

# Highlights

## Approvazione tessuto-agnostica: approccio innovativo nella valutazione dei farmaci oncologici

Siamo di fronte a una nuova fase nella ricerca e nello sviluppo di farmaci in campo oncologico. Fino ad ora, i farmaci antitumorali venivano sviluppati in base alla sede primaria del tumore, alla sua istologia e, infine, con l'avvento della medicina di precisione, al bersaglio molecolare individuato per una specifica neoplasia. Il nuovo approccio "tessuto-agnostico" consiste nella progettazione di farmaci esclusivamente sulla base delle mutazioni driver della neoplasia e dalle caratteristiche del paziente (es. genere ed età).

La Food and Drug Administration (FDA) ha recentemente riconosciuto questo modello di sviluppo innovativo, registrando due nuove soluzioni terapeutiche: pembrolizumab e larotrectinib.

Il primo farmaco entrato in commercio negli Stati Uniti con tale modello è stato il pembrolizumab, con l'indicazione dei tumori solidi non reseccabili o metastatici caratterizzati da microsatelliti ad alta instabilità o con alterazioni del "mismatch repair". Il pembrolizumab era già in commercio con indicazione in specifiche patologie

tumorali, le nuove sperimentazioni hanno ampliato l'utilizzo anche in altre patologie tumorali purché si riscontrino determinate condizioni genetiche.

Il secondo è larotrectinib, che è stato sviluppato per agire sui tumori caratterizzati da fusioni del gene NTRK (Neurotrophic receptor tyrosine kinase). Le fusioni TRK portano alla sovraespressione di proteine chimeriche costitutivamente attivate e potrebbero essere implicate nell'oncogenesi di una percentuale che può raggiungere l'1% di tutti i tumori solidi. A differenza del precedente pembrolizumab, larotrectinib entrerà in commercio solo con indicazione tessuto-agnostica.

Un'altra molecola con medesimo meccanismo d'azione di larotrectinib, che seguirà con tutta probabilità lo stesso iter approvativo, è entrectinib, frutto della ricerca innovativa del Nerviano Medical Sciences, acquistata da Roche nel dicembre 2017.

Attualmente in Europa, per tali approvazioni tessuto-agnostiche, stanno procedendo le valutazioni da parte di EMA. Larotrectinib ha ottenuto sia lo status di orfano che l'*accelerated assessment program*. L'efficacia e la si-

curezza sono state valutate in studi di fase 1 e 2 che hanno coinvolto un numero molto ridotto di pazienti; basti pensare, infatti, che l'approvazione di larotrectinib da parte dell'FDA si è basata solo sui risultati ottenuti nei primi 55 pazienti arruolati.

Quando arriveranno i nuovi farmaci Jolly in Italia? Con tutta probabilità molto presto considerando che i dati di esito sono positivi e le valutazioni di EMA sono iniziate nel 2018. Chiaramente, questi farmaci porteranno delle grosse sfide sia dal punto di vista della gestione clinica, che dovrà essere sempre più multidisciplinare, data la complessità e il numero di professionisti sanitari coinvolti, sia dal punto di vista regolatorio perché dovranno essere garantite l'appropriatezza e la sostenibilità di questi trattamenti.

#### Bibliografia:

- Martini N. Recent Prog Med 2018;109:317
- Lemery S et al. New Engl J Med 2017;377:1409
- Drilon S et al. New Engl J Med 2018;378:731
- Demetri GD et al. Ann Oncol 2018;29, suppl\_8, mdy424.017



## Introduzione

Nel mese di luglio, esattamente venerdì 6 luglio 2019 SIFaCT compirà 7 anni. È una società giovane che negli ultimi anni ha investito molto in numerose importanti iniziative negli ambiti di ricerca e formazione. Pensiamo al progetto AVVICINARE che ha portato a diverse pubblicazioni oppure al supporto della rete oncologica che quest'anno vedrà il terzo convegno nazionale a Rimini 7-8 giugno. Le progettualità sono molte e l'impegno dei farmacisti coinvolti è notevole quindi abbiamo pensato di creare un contenitore per pubblicizzare eventi/progetti e raggiungere tutti i colleghi.

La linea editoriale di SIFaCT Insight ha come obiettivo principale la presentazione delle future iniziative societarie e la descrizione dei risultati ottenuti nelle ultime progettualità completate. Sarà inoltre possibile, tramite un'apposita sezione, trattare i più interessanti temi correlati alla nostra professione.

Per il 2019 sono previste 3 edizioni: la prima, che avete in mano ora, presenta le progettualità dell'anno in corso; la seconda, prevista per settembre, farà il punto sul primo semestre di attività societa-

online, verranno pubblicati un'introduzione e 4 contributi originali.

rie oltre che anticipare alcuni contenuti del congresso nazionale; l'ultima, a dicembre, rappresenterà l'occasione per fare il bilancio annuale e descrivere gli obiettivi del nuovo anno.

SIFaCT Insight non vuole essere l'ennesima rivista scientifica bensì rimanere un piccolo bollettino divulgativo senza scopi scientifici che possa entrare nelle farmacie ospedaliere per fornire un aggiornamento ai colleghi.

In ogni numero, sia cartaceo che

La prima sezione tratterà le iniziative di prossima realizzazione, quali progetti di ricerca ed eventi formativi organizzati da SIFaCT. La sessione successiva sarà caratterizzata dai contenuti degli ultimi paper pubblicati da SIFaCT sulle riviste scientifiche internazionali. Il terzo contributo sarà dedicato ai progetti in corso e sarà realizzato dai colleghi direttamente coinvolti nelle attività societarie. Infine, ogni numero terminerà con la sezione legata a highlights e curiosità del settore farmaceutico.

La realizzazione editoriale sarà curata dall'editore Maya Idee mentre i contenuti saranno prodotti dai membri del comitato scientifico di SIFaCT e del consiglio direttivo con il coordinamento della direzione scientifica societaria. Ci auguriamo che l'iniziativa editoriale possa contribuire ad accrescere la conoscenza delle numerose iniziative di una società scientifica che continua a crescere e sempre più sta diventando un importante riferimento per la categoria professionale del farmacista SSN.

### Sommario

#### INTRODUZIONE

#### PROSSIME INIZIATIVE

III convegno nazionale della rete oncologica e I corso di formazione in clinical pharmacy

#### PAPER PUBBLICATI

I primi risultati del progetto AVVICINARE

#### PROGETTI IN CORSO

Estensione della stabilità delle preparazioni antiblastiche

#### HIGHLIGHTS

Approvazione tessuto-agnostica: approccio innovativo nella valutazione dei farmaci oncologici



## Prossime iniziative

Le iniziative previste per il 2019 nel settore della ricerca e della formazione sono numerose. Ne abbiamo scelte due da presentare in questo numero di Insight: la prima è il convegno oncologico perché di imminente realizzazione, la seconda è la formazione in *clinical pharmacy* perché si tratta di una grande novità per SIFaCT.

A breve si terrà il terzo evento ECM nazionale della rete oncologica, a Rimini il 7-8 giugno presso il centro congressi SGR. La partecipazione sarà gratuita, con oltre 100 colleghi farmacisti ospedalieri presenti da tutta Italia. Si parlerà di innovazione e sostenibilità in oncologia, con interventi che tratteranno le ultime evidenze e presenteranno le future terapie che presto arriveranno nei diversi centri ospedalieri nazionali. Come per le edizioni passate, ci sarà ampio spazio per discussione e confronto tra esperti del settore invitati dai responsabili scientifici C. Masini (IRST - Meldola), A. Palozzo (IOV - Padova) e M. Chiumente (direzione scientifica SIFaCT).

Ulteriore novità di quest'anno sarà la possibilità di partecipare al convegno con il supporto di *travel grant* offerti da SIFaCT e comprensivi di viaggio, cena e pernottamento. Qui il bando: [http://www.sifact.info/joomla30/images/pdf/2019/Bando\\_Convegno\\_rete\\_onco.pdf](http://www.sifact.info/joomla30/images/pdf/2019/Bando_Convegno_rete_onco.pdf).

Per informazioni dettagliate lasciamo il link per scaricare il programma e procedere all'iscrizione: <https://bit.ly/2lxLjCp>.

Per quanto concerne la seconda iniziativa, all'inizio di dicembre è prevista una delle novità più importanti della programmazione SIFaCT 2019 ovvero il primo corso di formazione in *clinical pharmacy*. La società scientifica è giovane, ma i tempi sono ormai maturi per cominciare a formare i giovani colleghi sui fondamenti della farmacia clinica. L'iniziativa si svolgerà presso l'istituto Mario Negri di Milano e sarà organizzata in collaborazione con la Società Italiana di Medicina Interna (SIMI). I responsabili scientifici dell'iniziativa saranno l'attuale presidente del comitato scientifico SIFaCT Francesca Venturini e Daniele Mengato (Ospedale di Bolzano) con il supporto della direzione scientifica SIFaCT. Farmacisti clinici e medici in formazione affronteranno un corso di formazione con il metodo della medicina simulata, prendendo in carico diverse tipologie di paziente e offrendo il proprio contributo per un risultato sinergico grazie ai differenti background dei professionisti coinvolti. Il corso durerà due giorni e fornirà numerosi strumenti ai giovani partecipanti.

Entrambe le iniziative seguono le linee di indirizzo della formazione SIFaCT ovvero un confronto frequente tra docenti e discenti e l'alta specificità degli argomenti trattati nei corsi; l'obiettivo è sostenere una formazione specialistica dei colleghi in aree terapeutiche ove il farmacista può dare un importante e unico contributo professionale all'interno del team multidisciplinare.

## Paper pubblicati

Sin dalla sua nascita SIFaCT si è contraddistinta da una particolare attenzione verso la ricerca scientifica e, in soli sei anni di vita, sono già numerosi i paper pubblicati in molte riviste internazionali. In questo numero, in particolare, vogliamo evidenziare i primi risultati del progetto AVVICINARE, vera e propria fucina di idee e pubblicazioni. Dal 2017, con il supporto di Andrea Messori, abbiamo deciso di investire sulla formazione dei giovani colleghi, finalizzata alla realizzazione di articoli scientifici originali e con l'utilizzo di tecniche di analisi dati innovative. Al termine delle 5 giornate formative del progetto, realizzate a Firenze nel periodo primavera-estate 2018, 5 gruppi di lavoro sono stati attivati, ognuno dei quali con uno specifico progetto da realizzare a partire da dati reperibili in letteratura. Due paper sono già stati pubblicati, entrambi sulla rivista *International Journal of clinical pharmacology and therapeutics*, una rivista indicizzata PubMed e con Impact Factor. Il primo articolo ha indagato i dati di sicurezza di anti VEGF nell'edema maculare diabetico e nella degenerazione maculare senile, il secondo ha confrontato i dati di efficacia del trastuzumab biosimilare con il corrispondente originator nel tumore al seno. Entrambi i paper contengono una metanalisi, nel primo caso di tipo tradizionale e nel secondo caso a rete di tipo bayesiano.

Lo stesso progetto AVVICINARE, in quanto originale nel metodo, negli obiettivi e nei risultati, è stato recentemente oggetto di presentazione al congresso EAHP 2019: [https://ejhp.bmj.com/content/26/Suppl\\_1/A285.4.abstract](https://ejhp.bmj.com/content/26/Suppl_1/A285.4.abstract). Al momento della pubblicazione del presente numero di SIFaCT Insight, i gruppi del progetto AVVICINARE hanno 2 paper in corso di revisione, 2 lavori completati che verranno a breve sottomessi e una nuova progettualità in corso. Le tecniche di analisi dati utilizzate in questi lavori sono la metanalisi tradizionale, la Trial Sequential Analysis (TSA), e un metodo innovativo di analisi dei dati di sopravvivenza a partire dalle curve di Kaplan-Meier.

Per l'anno in corso l'obiettivo sarà la conclusione di tutti i progetti, per poi ripartire nel 2020 con un nuovo percorso formativo.

## Progetti in corso

Nel 2018 è stato nominato il nuovo comitato scientifico SIFaCT. Sono stati selezionati 10 farmacisti ospedalieri con comprovata esperienza nel settore della ricerca scientifica, tramite bando pubblicato sul sito [www.sifact.info](http://www.sifact.info) e pubblicizzato attraverso i canali di comunicazione societari. Il primo obiettivo del comitato scientifico, con presidente Francesca Venturini (Direttrice della Farmacia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova), è stata la selezione dei progetti da realizzare nell'anno successivo. Sono stati selezionati 15 progetti: 7 in ambito formativo, 1 di comunicazione e 7 nel settore della ricerca.

Uno dei più impegnativi e ambiziosi è quello che indaga le stabilità dei farmaci antiblastici. Questo progetto di

ricerca coinvolge un notevole numero di colleghi ed è attivo da ormai un anno.

Attualmente c'è ampia disomogeneità nell'interpretazione dei dati in letteratura relativi alla stabilità delle preparazioni antiblastiche dopo ricostituzione o diluizione all'interno delle Unità Farmaci Antiblastici (UFA), ecco perché si è deciso di realizzare un database contenente un dato concordato e universalmente riconosciuto che possa riportare diverse info utili a chi quotidianamente lavora in ambito oncologico. Per verificare la fattibilità del progetto, è stata realizzata una prima fase pilota con la compilazione dei dati per il principio attivo paclitaxel. Parallelamente si sta lavorando alla realizzazione di un sistema di classificazione delle UFA per arrivare

poi a una raccomandazione sulla massima stabilità da attribuire alle preparazioni allestite in base alle caratteristiche della propria UFA.

Il progetto è molto ambizioso, ma permetterà di avere a disposizione un database da consultare per adottare poi metodiche organizzative adatte alle esigenze del proprio centro ospedaliero.

La pubblicazione finale dei contenuti originali di questa ricerca, realizzata con il supporto dei colleghi all'interno della rete oncologica (che ad aprile 2019 supera i 550 iscritti), potrà quindi portare alla redazione di raccomandazioni con un impatto reale sulla pratica quotidiana dei colleghi farmacisti che lavorano in ambito oncologico.



### REDAZIONE A CURA DI:

Marco Chiumente  
Alessia Salvador  
Dario Maratea  
Francesca Venturini

### CONTATTI

Via Carlo Farini, 81 - Milano  
Tel. 02/668.02.323  
[segreteria.sifact@gmail.com](mailto:segreteria.sifact@gmail.com)  
[www.sifact.info](http://www.sifact.info)