1</sup>, F. LIDDI<sup>1</sup>, S. DI MARTINO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> P.O. San Paolo - ASL BA, Bari

**Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:** Tra i farmaci di natura biotecnologica recentemente scaduti di brevetto e riconducibili alla macro area terapeutica dei farmaci antineoplastici caratterizzati da elevatissimo impatto sulla spesa farmaceutica, rientra il trastuzumab. In Puglia, dove si registra nel 2018 un utilizzo quasi nullo del farmaco biosimilare trastuzumab (0,02% in termini di DDD erogate), con il DGRn.356 del 26.02.2019, si dispone che il farmaco biosimilare a minor costo tra i relativi "vincitori" degli accordi Quadro regionali deve essere utilizzato come prima scelta nel paziente naive, e di valutare l'opportunità di attuare sotto controllo medico, lo switch terapeutico verso il farmaco biosimilare, sia nella formulazione endovenosa (ev), che sottocutanea (sc). Il presente studio fa seguito alle disposizioni Regionali e si pone l'obiettivo di implementare azioni di monitoraggio e controllo, mediante la verifica dell'appropriatezza prescrittiva sulle prescrizioni mediche di trastuzumab effettuate dal Servizio di Oncologia. Inoltre, si pone di effettuare una prima analisi economica e di risparmio.

**Materiali-metodi/Timeline:** Lo studio ha previsto la presenza di farmacisti ospedalieri dedicati al monitoraggio di tutte le prescrizioni di trastuzumab. Tenuto conto dei costi sensibilmente maggiori, le prescrizioni del farmaco originator è stato riservato esclusivamente alla gestione di pochi e rari casi specifici (garantire la continuità terapeutica, pazienti con condizioni cliniche per i quali risulta necessario ricorrere alla somministrazione sc). È stato creato un database dedicato alla raccolta dei dati su file Foglio elettronico. I dati sono stati estrapolati da un software gestionale aziendale. È stato individuato il numero di pazienti trattati, e la relativa spesa sostenuta. **Risultati/Follow up e Risultati:** Dal 27 maggio 2019 al 28 giugno 2019 sono state valutate complessivamente 88 prescrizioni di trastuzumab (70 per uso ev, 18 per uso sc) di 63 pazienti, di cui 24% naive, che hanno iniziato il trattamento con biosimilare. Il 32% dei pazienti ha effettuato lo switch terapeutico dalla formulazione sc con farmaco originator a biosimilare ev, il 22% dei pazienti ha effettuato lo switch da farmaco originator ev a biosimilare ev. Solo il restante 22% per continuità terapeutica, ha mantenuto la somministrazione sc con farmaco originator. Non è stata segnalata nessuna reazione avversa. Nel primo mese sono stati risparmiati circa 36.241 euro sulle formulazioni ev, e circa 28.958 euro dallo shift della formulazione sc all' ev con il biosimilare. **Discussione e Conclusioni:** Si osserva un crescente aumento delle prescrizioni e del grado di adesione dei clinici alle disposizioni regionali. Lo studio ha evidenziato un notevole risparmio in termini economici, pur garantendo efficacia e sicurezza dei trattamenti.

### **P3.**

#### **MONITORAGGIO DEL CONSUMO DI ERITROPOIETINE IN UNA AZIENDA OSPEDALIERA: UTILIZZAZIONE DEL BIOSIMILARE E CONSIDERAZIONI FARMACOECONOMICHE**

E. COCCI<sup>1</sup>, R.G. POLO<sup>2</sup>, M. GATTI<sup>2</sup>, E. ANTONICELLI<sup>1</sup>, A.M.P. MANGANO<sup>1</sup>, E. LAMURA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione Farmacia Ospedaliera - Università di Camerino, Camerino

<sup>2</sup> SOD Farmacia - Azienda Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona

**Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:** Dal rapporto OsMed2017 nella Regione Marche le DDD/1000 abitanti/die e la spesa pro-capite per medicinali biologici originatori risultano nettamente superiori alla media nazionale; la Giunta Regionale, perciò, con le determinazioni DGR 963/2017 e DGR 470/2018 (Definizione degli obiettivi sanitari degli Enti del SSR per l'anno 2018) ha posto come traguardo l'incremento dell'uso dei farmaci biosimilari in questi termini: numero di piani terapeutici con prescrizione di biosimilari > 80% dei piani terapeutici totali per pazienti naive e audit con i clinici su incremento di prescrizione di biosimilari per pazienti naive. In ottemperanza a quanto sopra disposto, è stato effettuato un monitoraggio dell'utilizzo intraospedaliero delle eritropoietine, con considerazioni farmacoeconomiche. **Materiali-metodi/Timeline:** Il monitoraggio è stato effettuato analizzando i seguenti dati: a) utilizzo del biosimilare vs originator nei pazienti naive dalle richieste di eritropoietine provenienti dai reparti nell'anno 2018; b) lo switch da originator o da medicinali terapeutici sovrapponibili della stessa categoria a biosimilare nei pazienti del reparto Dialisi nel periodo 2017-2018; c) il profilo di sicurezza tra originator e biosimilare attraverso le reazioni avverse (ADR) inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza dall'azienda ospedaliera nel biennio in esame. **Risultati/Follow up e Risultati:** Sono stati trattati 272 pazienti (54% in Nefrologia, 15% in Cardiologia, 8% in Area Oncematologica) di cui 60 naive. Nei pazienti naive il biosimilare è stato prescritto in 49 casi (81,67% dei pazienti) con raggiungimento dell'obiettivo regionale. Nel periodo 2017-2018 nel reparto Dialisi sono stati trattati mediamente 76 pazienti a settimana; lo switch verso il biosimilare eritropoietina zeta, iniziato a partire da agosto 2017 grazie agli audit tra farmacisti e clinici, è avvenuto in 57 pazienti: 17 da eritropoietina alfa, 36 da darbopoietina alfa e 4 da Metossipolietilenglicole-epoietina beta. Dal 2017 al 2018 si è registrato un aumento dell'uso del biosimilare, espresso in unità internazionali, del 63,7% con quota di penetrazione assoluta del 77% su tutte le eritropoietine utilizzate in Dialisi nel 2018. Nel biennio 2017-2018 la spesa di eritropoietine nel reparto di Dialisi è diminuita del 30%. Il profilo di sicurezza tra i farmaci utilizzati non è significativamente differente. Nel periodo 2016-2018 risultano inserite due ADR gravi, una per eritropoietina alfa originator e una

per eritropoietina zeta biosimilare. In entrambe i farmaci risultano concomitanti e non sospetti. **Discussione e Conclusioni:** L'analisi retrospettiva dell'uso delle eritropoietine biosimilari ha evidenziato come il contributo e l'impegno dei clinici e dei farmacisti, in una forte collaborazione, riescano a garantire l'efficacia, l'efficienza e la sicurezza del trattamento del paziente mantenendo la sostenibilità del sistema sanitario.

#### **P4. ANALISI COMPARATIVA DI SICUREZZA TRA BIOLOGICI E BIOSIMILARI NELLA PRATICA CLINICA**

*G. CASILLO, A. Amente, A. Carillo, M. Cammarota, R. Mercogliano, L. Aiezza*  
AORN A. Cardarelli, Napoli

**Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:** I farmaci biosimilari sono un'importante risorsa per il SSN, ma, allo stesso tempo, destano preoccupazione tra i clinici, relativamente al profilo rischio-beneficio e alla loro interscambiabilità con i rispettivi originator. Nel 2014, l'AIFA aveva rilevato un aumento sproporzionato del numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADRs), non gravi ed attese, per alcuni principi attivi per i quali era scaduto il brevetto<sup>1</sup>. Pertanto, l'AIFA invitava ad una segnalazione responsabile. Ed è di luglio 2019 l'approfondimento di AIFA sulla sicurezza dei medicinali biosimilari, partendo dall'analisi dei dati di farmacovigilanza disponibili<sup>2</sup>. **Materiali-metodi/Timeline:** Sono state analizzate, nel periodo 01/01/2018-30/06/2019, le ADRs, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) in Campania, dei farmaci biologici utilizzati in Reumatologia, per i quali, attualmente sono in commercio i corrispettivi biosimilari (infliximab, etanercept, adalimumab e rituximab). Le ADRs sono state distribuite per tipologia di gravità, età, sesso dei pazienti e fonte. È stata fatta una ulteriore analisi confrontando le ADRs per i singoli farmaci in base agli eventi verificatisi utilizzando le System Organ Classes del dizionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). **Risultati/Follow up e Conclusioni:** Nei primi cinque mesi del 2019 sono state registrate 159 ADRs relative ai principi attivi infliximab, etanercept, adalimumab e rituximab (originator o biosimilari). 79 sono relative a farmaci con indicazioni reumatologiche (artrite psoriasica e reumatica, spondilite, LES) ed il 73% riguardano pazienti tra 18 e 64 anni. Le femmine rappresentano il 54,7% delle ADRs totali ed il 65,8% di quelle con indicazioni in reumatologia. L'88% delle segnalazioni è stata riportata dai medici. Le ADRs gravi rappresentano il 30,8% nella totalità delle segnalazioni ed il 24,1% in reumatologia. In nessun caso si è avuto decesso del paziente. La distribuzione delle segnalazioni per specialità evidenzia che rituximab originator e rituximab biosimilare sono i maggiormente segnalati nella totalità delle indicazioni (28,8% e 18,2%), mentre adalimumab originator (27,8%), etanercept originator e adalimumab biosimilare (27,8% e 27,8%) in reumatologia. La specialità con la maggior percentuale di ADRs gravi in reumatologia è etanercept originator (39%). **Discussione e Conclusioni:** L'analisi dimostra che la maggior parte sono ADRs note e riportate sul Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci in esame. Il 24,1% delle ADRs è relativo ad inefficacia terapeutica o prosecuzione di malattia. Tale dato, però, è accompagnato da informazioni cliniche limitate, non è possibile avvalorare o meno la valutazione del nesso di causalità. **Bibliografia:** 1. Agenzia Italiana del Farmaco. Comunicazione su segnalazioni di reazioni avverse da medicinali equivalenti e biosimilari. 2014. [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Comunicazione\\_AIFA\\_post\\_SSCFV.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Comunicazione_AIFA_post_SSCFV.pdf) 2. [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/M.B.\\_analisi\\_di\\_sicurezza\\_12.07.2019.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/M.B._analisi_di_sicurezza_12.07.2019.pdf)

#### **GALENICA, NUTRIZIONE CLINICA, RADIOFARMACIA**

#### **P5. VALUTAZIONE ECONOMICA E ORGANIZZATIVA DELL'INGRESSO IN PRATICA CLINICA DI UN KIT AUTORIZZATO PER LA PRODUZIONE DI 68GA-DOTATOC**

*V. LANZETTA<sup>1</sup>, L. SOLINAS<sup>1</sup>, C. MASINI<sup>1</sup>, F. MATTEUCCI<sup>1</sup>, V. DI IORIO<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola

e2

**Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:** L'imaging PET con 68Ga-DOTATOC è la metodica d'elezione nella diagnosi di tumori neuroendocrini (NET), patologia rara con incidenza di 2-5 casi per 100.000 abitanti/anno. Questo radiofarmaco non è disponibile in commercio già pronto all'uso, ma va preparato in modo estemporaneo immediatamente prima della somministrazione. A dicembre 2016 è stato autorizzato da EMA il primo kit per la produzione di 68Ga-DOTATOC. L'obiettivo di questo lavoro è valutare l'impatto economico ed organizzativo dell'ingresso del kit in pratica clinica. **Materiali-metodi/Timeline:** Per l'analisi abbiamo valorizzato costi fissi (CF) e variabili (CV) associati alla preparazione del galenico magistrale Gallium (68Ga) Edotreotide Injection (Eu.Ph. 01/2013:2482) e li abbiamo confrontati con la simulazione dei costi che una Medicina Nucleare PET dovrebbe sostenere se decidesse di utilizzare il kit per effettuare lo stesso numero di prestazioni. Nei CF sono state valorizzate le attrezzature, i costi di manutenzione e gli anni di utilizzo; nei CV i consumabili per ogni allestimento e il tempo (minuti) del personale: abbiamo considerato due Tecnici di Radiofarmacia (produzione e controllo di qualità) e due responsabili (un medico, non valorizzato, ed un farmacista). Per i costi del kit (fascia Cnn) ci siamo riferiti all'offerta fattaci dall'Azienda titolare di AIC a gennaio 2018, che è di tipo variabile in base al numero di kit ordinati per anno. Abbiamo considerato solo il costo per ordini uguali o superiori a 96 unità/anno. Tutti i costi sono al netto dell'iva. **Risultati/Follow up e Conclusioni:** Nel 2017 sono state allestite 180 preparazioni estemporanee per 450 indagini diagnostiche; la durata di ciascun allestimento è stata di 225 minuti e il costo unitario per paziente (CU) è 299€. Il kit è autorizzato come monodose quindi per lo stesso numero di prestazioni abbiamo valorizzato 450 allestimenti; il tempo correlato all'allestimento è 60 minuti, a cui bisogna aggiungere il tempo di ricarica del generatore; il CU è 1.084€. Per un bacino di utenza inferiore a 100 pazienti, il CU sale rapidamente soprattutto nel caso del kit. **Discussione e Conclusioni:** La centralizzazione è una soluzione organizzativa che consente di ottimizzare le risorse disponibili e aumentare il livello di qualità ed expertise del personale coinvolto. Tuttavia una maggiore fruibilità di questa metodica da parte di centri PET a minor livello di complessità diffusi nel territorio nazionale a vantaggio di una maggiore prossimità per il paziente può giustificare il costo risultante dalla simulazione con kit. Dal punto di vista organizzativo i vantaggi offerti dal kit sono contrastati dal fatto che si tratta di un monodose.

#### **P6. PROGETTO QUALITÀ 2018: LA GALENICA CLINICA COME RISPOSTA EFFICACE AL TRATTAMENTO DI ALCUNE PATOLOGIE**

*C. TOMASELLO<sup>1</sup>, M.M. GIACOMOTTI<sup>1</sup>, M. VITERBO<sup>1</sup>, P. CROSASSO<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> S.C. FARMACIE OSPEDALIERE-ASL CITTÀ DI TORINO, TORINO

<sup>2</sup> DIRETTORE S.C. FARMACIE OSPEDALIERE-ASL CITTÀ DI TORINO, TORINO

**Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:** La mancanza di medicinali reperibili sul mercato in dosaggi e forme farmaceutiche personalizzate, lascia spazio ad uno strumento di completa pertinenza del farmacista: la galenica clinica. Personalizzare, in questo contesto, significa creare un medicamento con un determinato dosaggio ed in una specifica forma farmaceutica. Gli obiettivi principali di questo lavoro sono: permettere la continuità di cura di terapie per agevolare le dimissioni, riducendo potenzialmente le giornate di ricovero, evitare di somministrare farmaci in modo che sia in grado di soddisfare diverse esigenze terapeutiche per diversi destinatari: neonati, bambini, anziani, ecc. non idoneo (es. forme farmaceutiche a rilascio modificato che si trituro per permettere la somministrazione in gastrostomia endoscopica percutanea o per sondino naso gastrico) e diminuire possibili errori di dosaggio. **Materiali-metodi/Timeline:** Sono state prese in considerazione le diverse richieste formulative, attraverso un dialogo tra il medico specialista ed il farmacista ospedaliero. Successivamente il farmacista ha provveduto a: effettuare un'approfondita valutazione della letteratura scientifica nazionale ed internazionale, analizzare la stabilità chimico-fisica della preparazione da allestire, con l'aiuto di specifici database (es. Stablis.org 4.0) oppure attraverso studi di stabilità dedicati con spettrometria UV in UPLC(Ultra Performance Liquid Chromatography).