RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELLE TERAPIE ONCO-EMATOLOGICHE ORALI

STATO DELLA REVISIONE			
N.	**Data/Anno**	**Modifiche**	**Autori**
01	05.07.2025	Revisione	Boni Massimo, Buffa Elena, Grande Elisabetta
00	2015	Prima emissione	Componenti Gruppo di Lavoro Anno 2015

A cura del Gruppo di Studio Rapporti tra Farmacie ed Oncoematologie Anno 2015:

Coordinatore: Barbara Mosso

Partecipanti: *Amato Cristina, Boni Massimo, Bretti Sergio, Buffa Elena, Enrico Fiorenza, Goffredo Franca, Grande Elisabetta, Nanni Daniela, Rocatti Laura, Toffano Anna Maria, Tonda Laura*

I trattamenti oncologici orali, da soli o in affiancamento ad altri trattamenti endovenosi, stanno occupando aree sempre più importanti in oncologia. Il rapporto dei farmaci oncologici orali rispetto a quelli endovenosi si è ristretto nel tempo, difatti la percentuale di oncologici per os attualmente è in rapida crescita.

Le conoscenze e gli sviluppi delle tecnologie farmacologiche permettono un utilizzo sempre più ampio di farmaci che possono essere assunti per bocca. Numerosi studi clinici hanno infatti dimostrato che il trattamento con i farmaci orali permette di ottenere tassi di sopravvivenza e tempi di progressione della malattia equivalenti a quelli della somministrazione endovena, riducendo, in alcuni casi, anche gli effetti collaterali ; i pazienti dimostrano, in genere, una maggiore preferenza per questo tipo di somministrazione, perché permette loro di non modificare troppo quelle che sono le loro abitudini quotidiane.

Questo progressivo incremento dei trattamenti orali in numerose forme tumorali richiede cambiamenti importanti che devono essere attuati sia nella prassi clinica che, ancor prima, nella consapevolezza dei professionisti.

In concomitanza con l'aumento dell'utilizzo delle terapie orali, emergono infatti problematiche che impongono nuovi assetti gestionali e fanno emergere alcune criticità.

Le tossicità non sono identificate e gestite sempre nella struttura ospedaliera, sono molto più probabili le possibili interazioni farmacologiche maggiori, dovute al numero elevato di farmaci che devono essere assunti (senza tenere conto delle terapie concomitanti per eventuali comorbidità) secondo schemi posologici più complessi. Sono poi da ricordare i possibili aumenti degli errori dovuti alla auto-somministrazione (numero elevato di compresse)

insieme alle possibili interazioni tra i farmaci. Questo si è rilevato tanto più vero per i pazienti anziani, facendo emergere l'importanza di una corretta informazione ed educazione del paziente.

Nella pratica quotidiana, tuttavia, questo non sembra essere un aspetto rilevante, eppure le interazioni farmacologiche possono essere significative e clinicamente importanti.

E' possibile infatti che un farmaco alteri l'intensità degli effetti farmacologici di un altro farmaco somministrato contemporaneamente: aumentandone o riducendone gli effetti; in alcuni casi causandone la comparsa di nuovi, non osservabili singolarmente.

L'incidenza di tali eventi può essere stimata dal 3 al 5% (con l'assunzione di pochi farmaci), fino al 20% (da 10 a 20 farmaci).

Le interazioni farmacocinetiche si manifestano infatti a vari livelli del processo metabolico, attraverso modifiche dell'assorbimento, del legame proteico, della distribuzione e trasporto in sede

di attività, biotrasformazione, eliminazione.

Il rischio è tanto più elevato quanto più i farmaci hanno una stretta finestra terapeutica e sono assunti in politerapia. E' il caso dei farmaci oncologici orali.

Modificazioni anche piccole nel loro profilo farmacocinetico possono influenzarne la tossicità (aumentandola) e/o la risposta terapeutica (diminuendola).

Le interazioni non si limitano solo a quelle tra farmaci e farmaci, ma anche tra farmaci e cibo Il cibo può alterare significativamente la farmacocinetica di un farmaco assunto per bocca.

E ancora, naturale non è sempre sicuro! Terapie autoprescritte o non convenzionali posso interferire con altre terapie Il monitoraggio del farmaco in tutti i suoi percorsi riveste dunque un ruolo significativo, in grado di ridurre anche i costi.

Il 5-10% dei pazienti trattati con farmaci infatti, sviluppa una "adverse drug reaction" (ADR) - Moore et al. BJCP 1998. Dal primo studio MEREAFAPS (2007), a cui ha aderito per una parte anche la regione Piemonte, condotto in 15 reparti di emergenza della Lombardia risulta, che il costo annuo stimato per la gestione di ADR con ricorso al Pronto Soccorso ed eventuale ricovero ammonta a circa 20 milioni di € (di cui 3 milioni per ADR evitabili) . Fra le cause di ADR per inappropriatezza possiamo identificare: la fase della prescrizione, il mancato rispetto dell'indicazione uso del farmaco, il mancato monitoraggio clinico della terapia, la mancata aderenza al trattamento.

Che la mancata aderenza alla terapia sia causa di una riduzione della risposta in ambito oncologico è suffragato da numerosi lavori. Fra i primi Bonadonna G, Valagussa P . N Engl J Med Vol. 304:10-15 Jan 1981 in "Dose response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer " evidenziarono che i pazienti oncologici che ricevevano 85% o meno della chemioterapia adiuvante prescritta dimostravano un tempo più breve di relapse-free e total survival rispetto a quelli che ricevevano un trattamento più completo.

I pazienti che ricevevano meno del 65% della terapia programmata mostravano un disease free survival marcatamente minore .

Il grado di aderenza alle terapie orali varia notevolmente:

– dal grado di percezione del rischio (sopra-sottodosate)

– dal beneficio percepito

– dalla comparsa di effetti collaterali

– dalla complessità e durata del trattamento

– dalla comprensione dell'importanza dell'assunzione

L'aderenza del paziente alla terapia è fondamentale. Se il paziente non assume la terapia

difficilmente ne potrà beneficiare.

Per quanto già detto, i soggetti a rischio maggiore sono i pazienti con patologie croniche, anziani, i pazienti oncologici.

Per la gestione di queste problematiche, da tempo si stanno mettendo in atto interventi preventivi.

Fra queste, la riconciliazione farmacologica, intesa come il processo che identifica (ricognizione) la lista completa e accurata dei farmaci assunti dal paziente, comprese le terapie cosiddette non convenzionali e confronta (riconciliazione) tale lista con le prescrizioni mediche correnti, si è rivelata una strategia efficace per aumentare la sicurezza e favorire la continuità nella gestione dei farmaci in particolare all'interfaccia tra sedi di cura diverse.

La consapevolezza da parte degli operatori sanitari di queste problematiche è il primo passo per ottimizzare i percorsi di cura garantendone la continuità, l'efficacia, la sostenibilità.

Le nuove terapie oncologiche orali hanno infatti costi molto elevati, al pari di quelle innovative endovenose. Le determine autorizzative identificano gli specialisti e/o (in alcuni casi) i centri prescrittori con competenze specifiche nella loro gestione. I provvedimenti adottati dalla Regione Piemonte, per quanto riguarda la prescrizione, sono in linea con queste indicazioni.

Con Deliberazione della Giunta Regionale 6 agosto 2012, n. 2-4474 "Determinazione obiettivi economici-finanziari delle aziende sanitarie regionali per l'anno 2012.". L'erogazione dei farmaci H sottoposti a monitoraggio AIFA (farmaci innovativi per i quali si rende indispensabile la raccolta di dati per la valutazione dell'efficacia della terapia) è esclusivamente a carico dell'ASR (presidio ospedaliero di ASL o azienda ospedaliera) che li prescrive. Con Circolare del 21 febbraio 2013,avente per oggetto: DGR n. 33-5087 del 18 dicembre 2012, si precisa che "nell'ambito dell'attività che viene svolta durante le sedute di chemioterapia con utilizzazione di procedure ambulatoriali a pacchetto o in regime di DH, i Centri che hanno in carico i pazienti devono procedere direttamente alla dispensazione dei farmaci necessari nell'ambito delle terapie antitumorali, con la conseguente registrazione su File F dei costi sostenuti, evitando l'invio dei pazienti alla propria ASL di residenza".

Allo scopo di contribuire alla razionalizzazione e ottimizzazione della cura dei pazienti oncologici, I farmacisti ospedalieri della regione Piemonte, consapevoli che le terapie oncologiche farmacologiche orali devono essere gestite, nella loro globalità, con gli stessi accorgimenti e le stesse attenzioni delle terapie endovenose, (la Raccomandazione n.14 correttamente le include), hanno condiviso e sottoscritto il presente documento.

MODALITA' DI PRESCRIZIONE

La raccomandazione 14 definisce in modo chiaro e completo quali debbano essere i parametri necessari per la prescrizione delle terapie oncologiche orali e suggerisce l'uso di **Schede di Prescrizione** (in analogia con quelle previste per la terapia endovenosa) condivise con l'intera equipe (medico, farmacista, infermiere).

Per la dispensazione devono essere disponibili anche ai fini dell'informazione al paziente, i seguenti dati:

- dati anagrafici del paziente (nome, cognome, data di nascita, residenza);
- diagnosi, sede della patologia;
- peso, altezza e superficie corporea del paziente;
- denominazione del principio attivo e/o principi attivi;
- dose
- percentuale di riduzione della dose rispetto allo schema standard di base e/o ai cicli precedenti;
- posologia del farmaco antineoplastico con indicazione delle dosi da assumere per ogni singola somministrazione, delle modalità di assunzione in relazione ai pasti e dell'orario di somministrazione;
- regime di supporto appropriato;
- Off-label già approvato: si/no.
- recapiti telefonici del paziente e dell'eventuale caregiver;
- comorbidita;
- elenco completo dei farmaci assunti dal paziente.

La richiesta deve essere sempre fatta dal medico prescrittore per iscritto. Non vanno accettate prescrizioni verbali, eccetto che per l'interruzione urgente della terapia che deve comunque essere trascritta quanto prima possibile. Anche le nuove prescrizioni o modifiche devono essere eseguite per iscritto.

La prescrizione informatizzata permette di ridurre drasticamente gli errori di scrittura, lettura della trascrizione e calcolo e andrebbe preferita.

DISPENSAZIONE

La corretta gestione della terapia antineoplastica orale richiede personale formato e uno spazio dedicato.

Il farmacista, una volta ricevuta la prescrizione, ne controlla la completezza e la correttezza anche

perché nessun'altra figura professionale, dopo di lui, entrerà più nel merito della prescrizione medica; nel caso in cui essa risultasse non chiara, incompleta o di dubbia congruità, è necessario chiedere informazioni al medico prescrittore.

Il farmacista deve valutare l'appropriatezza della prescrizione in relazione a:

- diagnosi e indicazione terapeutica
- posologia prescritta
- normativa (compreso Registro AIFA).

Particolare attenzione deve essere dedicata dagli operatori sanitari nell'informare il paziente in merito alla terapia da seguire, alle modalita e ai tempi di assunzione del farmaco, ai possibili effetti collaterali (spiegare il modo di riconoscerli precocemente, le modalita di comunicazione e soprattutto i comportamenti da adottare come nel caso in cui il farmaco venisse emesso con il vomito), alle ADR, alle incompatibilita farmacologiche nonché ai possibili errori della posologia.

E' auspicabile la predisposizione di Schede Informative per il paziente, condivise con l'intera equipe (medico, farmacista, infermiere), in cui vengono fornite al paziente informazioni e consigli sulla terapia che gli viene prescritta (Allegato C).

ANAMNESI/RICOGNIZIONE FARMACOLOGICA

Durante il colloquio per la prima consegna del farmaco al paziente è consigliabile effettuare un'anamnesi farmacologica completa (ricognizione). Tutta la terapia assunta deve essere condivisa con il paziente o con il caregiver al fine di individuare possibili interazioni sia con altri medicinali da automedicazione sia con integratori o prodotti a base di erbe che i pazienti possono assumere.

RICONCILIAZIONE FARMACOLOGICA

La riconciliazione è il processo di confronto tra i farmaci assunti dal paziente evidenziati nella Ricognizione, comprese le terapie cosiddette non convenzionali con le prescrizioni mediche correnti, in funzione di una decisione prescrittiva corretta e sicura.

Il farmacista condivide con il medico la riconciliazione della terapia.

La Raccomandazione n. 17, "Raccomandazione per la riconciliazione della terapia farmacologica" di recente pubblicazione, identifica le informazioni necessarie e la modalità con cui raccoglierle e documentarle al fine di effettuare una corretta Riconciliazione farmacologica in modo da prevenire gli errori di terapia.

ADERENZA ALLA TERAPIA

La scarsa aderenza al trattamento può influenzare negativamente l'efficacia della terapia. (Patton, 2008).

L’aderenza al trattamento con terapie orali è diventata problematica a causa di un numero sempre più elevato di farmaci disponibili e ad un aumento della durata di trattamento, aumento delle combinazioni di più medicinali per uso orale o in associazione con altri regimi, l’età media più avanzata dei pazienti affetti da neoplasia. (Maloney & Kagan, 2011; Moore, 2010).

SCONFEZIONAMENTO

¬ La Legge n°189 (8/11/2012) – Decreto Balduzzi – e la stessa Raccomandazione 14 (*“Nelle terapie orali, predisporre dosi unitarie riconfezionate in Farmacia per ridurre lo spreco di quelle non utilizzate e favorire, nello stesso tempo, l'aderenza alla terapia”)* hanno spinto le Farmacie Ospedaliere a “sperimentare” sistemi di sconfezionamento al fine di eliminare gli sprechi di prodotto e i rischi di errore e di consumo impropri.

¬ È necessario, dopo questa premessa, effettuare una distinzione tra sconfezionamento con alterazione del confezionamento primario o del solo confezionamento secondario.

I medicinali oncologici orali sono disponibili principalmente in due tipologie di confezionamento:

- blister
- flacone.

Nel primo caso (blister) il confezionamento primario ovvero quello a diretto contatto con il medicinale, non viene alterato. Il farmacista una volta individuato il numero di unità posologiche da consegnare, compila un’etichetta contenente:

- principio attivo
- dosaggio
- n° unità posologiche dispensate
- lotto e scadenza (se non presenti sul confezionamento primario)
- modalità di conservazione
- avvertenze

In ogni caso l’alterazione del confezionamento primario deve essere riservata a situazioni di “emergenza” quali carenza di farmaci o necessità di allestire preparazioni galeniche magistrali.

In questo caso allora è necessario operare con le stesse precauzioni messe in atto per l’allestimento delle terapie endovenose (Cappa a flusso laminare verticale). Le compresse e le capsule devono essere maneggiate in modo da evitare il contatto con la cute, la dispersione di farmaco nell’aria e la contaminazione crociata con altri farmaci. Le operazioni di manipolazione devono essere eseguite in un locale dedicato, segnalato e con accesso solo a personale autorizzato e formato.

Il contenitore finale deve avere le stesse caratteristiche di compatibilità del confezionamento primario.

L'etichetta dovrà riportare sicuramente lotto e scadenza più tutte le informazioni elencate in precedenza.

Tutte le operazioni che determinano formazione di particelle devono essere evitate.

RIFERIMENTI NORMATIVI NAZIONALI E REGIONALI e LINEE GUIDA.

- "Documento di Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario" GU n. 236 del 7 ottobre 1999.
- Raccomandazione n°7 – "Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica "– Marzo 2008.
- Raccomandazione n. 12, agosto 2010 "RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI "LOOK- ALIKE/SOUND-ALIKE".
- Raccomandazione n°14 del Ministero della Salute "RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI ANTINEOPLASTICI Ottobre 2012.
- Raccomandazione n°17 del Ministero della Salute "LA MANCATA RICONCILIAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA PUÒ CAUSARE GRAVI DANNI AI PAZIENTI" DICEMBRE 2014".
- Norme di Buona Preparazione dei medicinali in farmacia – FU XII ed (D.D. n. 1114 del 30/12/2013) Istituzione di un gruppo di lavoro per l'implementazione ed il monitoraggio della Raccomandazione ministeriale per la sicurezza nella terapia oncologica.
- Con D.D. n. 208 del 2.04.2010 "Indicazioni alle Aziende sanitarie regionali per la gestione del rischio clinico".
- DGR n. 50-1621 del 28.02.2011 recante "Attuazione del Piano di Rientro. Appropriatezza e razionalizzazione di utilizzo dei farmaci oncologici ed oncoematologici ad alto costo".
- "Decreto Balduzzi": legge n. 189 dell'8 novembre 2012 (GU n.263 del 10.11.2012): Capo III Disposizioni in materia di farmaci- art.11.
- D.D. n. 165 del 1.03.2011 sono state inoltre fornite indicazioni alle ASR sull'appropriatezza e razionalizzazione di utilizzo dei farmaci oncologici ed oncoematologici ad alto costo.
- Deliberazione della Giunta Regionale 6 agosto 2012, n. 2-4474"Determinazione obiettivi

economici-finanziari delle aziende sanitarie regionali per l'anno 2012."

- Circolare del 21 febbraio 2013, avente per oggetto: DGR n. 33-5087 del 18 dicembre 2012.
- Piano di Attività del Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale "Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta - Delibera Giunta Regionale del 31 marzo 2014, n. 41-7343.
- NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Healthcare Settings.
- NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2012.
- ISOPP Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxic – Aprile 2007
- Modelli Organizzativi e Standard di Riferimento per la Centralizzazione delle terapie oncologiche nella regione veneto - Aprile 2012.
- Standard Tecnici SIFO – Galenica Oncologica – Il Pensiero Scientifico Editore - Ottobre 2007.
- Linee Guida SIFO – Terapie antiblastiche; aspetti farmaceutici dell'allestimento – IL Pensiero Scientifico Editore 1998.

ALLEGATI

· Allegato A: Standard

· Allegato B: Facsimile di Prescrizione e dispensazione di terapie oncologiche per via orale

· Allegato C: Prototipo di Libretto Informativo