

Agenzia Italiana del Farmaco



AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

*Registro Farmaci Oncologici
sottoposti a Monitoraggio*

Rapporto Nazionale 2007

In collaborazione con:



Agenzia Italiana del Farmaco

Presidente: Antonella Cinque

Direttore Generale: Nello Martini

Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio (RFOM)

Gruppo di lavoro RFOM

Responsabile progetto RFOM: *C. Tomino* – Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA

Responsabile infrastruttura tecnologica: *M. De Rosa* – Consorzio Interuniversitario, CINECA

AIFA, Ufficio Sperimentazione Clinica

L. De Nigro (Coord.), *S. Cacioli*

CINECA, Dipartimento SISS

A. Covezzoli (Coord.), *A. Bosio*, *M.T. Marano*, *I. Domenichini*, *E. Fedozzi*

Comitato scientifico – Tavolo di consultazione sulla Terapia Oncologica (AIFA, Regioni, AIOM, SIE, SIOG, SIFO, CMNS):

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

C. Tomino, *M. Bruzzone*, *A. Addis*, *G. Traversa*, *M. Venegoni*, *D. Deriu*, *L. De Nigro*

Regioni

S. Melena, *R. Dall'Aglio*, *A. Liberati*, *A. Del Favero*

Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)

F. Boccardo, *F. de Braud*, *E. Bajetta*, *F. Perrone*, *R. Labianca*, *F. Roila*,

E. Xoxi, *A. Gelibter*

Società Italiana di Ematologia (SIE)

S. Amadori

Società Italiana di Oncologia Ginecologica (SIOG)

S. Pecorelli

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO)

G. Scroccaro, *F. Goffredo*

Consorzio Mario Negri Sud (CMNS)

G. Tognoni

Editing e impaginazione

Agenzia Italiana del Farmaco

Gruppo di lavoro RFOM

Il Pensiero Scientifico Editore

www.pensiero.it

ISBN 978-88-490-0238-6

Il presente Rapporto raccoglie i dati dal 27 marzo 2006 al 30 settembre 2007 ed è disponibile in formato elettronico sul sito web del RFOM

<http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>, categoria *Antineoplastici*

La riproduzione e la divulgazione dei contenuti del volume sono consentite fatti salvi la citazione della fonte e l'integrità dei dati utilizzati.

Indice

<i>Prefazione</i>	IX
<i>Quadro generale e istituzionale</i>	
INTRODUZIONE	3
L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA	9
RFOM E FARMACIA	11
ASPETTI TECNICI DEL RFOM	14
<i>Dati generali</i>	
PREMESSA	23
Dati di sintesi	25
Dati per area geografica	26
Dati per Regione	26
Pazienti eleggibili per mese e area geografica	28
Pazienti in trattamento per farmaco	30
Somministrazioni richieste e dispensate per farmaco	31
Fine trattamento	32
<i>Schede farmaci</i>	
PREMESSA	35
AVASTIN®	37
Quadro generale	37
Tabella Caratteristiche basali	39
Tabella Tossicità per tipo e grado	40
ELOXATIN®	41
Quadro generale	41
Tabella Caratteristiche basali	42
Tabella Tossicità per tipo e grado	43

EMEND®	44
Quadro generale	44
Tabella Caratteristiche basali	45
ERBITUX®	46
Quadro generale	46
Tabella Caratteristiche basali	48
Tabella Tossicità per tipo e grado	49
FASLODEX®	50
Quadro generale	50
Tabella Caratteristiche basali	52
Tabella Tossicità per tipo e grado	53
FOSCAN®	54
Quadro generale	54
Tabella Caratteristiche basali	55
GLIADEL®	56
Quadro generale	56
Tabella Caratteristiche basali	57
Tabella Tossicità per tipo e grado	58
HERCEPTIN®	59
Quadro generale	59
Tabella Caratteristiche basali	61
Tabella Tossicità per tipo e grado	63
KEPIVANCE®	64
Quadro generale	64
Tabella Caratteristiche basali	65
NEXAVAR®	66
Quadro generale	66
Tabella Caratteristiche basali	68
Tabella Tossicità per tipo e grado	69
SPRYCEL®	70
Quadro generale	70
Tabella Caratteristiche basali	71
Tabella Tossicità per tipo e grado	72
SUTENT®	73
Quadro generale	73
Tabella Caratteristiche basali	75
Tabella Tossicità per tipo e grado	76

TARCEVA®	77
Quadro generale	77
Tabella Caratteristiche basali	79
Tabella Tossicità per tipo e grado	80

ZEVALIN®	81
Quadro generale	81
Tabella Caratteristiche basali	82
Tabella Tossicità per tipo e grado	83

Appendice

PAZIENTI ELEGGIBILI PER STRUTTURA OSPEDALIERA	87
NORMATIVA DI RIFERIMENTO	105
GLOSSARIO	109

Prefazione

IL SENSO E LE FINALITÀ DI UN REGISTRO NAZIONALE SUI NUOVI FARMACI ONCOLOGICI

Il presente Rapporto raccoglie i dati elaborati dal Registro nazionale dedicato ai nuovi Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio (RFOM), istituito dall'AIFA nel dicembre 2005.

Si tratta di un'iniziativa unica a livello Europeo, adottata da un'Agenzia regolatoria nazionale, tramite la quale si è inteso raccogliere i dati di tutte le prescrizioni dei nuovi farmaci oncologici con riferimento ai pazienti arruolati e al follow-up clinico.

I dati da dicembre 2005 sono stati elaborati per:

- area geografica;
- regione;
- numero di pazienti eleggibili;
- pazienti in trattamento per farmaco;
- fine trattamento.

Per ciascuno dei nuovi farmaci oncologici vengono riportati:

- il quadro generale;
- le caratteristiche basali dei pazienti;
- la tossicità per tipo e grado.

Scopo di questa prefazione non è di entrare nel merito scientifico dei dati presentati e dei risultati ottenuti, bensì di cogliere gli elementi di fondo, il senso e le implicazioni sanitarie derivanti. Ciò è riassunto negli 8 principi fondanti sotto riportati, i quali sono assunti come “*statements*”, ovvero affermazioni di principio e di indirizzo anche operativo del Registro.

I PRINCIPI FONDANTI

Il Rapporto nazionale frutto di un Gruppo multidisciplinare ed espressione di una massa critica estesa.

Il Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio è frutto del lavoro di un Gruppo multidisciplinare; all'ideazione del progetto, all'implementazione del Registro e a questa prima elaborazione dei dati hanno partecipato: gli Uffici dell'AIFA (Sperimentazione Clinica – Ricerca e Sviluppo – Informazione sui Farmaci – Farmacovigilanza) e il Tavolo di consultazione sulla Terapia Oncologica (TTO) istituito presso l'AIFA, che riunisce esponenti dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), della Società Italiana di Ematologia (SIE), della Società Italiana di Oncologia Ginecologica (SIOG), della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO), degli Assessorati Regionali alla Sanità e della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA.

Il primo valore del Rapporto è quindi di essere espressione e frutto di competenze diverse e fra loro integrate (regolatorie – scientifiche – assistenziali – istituzionali) per garantire la complessità del processo e promuovere una massa critica estesa e aggregata in grado di fare sistema.

I nuovi farmaci oncologici come espressione e terreno di verifica dell'HTA (Health Technology Assessment).

La capacità di garantire un *trade-off* tra innovazione e sostenibilità economica costituisce oggi la sfida di tutti i sistemi di welfare e la ragione stessa della implementazione delle procedure di HTA (Health Technology Assessment).

La valutazione della trasferibilità e dell'impatto in sanità delle nuove tecnologie sanitarie rappresenta un elemento critico per tutti i sistemi sanitari: le nuove tecnologie e la variabile demografica collegata con la *ageing society* costituiscono le variabili essenziali dei sistemi di governance futuri.

I nuovi farmaci oncologici, per i costi indotti (40.000 – 60.000 euro per paziente per anno) e per le implicazioni sui cambiamenti del processo assistenziale (deospedalizzazione e continuità terapeutica H – T), sono una delle espressioni più prossime dell'HTA e quindi sono stati assunti dall'AIFA come terreno di verifica dei processi di *assessment*, di trasferibilità e di sostenibilità economica.

Come definire il grado di innovatività dei nuovi farmaci oncologici in rapporto alla scarsa predittività dei pazienti responders e all'entità e rilevanza degli end-points dell'effetto clinico.

I nuovi farmaci oncologici presentano due principali caratteristiche:

- hanno processi registrativi molto rapidi sia presso l'FDA che l'EMA e vengono com-

- mercualizzati nei diversi Paesi con un profilo ancora non definito in termini di efficacia (sulla storia naturale della malattia) e di effetti collaterali;
- la predittività della risposta clinica (in assenza di bio-markers e di recettori specifici) è scarsa ed imprevedibile, per cui è necessario trattare molti pazienti per avere una risposta in una percentuale limitata di casi e ciò rende assai critico il rapporto costo-beneficio.

Di fronte a tale problematica si contrappongono due posizioni contrastanti: *chi ritiene che non esistano le condizioni per garantire accesso e mercato e chi afferma che qualsiasi vantaggio incrementale deve essere assicurato senza condizioni ai pazienti oncologici.*

Per uscire da tale situazione dicotomica è necessario, invece, individuare soluzioni e strategie basate su principi semplici e condivisi:

- un nuovo farmaco oncologico (o un'estensione dell'indicazione) va rimborsato solo se efficace nel singolo paziente e i sistemi sanitari e di welfare non possono farsi carico dei *failures* a fronte di costi così elevati;
- vanno introdotte procedure cliniche per individuare al follow-up i pazienti responders, in modo da garantire una terapia efficace e quindi individuare la popolazione dei soggetti responsivi, a fronte della scarsa predittività della risposta clinica al momento del reclutamento del paziente.

Su tali presupposti si fonda il criterio della rimborsabilità definito "Risk-Share" e "Payment by results o by performance".

La procedura "Risk-Share" e "Payment by results o by-performance" come strumento di trade-off tra innovazione e sostenibilità economica.

Le aziende produttrici e i medici devono comprendere che le procedure di "Risk-share" e "Payment by results o by performance" non costituiscono un atteggiamento riduttivo o di razionamento ma il vero *trade-off* tra innovazione e sostenibilità economica.

Risulta legittimo da parte delle aziende farmaceutiche richiedere l'accesso all'innovazione, ma altrettanto legittimo è il principio dell'AIFA di rimborsare il farmaco innovativo in quanto efficace, non essendo possibile sostenere un elevatissimo onere economico, facendosi carico dei fallimenti terapeutici nei pazienti che, nonostante la cura, manifestano una progressione della malattia.

Il Registro – con le sue schede di arruolamento e follow-up – come modalità operativa per la costruzione di una rete oncologica nazionale per l'appropriatezza prescrittiva e per la valutazione di esito nella pratica clinica.

I dati del Registro, alla presente edizione del Rapporto, possono essere così riassunti:

- 412 sono le strutture ospedaliere abilitate;
- 19.480 i pazienti registrati dal dicembre 2005;
- 17.940 i pazienti registrati ed eleggibili al trattamento.

Tali numeri sono la testimonianza oggettiva di una rete oncologica nazionale che attraverso il Registro persegue l'appropriatezza della prescrizione e utilizza la pratica clinica allo stesso tempo come momento assistenziale e strumento di valutazione di esito clinico, combinando assistenza e ricerca.

Le Regioni, che hanno la responsabilità di assicurare l'appropriatezza e il rispetto del tetto programmato di spesa per l'assistenza farmaceutica, hanno nei dati dei Registri regionali messi a disposizione dall'AIFA uno strumento insostituibile per la governance sanitaria del settore.

Il "valore" dei dati e il feedback ai singoli Centri oncologici.

È noto che ogni registro e qualsiasi procedura regolatoria introducono elementi di aggravio procedurale sul lavoro del medico e degli operatori sanitari: tale aggravio ha un senso ed è giustificato se produce nuove conoscenze e soprattutto se i risultati, come nel caso del Registro oncologico, vengono restituiti ai singoli centri, consentendo una verifica del lavoro svolto e un *benchmarking* con gli altri centri nelle differenti Regioni.

I Bandi AIFA per la ricerca oncologica indipendente finanziata dall'AIFA.

Dal 2005, oltre all'implementazione del Registro dei nuovi farmaci oncologici, l'AIFA ha anche promosso i bandi per la ricerca indipendente promossa e finanziata dalla stessa Agenzia (per i progetti di ricerca finanziati 2005 – 2006 vedi www.agenziafarmaco.it).

In particolare, nel biennio 2005-2006 sono stati promossi e finanziati dall'AIFA 22 progetti in campo oncologico, per fornire nuove conoscenze in ambiti di studio che non incontrano gli interessi del mercato, e in particolare:

- tumori rari o pazienti oncologici non responders;
- verifica dell'efficacia di strategie terapeutiche con protocolli di trattamento ridotti nel tempo rispetto alla durata registrata;
- confronto dell'efficacia e tollerabilità con dosaggi inferiori a quelli autorizzati nella procedura registrativa.

La bibliografia per partecipare al dibattito scientifico internazionale.

I principi fondanti fin qui riportati, e in generale l'iniziativa promossa di istituire un Registro nazionale e regionale sui nuovi farmaci oncologici, intendono cogliere anche la problematicità e il senso di un dibattito sempre più presente nelle riviste scientifiche e nei documenti delle agenzie regolatorie nazionali e della stessa EMEA.

Tale ampio dibattito a livello scientifico, sanitario e istituzionale, è richiamato nella bibliografia indicata che consente un'analisi più approfondita sul tema e individua le basi per una discussione di merito.

CONCLUSIONI

Il Registro e le attività di formazione e ricerca come parte del piano oncologico nazionale e di un patto tra Istituzioni – Società scientifiche – Operatori sanitari.

L'obiettivo principale del Registro dei nuovi farmaci oncologici è quello di costituire una rete di collaborazione, assistenza e ricerca tra l'autorità regolatoria (AIFA), il Ministero della Salute, le Regioni, le Aziende farmaceutiche, gli operatori sanitari e i pazienti.

Tutti gli attori coinvolti hanno accesso ai dati del Registro, tramite password in aree personalizzate, con profili differenziati in base all'utente.

Il Rapporto 2007 sui nuovi farmaci oncologici, con i dati e le elaborazioni proposte, non chiude ma apre una prospettiva sul punto più critico dei nuovi sistemi sanitari, ovvero la necessità di trovare e assicurare un *trade-off* tra innovazione e compatibilità economica, facendo in modo che le decisioni regolatorie di un'Agenzia nazionale (AIFA) siano il risultato dell'integrazione tra regolazione del mercato, continuità assistenziale, ricerca clinica e soddisfacimento delle aspettative del cittadino.

Nello Martini

BIBLIOGRAFIA

1. Claxon K, et al. Value based pricing for NHS drugs: an opportunity not to be missed? BMJ 2008;336:251-54.
2. Walley Tom. Health technology assessment in England: assessment and appraisal. MJA Sept 2007;187(5):283-85.
3. Garber AM, McClellan MB. Satisfaction Guaranteed –“Payment by results” for biologic agents. NEJM 2007;356,16:1575-77.
4. http://www.nice.org.uk/newsevents/latestnewsfromnice/2007_018_nice_recommends_a_scheme_to_make_bortezomib_velcade_for_multiple_myeloma_accessible_to_nhs_patients.jsp
5. Pollack A. Pricing pills by the results. New York Times November 11, 2007. <http://www.nytimes.com>
6. Institute of Medicine. Rewarding provider performance: aligning incentives in Medicare. Washington, DC: National Academies Press, 2007.
7. Sheckelle P. New contract for general practitioner. BMJ 2003;326:457-58.
8. Mannion R, Davies H. Payment for performance in health care. BMJ 2008;336:306-08.

Quadro generale e istituzionale

INTRODUZIONE

L'Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA, opera come organismo di diritto pubblico sulla base degli indirizzi e della vigilanza del Ministero della Salute in autonomia, trasparenza ed economicità e in accordo con le Regioni, l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, le associazioni dei pazienti, i medici e le società scientifiche, il mondo produttivo e distributivo¹.

L'istituzione di un'agenzia nazionale sui farmaci è parte di un processo ampio e pervasivo di riforma amministrativa dello Stato orientata alla ricerca di livelli sempre più alti di efficienza nell'utilizzo delle risorse e di efficacia dei servizi resi ai cittadini e alle imprese². Secondo questo modello, l'AIFA è chiamata a svolgere una serie di funzioni molto ampia e articolata³, ponendosi come l'attore istituzionale di riferimento per la realizzazione della politica del farmaco indirizzata dal Governo.

In questo contesto, un elemento che contraddistingue l'AIFA rispetto alla tipologia standard di agenzia, mutuata dalle esperienze e dai modelli disponibili in campo internazionale⁴, è proprio l'assegnazione di rilevanti segmenti di responsabilità nella definizione della politica sanitaria: vale a dire, contribuire alla fase di formulazione della *policy* in ambito farmaceutico e non operare soltanto nell'attuazione della stessa⁵.

Aver concentrato in un unico soggetto, attribuendo ad esso un elevato livello di autonomia gestionale, l'insieme delle competenze tecniche e professionali necessarie allo sviluppo e alla realizzazione di una politica globale del farmaco, ha di fatto già prodotto esiti significativi, quanto meno in termini di efficienza e incremento della rapidità d'azione nelle procedure decisionali e nell'implementazione di sistemi moderni ed efficaci di espressione dell'attività amministrativa.

Percepibili fino al livello del cittadino, in tal senso, sono anche gli sforzi di apertura e comunicazione verso i soggetti esterni non istituzionali (imprese, mondo della medicina, cittadini).

¹ Istituzione dell'AIFA – Legge 24 novembre 2003, n. 326, di conversione del Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269 (art. 48) recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e la correzione dei conti pubblici, in particolare per quanto riguarda l'andamento della spesa del Servizio Sanitario Nazionale.

² Decreto Legislativo 30 luglio 1999, n. 300, nel quale, agli articoli 8 e 9, sono descritte le caratteristiche di particolari strutture tecnico-operative di interesse nazionale operanti al servizio di amministrazioni pubbliche, comprese quelle regionali e locali.

³ In particolare, l'AIFA ha assunto su di sé i compiti e le funzioni della ex Direzione generale dei farmaci e dei dispositivi medici del Ministero della Salute, di cui ha incorporato anche una parte del personale impiegato.

⁴ Per una panoramica sul fenomeno globale della cosiddetta *agentification* si veda: C. Pollitt, C. Talbot, J. Caulfield, A. Smullen, *How governments do things through semi-autonomous organizations*, Palgrave, New York, 2004; in rapporto alla situazione specifica italiana: a cura di E. Ongaro, *Le agenzie pubbliche, Modelli istituzionali e organizzativi*, Pubblicazione della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento della Funzione Pubblica, Rubbettino 2006.

⁵ La riforma operata dal Decreto Legislativo 300/1999 muoveva già in tale direzione riorganizzando, nel Titolo I, le funzioni e la struttura dei Ministeri, nel Titolo II, l'amministrazione periferica, e nel Titolo III, proponendo un modello generale di agenzia, rinviando però alle disposizioni istitutive delle singole strutture per eventuali deroghe a tale modello (per esempio, come nel caso dell'AIFA, la distinta personalità giuridica e gli ampi spazi di manovra in sede di deliberazione dello statuto e dei regolamenti).

Ne risulta quindi un quadro di grande innovatività e di forte attitudine al cambiamento intese come premesse culturali necessarie al miglior funzionamento della macchina statale in tutte le sue componenti.

Fin dalla sua istituzione, l'AIFA ha impostato la sua azione in ricercata controtendenza rispetto ai modelli operativi tradizionali, pur nella consapevolezza della criticità di un quadro di attività istituzionali la cui gran parte non è facilmente traducibile in indicatori di risultato chiaramente valutabili, almeno secondo meccanismi consolidati: ne sono un esempio potenziale obiettivi dichiarati come l'appropriatezza, la consapevolezza, l'informazione sulle terapie e la promozione dell'innovazione nello sviluppo e produzione dei farmaci⁶.

A tal proposito, non è un caso che uno degli indicatori di registro del buon funzionamento della macchina sanitaria nazionale sia stato individuato nel meccanismo di verifica della spesa farmaceutica all'interno di parametri vincolanti. L'istituzione dell'AIFA trova collocamento, infatti, proprio in una legge relativa al contenimento dei conti pubblici⁷ laddove, al primo comma dell'art. 48, si stabilisce che l'onere a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per l'assistenza farmaceutica complessiva sia fissato al 16% della spesa sanitaria complessiva programmata; quasi a voler individuare nel monitoraggio del consumo e della spesa farmaceutica territoriale e ospedaliera a carico del SSN e a carico del cittadino uno dei nodi centrali dell'attività istituzionale della struttura.

L'altro punto nevralgico dell'attività dell'AIFA si espleta nell'alta consulenza tecnica, scientifica e anche politica, che la struttura è chiamata ad assolvere al fine di non focalizzare esclusivamente negli aspetti quantitativi la questione della miglior tutela della salute del cittadino; a questo scopo, l'Agenzia si è dotata di una serie di organismi consultivi tecnico-scientifici di supporto a tutta l'attività amministrativa e di una serie di strumenti operativi basati sulle più recenti tecnologie, in alcuni casi di assoluto rilievo nazionale e internazionale per originalità di progetto e prospettive di sviluppo⁸.

Il Registro informatizzato dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio

Su queste basi, l'AIFA si è impegnata da tempo nella realizzazione di una serie di strumenti innovativi di supporto all'attività regolatoria e amministrativa nell'intento di rendere, da un lato, sempre più efficiente ed efficace il lavoro di analisi e regolamentazione dell'Agenzia stessa e, dall'altro, di fotografare sempre più da vicino la realtà della pratica clinica nel nostro Paese e di ottenere informazioni rilevanti per un'elaborazione strategica dei provvedimenti di miglioramento del SSN.

⁶ È opportuno ricordare che l'Agenzia opera per garantire l'unitarietà nazionale del sistema farmaceutico, d'intesa con le Regioni; facilitare l'accesso ai farmaci innovativi, ai farmaci orfani e per le malattie rare; promuovere l'impiego sicuro e appropriato dei farmaci; favorire gli investimenti in ricerca e sviluppo nel settore farmaceutico; rafforzare i rapporti con le altre Agenzie e organismi internazionali (per esempio l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali, EMA). L'Agenzia trae la sua mission istituzionale dall'affermazione di principio sintetizzata nell'articolo 32 della Costituzione Italiana – “La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti”–.

⁷ Vedi nota 1.

⁸ È questo il caso, per esempio, dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali, OsSC, <http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it> e ora del Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio, RFOM, <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>, categoria Antineoplastici.

In particolare, il Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio (RFOM) è stato predisposto con l'intento di costituire un ideale circolo virtuoso tra autorità regolatoria, aziende farmaceutiche e ospedaliere, operatori sanitari, pazienti.

A tal fine, decisivo si è rivelato l'apporto in termini di sostegno, consulenza e partecipazione attiva al *Tavolo di consultazione sulla Terapia Oncologica*, promosso dall'AIFA⁹, dell'*Associazione Italiana di Oncologia Medica*¹⁰ (AIOM), della *Società Italiana di Farmacia Ospedaliera*¹¹ (SIFO), delle Regioni e del CINECA¹², partner tecnologico dell'AIFA in numerosi progetti innovativi.

Scopo dichiarato del Registro è porsi come strumento di gestione informatizzata di tutto il processo relativo alla richiesta, alla dispensazione e all'analisi dei dati di consumo di una classe di farmaci oncologici altamente innovativi, per i quali l'AIFA ha previsto la registrazione di schede pazienti e il *controllo in tempo reale dell'appropriatezza d'uso* degli stessi farmaci.

Le motivazioni di queste scelte possono essere riassunte in tre aspetti principali:

1. l'esistenza di indicazioni terapeutiche sempre più chiare e definite nell'ambito della patologia di riferimento e della fase di trattamento;
2. la velocizzazione dei processi di valutazione e registrazione dei medicinali, oggi sempre più spesso approvati in modalità centralizzata dall'EMA;
3. l'impatto economico dei nuovi farmaci antitumorali sul SSN¹³.

⁹ Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.it>.

¹⁰ Associazione Italiana di Oncologia Medica: <http://www.aiom.it>.

¹¹ Società Italiana di Farmacia Ospedaliera: <http://www.sifoweb.it>.

¹² CINECA, Consorzio Interuniversitario: <http://www.cineca.it>.

¹³ Su quest'ultimo punto giova segnalare la situazione della spesa farmaceutica sostenuta dal SSN come risultante dal *Rapporto OsMed 2006* dell'AIFA sull'impiego dei medicinali in Italia:

Spesa per farmaci erogati dalle strutture sanitarie: categorie terapeutiche per I livello ATC, Anatomical Therapeutic Classification (Rielaborazione su dati OSMED 2006)		
	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	

segue

La valutazione di tutti questi aspetti potrebbe suggerire in molti casi, a maggior tutela della salute del paziente, la realizzazione di studi post-registrativi di conferma dell'efficacia dei farmaci innovativi e maggiore attenzione, nella prescrizione di tali terapie, alla selezione dei pazienti sulla base di caratteristiche basali predittive o indicatori precoci di attività dei trattamenti.

Il Registro è stato pubblicato on-line il 1 aprile 2006 e ha subito incorporato il Registro speciale Herceptin®/648 (pubblicato il 22 dicembre 2005) creato come modello sperimentale applicato al farmaco inizialmente inserito nelle liste previste dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Da allora il Registro ha acquisito la gestione delle seguenti specialità medicinali: Avastin®, Eloxatin®, Emend®, Erbitux®, Faslodex®, Foscan®, Gliadel®, Zevalin®, Kepivance®, Tarceva®, Herceptin®, Nexavar®, Sutent®, Sprycel®.

In sintesi, il meccanismo di funzionamento del Registro può essere così riassunto: il sistema, totalmente *web-based*, consente al medico oncologo ospedaliero di formulare una richiesta elettronica, per una precisa dose di medicinale, per un paziente la cui diagnosi corrisponde ai parametri dell'indicazione terapeutica del farmaco come risulta dai termini dell'AIC. Tale richiesta elettronica, valevole per una singola somministrazione, viene inviata in automatico al farmacista ospedaliero, il quale procede a "chiudere" la scheda dispensando formalmente, e nei fatti, il farmaco richiesto. A ogni richiesta ulteriore il sistema propone la compilazione di alcuni moduli relativi a tossicità dei farmaci nei cicli precedenti, eventuali reazioni allergiche oppure informazioni supplementari pertinenti al farmaco selezionato.

Dopo una fase iniziale di start-up e messa a punto, il Registro è oggi nel pieno della sua attività; quelli che seguono sono i principali dati aggregati, elaborati su base nazionale, con aggiornamento al 30 settembre 2007:

Dati di sintesi su base nazionale (aggiornamento 30 settembre 2007)	N.
N. di strutture ospedaliere abilitate con almeno 1 paziente registrato	412
N. di medici registrati	866
N. di farmacisti che hanno inserito almeno una dispensazione	351
N. di pazienti registrati	19480
N. di pazienti registrati e risultati eleggibili al trattamento	17940

Per quanto riguarda i farmaci erogati dalle aziende sanitarie, la classe dei farmaci antineoplastici e immunomodulatori occupa il primo posto per spesa fra tutte le categorie terapeutiche (assorbendo quasi il 33%); escludendo la distribuzione diretta tale valore supererebbe di gran lunga la metà della spesa ospedaliera. A livello delle strutture sanitarie i tre quarti della spesa sono sostenuti da quattro sottogruppi: antineoplastici, anticorpi monoclonali, immunosoppressori anti TNF-alfa e interferoni. Gli antineoplastici da soli – che comprendono le sostanze alchilanti, gli antimetaboliti, gli alcaloidi della vinca, i taxani, gli antibiotici citotossici e i composti del platino – risultano avere sia la spesa (20,3%), sia la prescrizione più elevata (25,2% delle DDD – Defined Daily Dose, Dose definita giornaliera).

Gli anticorpi monoclonali, farmaci di esclusivo uso ospedaliero, occupano il secondo posto per spesa di questa classe, pari al 18,7% a fronte di solo 1,7% di DDD consumate. Il rituximab, impiegato nel trattamento del Linfoma non-Hodgkin e dal novembre 2006 anche dell'artrite reumatoide, è il principio attivo che incide maggiormente sulla spesa delle aziende sanitarie (7,6%) a fronte di una prescrizione molto bassa (0,1% delle DDD). In termini di quantità il trastuzumab è il più prescritto in questo sottogruppo (1,2% delle DDD), probabilmente anche per l'estensione nel 2006 al trattamento del carcinoma mammario in fase iniziale HER-2-positivo dopo chirurgia/chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) (*Rapporto OsMed 2006*).

Le prime conseguenze di una procedura così fortemente informatizzata e centralizzata nel Registro, pur con la confidenzialità e la protezione fornita dalle diverse profilature di accesso al sistema, sono sintetizzabili in poche evidenze: informazione e guida all'appropriatezza prescrittiva, velocizzazione delle richieste di farmaco e di tutti i processi relativi interni agli istituti di cura, e infine, possibilità di tracciare l'uso e la spesa per tali farmaci da parte dell'autorità ospedaliera e dell'autorità competente nazionale.

Il principio del Risk Sharing

Non è da dimenticare, inoltre, l'importanza che riveste la possibilità di analizzare l'uso sul campo di queste terapie in collaborazione diretta con le aziende produttrici, secondo il principio della cosiddetta "condivisione del rischio" (Risk Sharing), vale a dire la presa di coscienza e la valutazione dei risultati della pratica clinica, ai fini della definizione dei giusti costi da sostenere da parte del SSN.

Il Risk Sharing si applica nel corso delle procedure della negoziazione del prezzo dei farmaci in regime di rimborso SSN e prevede l'applicazione di sconti (con modalità che possono differire da farmaco a farmaco) sul costo dei primi mesi delle terapie e fino alla prima valutazione del paziente, previa verifica delle registrazioni dei trattamenti somministrati nelle indicazioni terapeutiche monitorate dal Registro.

Alla data di riferimento del presente Rapporto (30 settembre 2007) le specialità medicinali soggette a procedure di Risk Sharing sono Tarceva® (Roche), Nexavar® (Bayer Healthcare), Sutent® (Pfizer) e Sprycel® (Bristol Myers Squibb)¹⁴.

Attualmente, le procedure sono in fase di attivazione e messa a disposizione della comunità di operatori registrati nel sistema. L'AIFA è convinta che tale condivisione sia una felice affermazione di responsabilità del mondo dell'industria che può finalmente dialogare con l'autorità regolatoria sulla base di riscontri oggettivi e profondamente condivisi, e che una tale impostazione complessiva non possa condurre a una migliore definizione del concetto di "Servizio" nell'ambito della salute pubblica.

Il caso trastuzumab

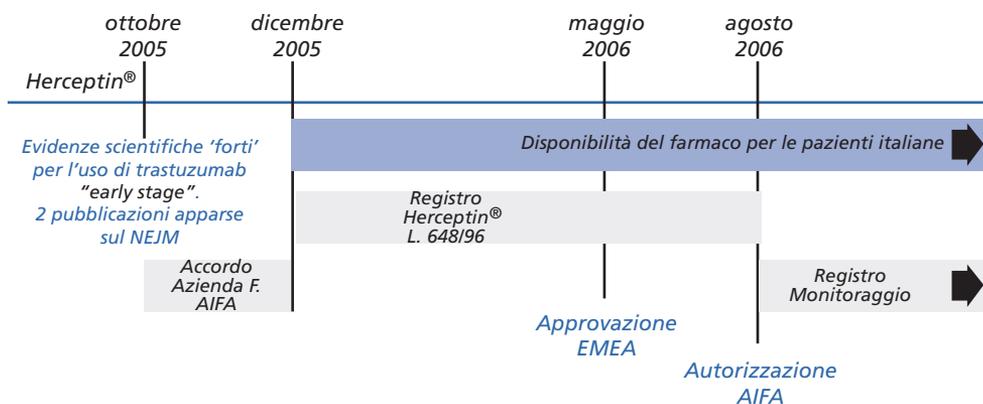
Il caso trastuzumab è particolarmente emblematico delle potenzialità dell'instaurazione di un circolo virtuoso tra comunità scientifica, autorità regolatoria e mondo della pratica clinica, laddove l'autorità regolatoria si presenti con le carte in regola per rispondere rapidamente ed efficacemente alle sollecitazioni procedurali che le vengono presentate.

L'AIFA, dopo attenta analisi dei risultati dello studio internazionale HERA, nel mese di dicembre 2005, ha approvato l'impiego a carico del SSN del medicinale trastuzumab

¹⁴ Tarceva®, Determinazione AIFA 24 luglio 2006, pubblicata in G.U. n. 173, 27 luglio 2006; Nexavar®, Determinazione AIFA 9 novembre 2006, pubblicata in G.U. n. 272, 22 novembre 2006; Sutent®, Determinazione AIFA 9 novembre 2006, pubblicata in G.U. n. 272, 22 novembre 2006; Sprycel®, Determinazione AIFA 16 maggio 2007, pubblicata in G.U. n. 120, 25 maggio 2007.

(specialità medicinale Herceptin®) come terapia adiuvante “early stage” nel trattamento del tumore della mammella HER-2 positivo¹⁵. Ciò è stato possibile, anche in assenza di un’autorizzazione EMEA¹⁶ per tale indicazione (giunta solo nel mese di agosto 2006 e dopo la quale è cessata la funzione del Registro Herceptin®/648 ed è stato attivato il Registro Herceptin® standard), grazie all’inserimento del farmaco nell’elenco previsto dalla legge 648/96 per i medicinali con indicazioni non ancora approvate ma che rappresentano un vantaggio rilevante per il paziente in assenza di una valida alternativa terapeutica.

Tramite questo Registro (chiuso all’arruolamento ma ancora attivo per l’aggiornamento dei dati delle pazienti già inserite nel monitoraggio) hanno accesso ai dati, tramite password e in aree personalizzate, i centri clinici coinvolti, l’azienda che eroga il farmaco e l’AIFA.



¹⁵ Al meeting dell’American Society of Clinical Oncology 2005 erano stati presentati i risultati di tre studi clinici sulla efficacia del trattamento adiuvante con trastuzumab in pazienti operate per carcinoma mammario HER-2 positivo (score immunohistochimico 3+ o test FISH positivo), pubblicati in extenso sul *New England Journal of Medicine* del 20 ottobre 2005. In particolare, i risultati dello studio HERA avevano evidenziato la capacità del trastuzumab di aumentare significativamente (+8,4%) la sopravvivenza “disease free” e di ridurre di oltre il 40% il rischio di recidive nelle pazienti operate. In questo studio trastuzumab era somministrato dopo la fine della chemioterapia adiuvante, diversamente dagli altri due studi in cui vi era una parziale sovrapposizione temporale di trastuzumab e chemioterapia e che avevano dimostrato una tossicità cardiaca più alta.

¹⁶ EMEA, Agenzia Europea dei Medicinali, <http://www.emea.europa.eu>.

L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Il Registro nazionale e le schede di arruolamento e follow-up come progetto pilota per la costruzione di una rete oncologica nazionale per l'appropriatezza prescrittiva e per la valutazione di esito nella normale pratica clinica.

Negli ultimi anni la terapia medica dei tumori solidi ha permesso di ottenere risultati significativi e impensabili fino a poco tempo fa, pur in presenza di un substrato biologico caratterizzato da migliaia di alterazioni genetiche e dei sistemi di controllo della crescita cellulare.

L'utilizzo dei più innovativi farmaci antitumorali, da soli o in combinazione con i classici farmaci citotossici, consente in pazienti affetti da vari tumori in stadio avanzato di mantenere il controllo della malattia con miglioramento della qualità di vita. Spesso tali effetti si ottengono anche quando i farmaci inducono solo piccoli vantaggi di sopravvivenza. Inoltre, per ora limitatamente al farmaco trastuzumab nel tumore della mammella, l'uso precauzionale di farmaci innovativi si sta dimostrando efficace anche nel ridurre il rischio di recidive e metastasi a distanza di tempo, dopo il trattamento locoregionale.

Alcuni aspetti dei recenti progressi terapeutici sono di estrema rilevanza non solo per la pratica clinica dell'oncologia ma anche per la loro valenza regolatoria ed economica.

Diversamente da quanto avveniva in passato, le più recenti autorizzazioni all'immissione in commercio dei farmaci antineoplastici riportano in modo dettagliato l'indicazione della patologia e della fase di trattamento per la quale il farmaco è indicato, e degli eventuali altri farmaci con cui il nuovo farmaco deve o può essere accoppiato. Tali dettagli derivano dalle regole applicate negli studi registrativi e, grazie ad essi, è possibile verificare e garantire l'appropriatezza delle prescrizioni. D'altra parte, la precisione e, in qualche caso, la parcellarità delle indicazioni richiede che gli oncologi apprendano le regole da rispettare per far sì che le prescrizioni dei farmaci e il loro uso siano appropriati. Come per qualsiasi processo di apprendimento, è utile avere procedure di tutoraggio che aiutino gli operatori almeno in una prima fase di attuazione della innovazione terapeutica.

Sempre più frequentemente le registrazioni dei nuovi farmaci derivano da processi di valutazione accelerati o da studi con indicatori di efficacia surrogati, quale ad esempio la riduzione della massa tumorale anziché la riduzione della mortalità.

Questo fenomeno racchiude in sé elementi positivi e negativi. È sicuramente positiva la possibilità di registrare farmaci anche per patologie poco frequenti (per le quali è difficile condurre ampi studi randomizzati) e rendere disponibili in tempi brevi le innovazioni, soprattutto quando non esistano valide alternative terapeutiche. È invece negativo che spesso manchi una conferma nel tempo del fatto che l'effetto sugli indicatori surrogati si traduce in reale efficacia per i pazienti; in questo gioca un ruolo lo scarso interesse per gli studi confermativi da parte delle aziende farmaceutiche, una volta ottenuta la registrazione accelerata. Ne consegue che la conferma dell'efficacia di que-

sti farmaci può solo essere cercata attraverso sperimentazioni post-registrative promosse dai ricercatori o attraverso la valutazione prospettica del loro impatto nella pratica clinica. Inoltre, le registrazioni accelerate comportano la necessità di un attento monitoraggio a medio e lungo termine degli effetti collaterali, che potrebbero non essere stati sufficientemente evidenziati durante gli studi regolatori.

L'ultimo aspetto da considerare, estremamente rilevante per un sistema sanitario pubblico che aspira a garantire ai cittadini la migliore assistenza possibile indipendentemente dal reddito, è quello del costo estremamente elevato dei trattamenti innovativi. Se è auspicabile che il progresso tecnologico consenta di contenere in futuro il costo di produzione dei farmaci innovativi, tale prospettiva non può esimere dall'identificare meccanismi che rendano comunque sostenibili nel breve tempo i notevoli costi aggiuntivi derivanti dalle più recenti novità terapeutiche. In linea teorica, la strategia più idonea consiste nel selezionare i pazienti da trattare sulla base di caratteristiche basali predittive dell'efficacia del trattamento. Tuttavia, tale strategia è oggi raramente applicabile a causa dell'impossibilità, in molti casi, di identificare fattori predittivi dell'efficacia dei trattamenti veramente attendibili.

In queste condizioni appare chiaro che, a breve termine, risulta imperativo garantire l'appropriatezza in modo da consentire che la programmazione economica venga rispettata nella pratica clinica, soprattutto con i nuovi farmaci che hanno costi estremamente elevati.

I fenomeni sopra descritti hanno costituito larga parte delle motivazioni che hanno condotto alla creazione, nel 2006, del Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio a seguito della collaborazione iniziata con il cosiddetto Tavolo di consultazione sulla Terapia Oncologica tra oncologi, farmacisti, aziende farmaceutiche, Regioni e AIFA.

Obiettivo primario del Registro è stato e continua ad essere il supporto e il tutoraggio agli operatori di settore per garantire l'uso appropriato dei farmaci innovativi. È tuttavia ragionevole ritenere (e questo primo Rapporto lo dimostra) che la disponibilità delle informazioni raccolte attraverso il Registro consentirà di produrre approfondimenti che andranno ad arricchire le conoscenze scientifiche sulla pratica clinica oncologica italiana.

RFOM e FARMACIA

L'innovatività del RFOM in rapporto ai meccanismi di funzionamento e governo delle Farmacie ospedaliere e dei Servizi farmaceutici delle Aziende Sanitarie Locali (ASL).

Il Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio rappresenta il primo esempio di applicazione a livello nazionale di meccanismi informatizzati collegati alla distribuzione personalizzata di farmaci nelle Farmacie ospedaliere e nei Servizi farmaceutici delle ASL.

Nei paesi anglosassoni, in ambito ospedaliero, la consegna dei farmaci unicamente come ripristino delle scorte di reparto, non correlata alle prescrizioni, è stata da tempo abbandonata e sostituita dalla più moderna ed efficiente distribuzione in dose unitaria. I vantaggi della dose unitaria sono ormai noti, basterà perciò ricordarne gli aspetti più significativi: verifica della correttezza delle prescrizioni, riduzione degli errori farmacologici, abbattimento delle scorte di farmaci e degli sprechi.

La prescrizione in dose unitaria, quando prese avvio negli anni '60 in Usa, richiedeva che il medico ospedaliero compilasse ogni giorno per ogni paziente una prescrizione cartacea. Questa veniva trasmessa al servizio di farmacia interna che provvedeva a registrarla informaticamente, ad allestire la terapia e a consegnarla al reparto. Con l'avvento delle nuove tecnologie informatiche, si è passati dalla prescrizione cartacea alla prescrizione informatizzata con tutti i vantaggi ad essa correlati: riduzione degli errori di prescrizione, possibilità per il medico di accedere in tempo reale alle informazioni sulle dosi consigliate dei farmaci, sugli effetti collaterali e sulle interazioni.

La prescrizione informatizzata richiede un cambio di mentalità e una riorganizzazione del processo prescrittivo oggi in uso nei reparti, e per questi motivi stenta ancora oggi ad essere applicata in modo esteso. Sono infatti ancora numerosi gli ospedali negli Stati Uniti e in Europa dove il sistema non è ancora attivato completamente¹⁷.

Con il RFOM si è dato inizio a un programma nazionale di prescrizione informatizzata e di distribuzione personalizzata dei farmaci antitumorali innovativi.

L'avvio non è stato omogeneo su tutto il territorio nazionale. Alcune regioni del Nord si sono attivate più rapidamente di altre, ma oggi, pur permanendo sostanziali differenze tra regioni, è possibile affermare che il sistema ha funzionato con ben 643 reparti e 351 farmacisti che aderiscono operativamente al programma.

Per 12 farmaci il cui rapporto costo/beneficio non poteva considerarsi definitivo al momento della commercializzazione, l'AIFA ha definito un programma di monitoraggio intensivo, attivando un sofisticato sistema informatizzato che ha messo in rete tutti i reparti oncologici e tutte le farmacie ospedaliere, contribuendo a creare così una immensa *coorte* di pazienti che consentirà di poter effettuare utili valutazioni farmaco-epidemiologiche e farmaco-economiche nel medio periodo.

¹⁷ Vedi: Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing – 2004. *Am J Health Syst Pharm* 2005 Feb 15;62(4):378-90, e Inquilla CC, Szeinbach S, Seoane-Vazquez E, Kappeler KH. Pharmacists' perceptions of computerized prescriber-order-entry systems. *Am J Health Syst Pharm* 2007 Aug 1;64(15):1626-32.

Inoltre, per alcuni dei farmaci sottoposti a monitoraggio, l'AIFA ha concordato con l'azienda produttrice un sistema di pagamento a rischio condiviso (*Risk Sharing*). Si tratta di farmaci che al momento della commercializzazione non dispongono di risultati in grado di stabilire il reale valore del nuovo trattamento e di cui non sono ben chiari i reali vantaggi per i pazienti, a fronte di un prezzo spesso molto elevato di cui il SSN si deve far carico.

Alcuni paesi, ad esempio l'Inghilterra, in presenza di queste incertezze stabiliscono di non rimborsare il farmaco. L'Italia ha scelto una strada diversa, decidendo di somministrare il farmaco a tutti i pazienti che potenzialmente potrebbero beneficiare del trattamento, ma rimborsando unicamente i trattamenti che si dimostrano efficaci. L'AIFA chiede pertanto alla ditta produttrice di "*condividere il rischio*" durante il periodo di verifica.

L'elevato costo dei farmaci oncologici e la scarsa correlazione tra prezzo dei farmaci e valore clinico (*clinical value*) è oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica¹⁸ e testimonia la lungimiranza dell'AIFA nell'avviare questo progetto.

È evidente che affinché il sistema funzioni è necessario attivare procedure di stretto controllo del numero di pazienti trattati, nonché dei risultati. Tutto questo è reso possibile dal RFOM che, oltre a registrare una *coorte* di pazienti, consente anche alle Farmacie coinvolte di espletare le procedure amministrativo-contabili, corrispondendo alle ditte unicamente il costo del farmaco pattuito con il sistema del *Risk Sharing*.

Nonostante il gran numero di innovazioni proposte e di risultati raggiunti, tuttavia, non va dimenticato che il RFOM presenta indiscusse prospettive di miglioramento.

Il sistema è oggi piuttosto rigido, poiché prevede per ogni farmaco modelli molto simili di registrazione dei dati: per ogni paziente si raccolgono le informazioni sul trattamento, sui controlli effettuati e sugli esiti. È soprattutto l'aggiornamento dei dati relativi ai controlli che appesantisce il lavoro dell'oncologo e del farmacista.

Non tutti i farmaci, però, necessitano di un monitoraggio così stretto. Per alcuni i dati di efficacia sono già disponibili e noti e potrebbe quindi essere sufficiente limitarsi a monitorare la popolazione esposta e la durata dei trattamenti. Per altri farmaci, i cui dati di efficacia e di sicurezza sono veramente troppo scarsi, sarebbe invece necessario aumentare la tipologia di informazioni da monitorare, e la raccolta di informazioni dovrebbe essere finalizzata a rivedere, se necessario, la rimborsabilità del farmaco o il prezzo.

È quindi indispensabile che il Registro, nelle sue prossime evoluzioni, diventi uno strumento più flessibile capace di adattarsi alle caratteristiche dei singoli farmaci.

Per i farmacisti ospedalieri, un ulteriore pregio del RFOM è stato quello di stimolare l'avvio della centralizzazione in Farmacia dell'allestimento dei farmaci antitumorali. La creazione di questo importante collegamento informatico ha favorito la collaborazione

¹⁸ Jack A. Drug pricing – No cure, no cost. *BMJ* 2007;335(7611):122-3.

professionale tra Unità di oncologia e Farmacie ospedaliere, ponendo il primo indispensabile mattone al progetto di centralizzazione degli antitumorali.

In molti ospedali italiani, gli antitumorali vengono già allestiti nelle farmacie ospedaliere, con il vantaggio di una maggiore sicurezza per il personale addetto alla preparazione, di una riduzione dell'errore farmacologico e di una riduzione degli sprechi di farmaco. Il risparmio sugli sprechi deriva dal fatto che si tratta di farmaci il cui dosaggio viene personalizzato in base al peso e allo stato clinico del paziente, con un conseguente utilizzo solo parziale delle confezioni standard in commercio. Centralizzando la preparazione vi è la possibilità di allestire contemporaneamente la stessa terapia per più pazienti, riducendo le quantità di farmaco inutilizzato. Gli elevati costi dei nuovi farmaci antitumorali rendono ancora più attuale e sentito il problema degli scarti inutilizzati.

L'allestimento centralizzato, la prescrizione informatizzata e la distribuzione personalizzata rappresentano il nuovo modello di dispensazione dei farmaci in ospedale, la cui introduzione generalizzata non è più procrastinabile se si vogliono garantire la sicurezza e l'appropriatezza delle cure. Per questo motivo l'adozione di tali procedure viene anche raccomandata dal Ministero della Salute nel suo recente Documento: *Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica*¹⁹.

È pertanto auspicabile che questo modello, oggi sperimentato nel campo oncologico grazie al RFOM, venga progressivamente esteso a tutti gli altri farmaci.

¹⁹ Raccomandazione n. 7, settembre 2007:

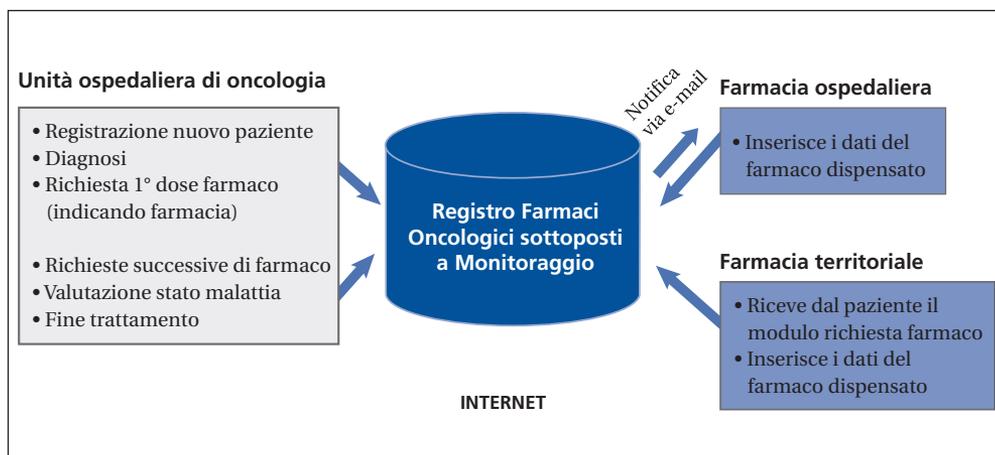
http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_675_allegato.pdf (accesso 10/12/2007).

ASPETTI TECNICI DEL RFOM

Premessa

Il Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio ha lo scopo di gestire e monitorare l'intero processo previsto dalla normativa per la prescrizione dei farmaci soggetti a monitoraggio, dalla diagnosi, prescrizione e richiesta di farmaco da parte del medico, fino alla dispensazione da parte del farmacista, con la creazione di un sistema integrato interamente *web-based*.

Il sistema, realizzato avvalendosi della collaborazione del Consorzio Interuniversitario Cineca (<http://www.cineca.it>) in qualità di partner tecnologico all'avanguardia nella progettazione e realizzazione di sistemi di *Information Technology*, ha consentito la creazione di un network fra i diversi attori coinvolti. Attraverso questo network si attua il monitoraggio del processo e lo scambio di dati fra farmacista, oncologo e paziente, sotto il controllo dell'Agenzia Italiana del Farmaco, con la gestione centralizzata di tutti i flussi informativi previsti dalla normativa.



Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio

Il sistema

Il sistema, fruibile da un qualsiasi computer collegato a Internet tramite l'uso di nome utente e password, è rivolto a utilizzatori anche non esperti in informatica e non prevede la necessità di corsi di formazione, in quanto il processo computerizzato riproduce esattamente il flusso cartaceo.

Le procedure di inserimento e di gestione dei dati sono standardizzate, tuttavia sono previsti flussi diversificati in funzione dello schema posologico-terapeutico di ciascun farmaco inserito nel Registro.

I soggetti coinvolti possono effettuare la propria registrazione per l'utilizzo del sistema in piena autonomia, compilando il modulo di richiesta disponibile on-line secondo i diversi profili: Farmacista Ospedaliero, Farmacista Territoriale, Medico.

Il modulo di registrazione prevede l'inserimento dei dati identificativi dell'utente (nome, cognome, e-mail) e i riferimenti dell'azienda ospedaliera di appartenenza; quest'ultima può essere inserita consultando la banca dati delle strutture ospedaliere.

Il farmacista deve riportare l'indirizzo, via o "denominazione" che caratterizza la farmacia, in modo da poter distinguere sedi diverse nel caso in cui all'azienda ospedaliera siano collegate più farmacie.

Dopo aver compilato il modulo il sistema invierà all'indirizzo e-mail indicato gli estremi per il collegamento, in conformità alle direttive richieste dalla sicurezza e dalla normativa sulla privacy. Per motivi di sicurezza, il sistema richiede all'utente di cambiare la propria password di accesso al primo collegamento.

Profili utenti e attività

I dati registrati nel sistema appartengono alle singole Unità Operative. Ciascun utente potrà inserire e visualizzare i dati relativi ai propri pazienti e potrà analizzarli attraverso reports navigabili disponibili on-line.

A livello di database centrale, le informazioni sono disponibili in forma aggregata senza i dettagli del singolo paziente, come, ad esempio, nel profilo di accesso riservato agli Assessorati Regionali.

L'accesso ai dati e alle funzionalità avviene in relazione al profilo assegnato a ogni utente, il quale accede al sistema utilizzando i propri codici di accesso.

Soggetti con profilo "attivo"

Medico: provvede all'inserimento, all'aggiornamento e alla consultazione dei dati relativi ai pazienti seguiti presso il centro clinico. Il medico effettua la registrazione del paziente, inserisce la scheda di diagnosi, le richieste di farmaco, fornisce dati relativi allo stato di salute del paziente segnalando eventuali tossicità, compila la scheda di fine trattamento (per qualsiasi motivo) per chiudere il processo.

Nel modulo di richiesta farmaco è necessario indicare la farmacia che dovrà effettuare la dispensazione. Se si indica "Farmacia Ospedaliera", il sistema invia automaticamente una e-mail alla farmacia di riferimento del reparto per notificare la nuova richiesta: un link consente al farmacista di accedere direttamente alla scheda di dispensazione. Se si indica "Farmacia Territoriale" o "Altra farmacia" il medico consegnerà al paziente la stampa del modulo di richiesta farmaco, che dovrà essere esibito alla farmacia territoriale per ottenere il farmaco.

Il modulo cartaceo riporta il codice identificativo unico associato a ogni singola richiesta farmaco e chiare indicazioni sia per il paziente che per il farmacista territoriale. Qualora la farmacia territoriale indicata nel modulo non potesse dispensare il farmaco, il paziente può ritirarlo presso una farmacia ospedaliera o territoriale diversa da quella indicata.

Farmacista Ospedaliero: riceve via e-mail le notifiche relative alle richieste di dispensazione farmaco, verifica i dati della richiesta, compila la scheda di dispensazione e consegna il farmaco. Consulta i dati relativi ai farmaci richiesti da uno o più reparti, o, eventualmente, anche da centri clinici esterni alla propria struttura. Nel caso in cui il medico sia impossibilitato a registrare i pazienti nel sistema, può inserire nel sistema la richiesta da cartaceo.

Farmacista Territoriale: accede all'inserimento dei dati relativi alla dispensazione del farmaco a fronte della prescrizione cartacea presentata dal paziente.

Soggetti con profilo "consultivo"

AIFA: accede per il monitoraggio centralizzato, sia in consultazione che in aggiornamento, alle informazioni relative a tutto il Registro.

Tavolo di consultazione sulla Terapia Oncologica (TTO): consulta la reportistica con visione aggregata dei dati.

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO): consulta la reportistica con visione aggregata dei dati di dispensazione per singolo farmaco di tutti gli ospedali.

Assessorati Regionali: consultano la reportistica con visione aggregata dei dati relativi alle strutture ospedaliere operanti nell'area geografica di pertinenza.

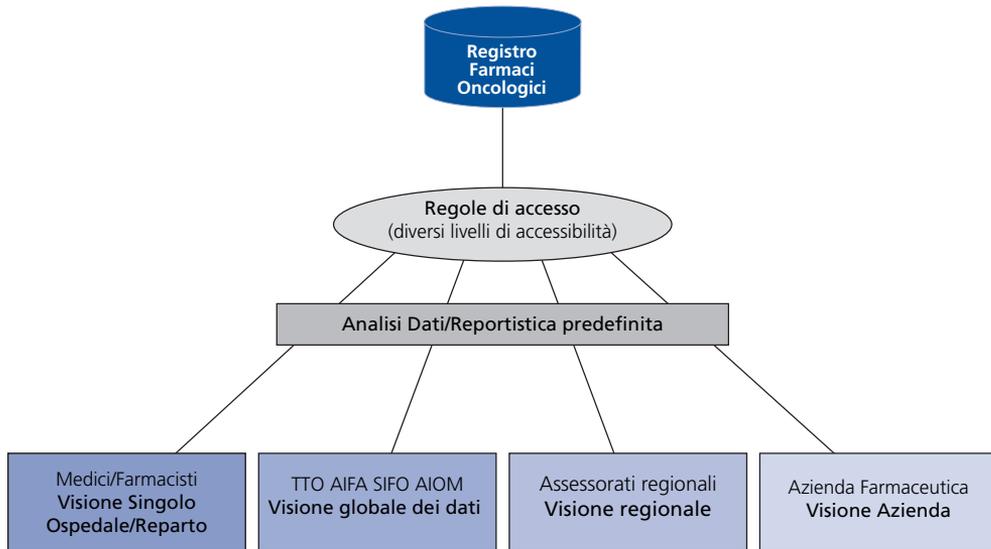
Azienda farmaceutica: accede, in consultazione, alle informazioni aggregate dei dati dei farmaci di propria competenza; accede alla procedura di rimborso, se prevista.

Accesso alle informazioni

La standardizzazione delle procedure di qualità e il controllo centralizzato garantiscono l'immediata fruibilità dei dati inseriti. Sono pertanto stati realizzati reports descrittivi e di monitoraggio, aggiornati quotidianamente e fruibili direttamente via web a diversi livelli di aggregazione. I reports sono stati implementati utilizzando Navigator – The Navigable Reports Generator Toolkit, uno strumento di navigazione nei dati che permette a utilizzatori non esperti di interrogare il Data Base e costruire i propri rapporti.

I medici accedono ai dati di sintesi relativi ai pazienti e alle richieste farmaco effettuate dal loro reparto, i farmacisti hanno accesso ai dati relativi alle dispensazioni erogate ai diversi reparti che ne hanno fatto richiesta. L'AIFA ha la visione aggregata e complessiva dei dati di tutte le strutture ospedaliere partecipanti. I responsabili di SIFO (Società

Italiana di Farmacia Ospedaliera) e AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) possono visualizzare reports aggregati specifici, mentre gli Assessorati Regionali hanno una visione aggregata dei dati relativi alle strutture ospedaliere operanti nell'area geografica di pertinenza.



Accesso alle informazioni

La qualità dei dati

Sono stati implementati molteplici controlli di qualità e consistenza, che si attivano durante l'inserimento dei dati.

Alla registrazione di un paziente, il sistema effettua un controllo sulle omonimie e avverte se lo stesso paziente è registrato nel database per lo stesso farmaco, notificando l'informazione al clinico e tracciando il percorso terapeutico dei pazienti trattati con più farmaci.

Il sistema verifica inoltre i parametri di eleggibilità al trattamento del paziente: nel caso in cui l'appropriatezza d'uso non sia rispettata, il sistema blocca la registrazione, segnalando il dato che rende non appropriata la richiesta.

Per aiutare i clinici a rispettare la tempistica prevista per la compilazione delle schede paziente, il sistema rammenta il completamento delle schede utilizzando un sistema automatico di riepilogo delle situazioni apparentemente rimaste in sospeso, denominato "Promemoria" e differenziato per Medici e Farmacisti. Il promemoria è aggiornato quotidianamente con quanto rilevato dai controlli di completezza effettuati con

procedure automatiche nella notte. Con cadenza quindicinale è inviato agli utenti interessati anche un messaggio e-mail, con lo scopo di rammentare la consultazione del Promemoria.

Per ottenere dati omogenei, laddove possibile, sono stati utilizzati archivi esterni di classificazioni standardizzate (es. Banca Dati delle Strutture Ospedaliere, Banca Dati ISTAT dei Comuni Italiani, Banca Dati delle ASL, Banca Dati National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, v. 3.0).

Modifica dei dati: e-Query

I dati inseriti dai clinici non possono essere modificati direttamente dall'utente. Per garantire l'integrità e la consistenza dell'informazione possono essere modificati solo dal gruppo di lavoro RFOM.

Nel caso in cui il centro clinico abbia la necessità di correggere dati precedentemente inseriti, deve inviare la richiesta di modifica al Centro di coordinamento AIFA utilizzando l'apposito modulo di e-Query. Il Centro riceve una e-mail di notifica, valuta la richiesta di modifica ed effettua la correzione in banca dati. Anche il Centro di coordinamento può inviare e-Query ai centri, qualora riscontrasse l'inserimento di valori anomali. Lo scambio di richieste, le relative risposte e le modifiche apportate sono automaticamente tracciate e memorizzate in una banca dati storica.

Sicurezza e riservatezza dei dati

Al Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio sono applicati le norme e i regolamenti stabiliti in virtù della legislazione nazionale in materia di tutela della privacy (Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196); in particolare, sono garantite tutte le norme che riguardano i meccanismi di protezione dei dati.

Di seguito sono enucleati alcuni aspetti salienti del sistema.

Il RFOM è concepito come “estensione dei servizi” a disposizione di reparti e farmacie ospedaliere e, come tale, i parametri sensibili (vedi Codice fiscale o Nome e Cognome, ecc.) sono disponibili esclusivamente per i clinici che hanno in carico i relativi pazienti.

Normalmente, nel Registro vengono annotati “casi” in trattamento, non necessariamente “pazienti”. In questo senso, è facoltà del medico indicare, per esempio, solo le iniziali del paziente negli appositi campi delle schede, fatte salve le informazioni determinanti ai fini della verifica dell'appropriatezza d'uso dei medicinali inseriti nel monitoraggio, come previsto dalla normativa relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio dei singoli farmaci. Si sottolinea che, in questa situazione, è la stessa natura delle schede telematiche che favorisce il rispetto della privacy del paziente *superando definitivamente*, per esempio, la precedente pratica generalizzata di invio delle schede cartacee compilate a mano e inviate via fax con i dati in chiaro dei pazienti.

Per quanto riguarda l'inserimento del codice fiscale, esso è richiesto nei casi di farmaci soggetti a scontistiche "obbligatorie" speciali concesse dalle aziende farmaceutiche, tramite specifici accordi negoziali (attualmente, gli accordi riguardano le specialità medicinali Tarceva[®], Nexavar[®], Sutent[®] e Sprycel[®]); di conseguenza, in questi casi, risulta ovvia la necessità dell'individuazione delle potenziali omonimie ovvero delle registrazioni multiple dello stesso paziente in più centri clinici contemporaneamente.

Il partner tecnologico cui sono affidati la gestione delle informazioni presenti nel Registro e gli strumenti telematici messi a disposizione dei centri e dell'AIFA, è il Consorzio Interuniversitario CINECA, il quale dispone di un'apposita *Certificazione del Sistema di gestione della sicurezza delle informazioni* (ISO 27001:2005), rilasciata dall'organismo internazionale di Certificazione sulla sicurezza dei dati RINA, accreditato presso il SINCERT (Sistema Nazionale per l'Accreditamento degli Organismi di Certificazione e Ispezione). Tale Certificato è disponibile on-line all'indirizzo: http://www.cineca.it/area/iso_27001_certificazioni.htm.

La certificazione concerne i seguenti ambiti di attività: "Analisi, progettazione, sviluppo, manutenzione ed erogazione di servizi di Decision Support System e di infrastrutture di sistemi informativi per la conduzione, il monitoraggio e l'analisi di sperimentazioni cliniche e registri epidemiologici, rivolti a organizzazioni operanti nel settore sanitario a cura del dipartimento Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità del CINECA". Il dominio del sistema appare dunque ben circoscritto alle attività del dipartimento "Sistemi informativi e servizi per la sanità", cui competono trattamenti di dati a elevata sensibilità e criticità. Tale standard garantisce la sicurezza non solo come insieme di contromisure di carattere tecnologico, ma anche di misure di carattere comportamentale e organizzativo, definite all'interno di procedure operative documentate.

Tutto ciò premesso a garanzia della correttezza dell'impostazione del sistema, l'AIFA provvede a che qualsiasi ulteriore metodo identificato per una migliore protezione della privacy dei pazienti sia messo in atto il più rapidamente possibile, a testimonianza dell'impegno profuso dall'Agenzia nel migliorare il rapporto con gli utenti, la pratica clinica e il servizio ai pazienti.

Supporto agli utenti

Per fornire indicazioni agli utenti sull'utilizzo del sistema informatico è stata redatta una "Guida all'uso del sistema", costantemente aggiornata, stampabile o consultabile on-line da ogni pagina del Registro.

Inoltre, la sezione "Informazioni e aggiornamenti" fornisce informazioni generali sull'utilizzo del sistema informatico e riporta le ultime funzionalità implementate, mentre la sezione "Normativa" rimanda alle singole Determinazioni AIFA pubblicate in Gazzetta Ufficiale e alle schede tecniche dei singoli farmaci

Per supportare gli utenti nella loro attività di inserimento dati e per fornire informazioni o chiarimenti è stato predisposto un servizio centralizzato di help desk. Nel caso in

cui si necessita di assistenza è possibile inviare una e-mail utilizzando il link predisposto nella homepage del RFOM, oppure telefonare a un numero dedicato all'assistenza, reperibile sul sito del Registro nella sezione "Help". Le informazioni relative alle richieste pervenute e alle risposte date sono memorizzate in un sistema dedicato che, oltre a offrire all'utente una continuità nell'assistenza, consente la verifica dell'effettiva evasione delle richieste, monitorando i tempi di risposta.

Dati generali

PREMESSA

Le tabelle che seguono riportano i dati estratti dal Registro Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio relativi al periodo intercorso tra il 27 marzo 2006, data di pubblicazione on-line del RFOM in fase di test pubblico, con registrazione di pazienti reali²⁰, e il 30 settembre 2007, data di congelamento dei dati e loro salvataggio in una banca dati parallela ai fini dell'estrazione degli stessi in una condizione di stabilità. Va da sé che, in questo modo, il Registro ha potuto non interrompere mai la sua operatività in tempo reale sulla banca dati principale a disposizione di tutti gli utenti.

Per facilitare la lettura e soprattutto l'interpretazione dei dati presenti nelle tabelle seguenti giova ricordare alcune caratteristiche di base del Registro, relativamente alla classificazione dei pazienti in generale.

a. Il RFOM è un Registro aperto all'utenza in ambito sanitario e si basa sul principio dell'autocertificazione dell'operatore. Di conseguenza, ogni informazione inserita (registrazione dei pazienti e dei trattamenti) è da considerarsi, per qualità e completezza, sotto la responsabilità dell'attore che l'ha immessa nel sistema.

Questa condizione caratterizza fortemente sia l'andamento dell'immissione dei dati nel Registro, sostanzialmente demandata all'attività dell'utente che dovrebbe rispondere all'obbligo che la normativa gli impone, sia i risultati stessi delle analisi, che, se non possono essere considerate alla stregua di studi clinici tradizionali (per l'ovvia impossibilità di confinare chiaramente il settore d'indagine), purtuttavia tentano di fotografare l'andamento della pratica clinica in progress, quale "esercizio" mai tentato finora nel nostro Paese su una scala così vasta.

b. Nel RFOM possono essere individuati alcuni sottoinsiemi definiti in funzione della presenza o meno di determinati dati in archivio:

1. *Pazienti registrati* nel sistema (scheda anagrafica).

2. *Pazienti eleggibili (e non):*

- Pazienti registrati e risultati *eleggibili* (o *non eleggibili*) al trattamento (scheda anagrafica + scheda diagnosi con valutazione immediata di eleggibilità al trattamento).

3. *Pazienti in trattamento:*

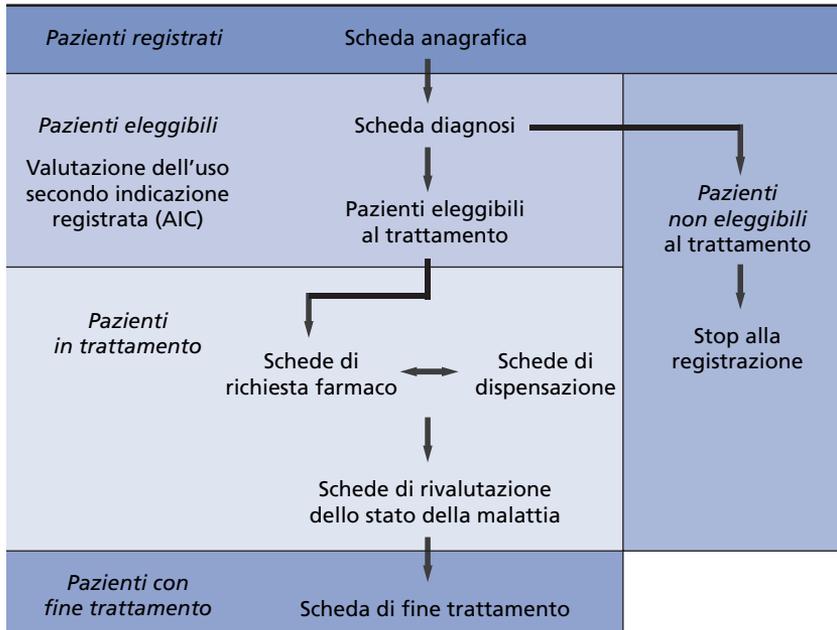
- Pazienti eleggibili, con *richieste di farmaco* (scheda anagrafica + scheda diagnosi + almeno una scheda di richiesta farmaco).

²⁰ La data convenzionale pubblicata sul sito relativamente alle prime schede farmaci, vale a dire il 1 aprile 2007, rappresenta il passaggio dalla fase di test in situazione reale, con registrazione dei pazienti, 27 marzo 2007, alla effettiva disponibilità pubblica del Registro. Si fa presente, inoltre, che il Registro è stato, ed è, in grado di accogliere anche schede pazienti con date di trattamento antecedenti la data di pubblicazione del Registro stesso; ciò per consentire agli utenti di registrare trattamenti pregressi egualmente sottoposti al regime di monitoraggio imposto dalle determinazioni di AIC per alcuni specifici farmaci.

- Pazienti eleggibili, con *richieste di farmaco e dispensazioni* (scheda anagrafica + scheda diagnosi + richieste di farmaco + schede dispensazioni).

4. Pazienti con Fine trattamento

- Pazienti registrati nel sistema, *eleggibili*, con *trattamento ultimato* (tutte le schede + scheda di fine trattamento).



Schema dei sottoinsiemi dei pazienti inseriti nel RFOM e loro definizione

All'interno delle tabelle del presente Rapporto si farà riferimento a questi sottoinsiemi in funzione della tipologia del dato da evidenziare. I dati dei pazienti risultati non eleggibili non saranno oggetto di alcuna analisi all'interno del presente Rapporto. Si segnala, inoltre, che i pazienti sono archiviati nel sistema come "casi" sempre separati e che l'identità caso/i-paziente è una ricostruzione a posteriori, utile anche per interpretare correttamente situazioni particolari, ad esempio, trattamenti in sequenza con vari farmaci oppure trasferimenti.

Dati di sintesi

Dati su base nazionale periodo considerato: 27 marzo 2006 – 30 settembre 2007	N.
N. di strutture ospedaliere abilitate	527
N. di strutture ospedaliere abilitate e operative nel sistema (con almeno 1 paziente registrato)	412
N. di reparti registrati	643
N. di medici registrati in qualità di referenti* dei centri per il RFOM	866
N. di medici registrati e operativi nel sistema (con almeno 1 paziente registrato)	767
N. di farmacisti registrati in qualità di referenti** delle farmacie per il RFOM	486
N. di farmacisti registrati e operativi nel sistema (con almeno 1 dispensazione inserita)	351
N. di pazienti registrati	19480
N. di pazienti registrati e risultati eleggibili al trattamento	17940
N. di pazienti registrati e risultati non eleggibili al trattamento	722
N. di pazienti registrati con valutazione di eleggibilità*** non ancora ultimata	818
Attività di helpdesk formale AIFA monitorata (escluso e-mail e contatti telefonici): N. di e-Queries (quesiti, correzione dati, ecc.) inviate dai centri e percentuale di risoluzione al 30 settembre 2007	5366 (99.4%)

* Attualmente, il numero di referenti per Reparto è fissato a 3 unità max; di conseguenza, il numero di medici registrati non rappresenta il totale reale dei medici prescrittori.

** Ogni farmacia può avere un solo referente per il Registro.

*** Mancata compilazione della scheda diagnosi. In questi casi, risulta registrata solo la scheda anagrafica e non è possibile inserire schede di trattamento.

Dati per area geografica

Nel periodo 27 marzo 2006 – 30 settembre 2007 il numero di pazienti registrati ha quasi raggiunto quota 20.000 unità, a testimonianza dell'effettiva messa in moto del meccanismo di registrazione dei trattamenti, pur con alcune diseguaglianze su base regionale.

Si segnala tuttavia che, data la continua variabilità dei dati e la relativa precocità delle analisi, i riscontri con i totali attesi, con i quali effettuare un confronto statistico completo, sono stati considerati prematuri a questo stadio di implementazione del sistema, attualmente ancora in fase di lancio in molte realtà territoriali.

	N. di centri clinici abilitati e (%) sul totale	N. di centri clinici con almeno un paziente registrato e (%) sul totale	N. di pazienti registrati	N. di pazienti eleggibili	N. di pazienti NON eleggibili
Nord	222 (42.1)	191 (46.4)	11174	10455	351
Centro	116 (22.0)	103 (25.0)	4313	3774	273
Sud	189 (35.9)	118 (28.6)	3993	3711	98
Totale	527 (100.0)	412 (100.0)	19480	17940	722

Dati per Regione

La tabella seguente riporta la differenziazione su base regionale rispetto al numero di centri clinici registrati nel sistema. Come riferimento iniziale è riportato in tabella anche il numero di centri clinici censiti nel Libro Bianco dell'Oncologia Italiana, AIOM, ed. 2006 (dati aggiornati all'anno 2004).

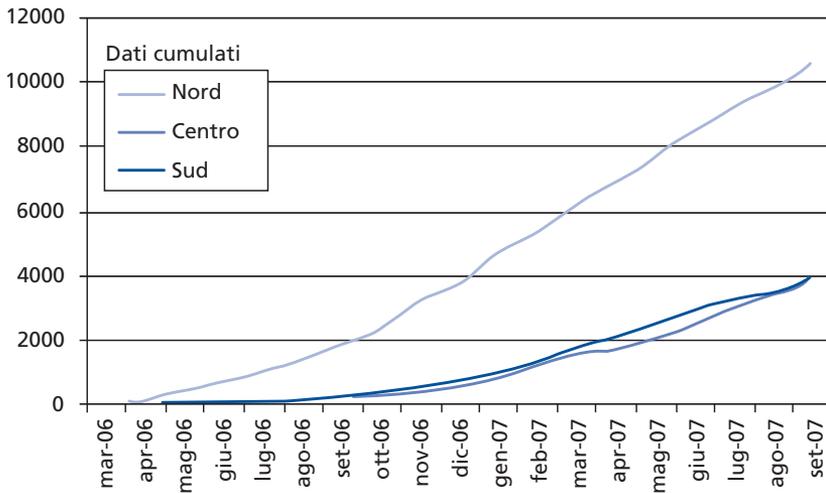
Si segnala che l'andamento delle registrazioni su base regionale è influenzato dal grado di precisione del singolo operatore e ulteriormente favorito dalle diverse politiche regionali in termini di procedure e vincoli di rimborsabilità per le singole specialità monitorate.

In particolare, la regione Lombardia ha adottato sin dall'inizio norme che hanno collegato l'accesso al rimborso alla segnalazione sul Registro AIFA e ciò ha comportato un'adesione pronta e sistematica dei centri regionali alla nuova procedura. Successivamente, anche le regioni Campania e Sicilia hanno adottato politiche analoghe che hanno confermato i buoni risultati ottenuti dai rispettivi centri.

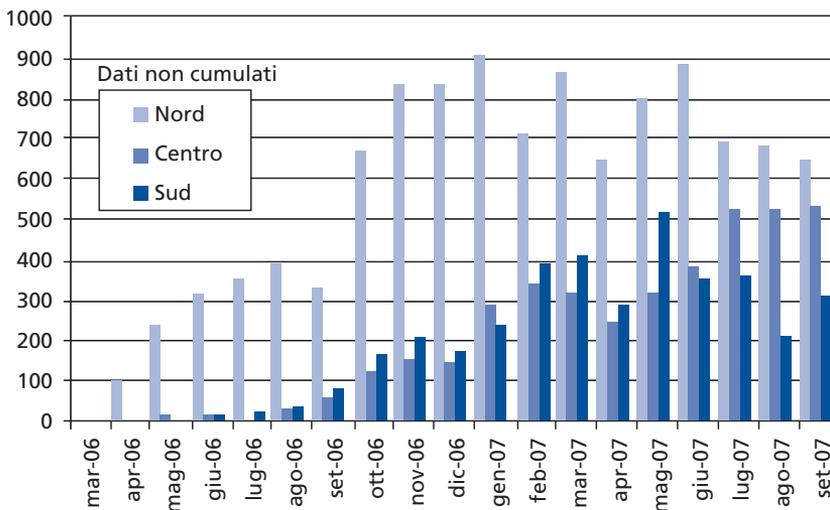
Regione	N. di centri clinici che hanno richiesto l'accesso al Registro	N. di centri clinici effettivamente operativi nel sistema, con almeno un paziente registrato	N. di centri clinici censiti nel Libro Bianco AIOM
Abruzzo	11	9	10
Basilicata	5	2	4
Calabria	13	9	13
Campania	40	33	38
Emilia-Romagna	32	26	32
Friuli-Venezia Giulia	15	14	11
Lazio	46	40	36
Liguria	15	14	12
Lombardia	82	74	68
Marche	16	14	16
Molise	4	3	3
Piemonte	39	31	31
Provincia autonoma di Bolzano	4	3	1
Provincia autonoma di Trento	6	6	6
Puglia	42	27	19
Sardegna	14	11	13
Sicilia	75	36	25
Toscana	32	30	19
Umbria	7	7	11
Valle d'Aosta	1	1	1
Veneto	28	22	17
Totale	527	412	

Il dettaglio delle strutture ospedaliere iscritte nel sistema e i totali dei pazienti registrati ed eleggibili al trattamento per singolo centro sono riportati in Appendice nella sezione "Pazienti eleggibili per struttura ospedaliera", p. 87.

Pazienti eleggibili per mese e area geografica



L'andamento delle registrazioni dei trattamenti all'avvio del Registro (27 marzo 2006) conferma la ricezione immediata del progetto da parte dell'area del Nord, in media (a cominciare proprio dalla regione Lombardia, come si è visto) e con una crescita continua e sostanzialmente costante nel tempo.



La macro area del Centro/Sud Italia ha recepito l'avvio del monitoraggio telematico con alcuni mesi di ritardo per poi attestarsi, negli ultimi mesi, su un andamento sostanzialmente costante e su livelli assoluti (soprattutto osservando i dati non cumulati nel secondo grafico) di sostanziale paragonabilità tra macro aree.

La tabella seguente riporta in dettaglio i valori assoluti mese per mese.

Mese	Nord			Centro			Sud		
	N. Pazienti eleggibili	%	N. Pazienti cumulati	N. Pazienti eleggibili	%	N. Pazienti cumulati	N. Pazienti eleggibili	%	N. Pazienti cumulati
03/2006	1	0.0	1	2	0.1	2			
04/2006	97	0.9	98				1	1	1
05/2006	236	2.3	334	9	0.2	11	0.3	2	3
06/2006	316	3.0	650	11	0.3	22	0.6	11	14
07/2006	349	3.3	999	1	0.0	23	0.6	18	32
08/2006	381	3.6	1380	29	0.8	52	1.4	39	71
09/2006	328	3.1	1708	56	1.5	108	2.9	73	144
10/2006	657	6.3	2365	123	3.3	231	6.1	159	303
11/2006	830	7.9	3195	151	4.0	382	10.1	210	513
12/2006	488	4.7	3683	139	3.7	521	13.8	171	684
01/2007	897	8.6	4580	282	7.5	803	21.3	232	916
02/2007	709	6.8	5289	336	8.9	1139	30.2	382	1298
03/2007	854	8.2	6143	316	8.4	1455	38.6	403	1701
04/2007	642	6.1	6785	242	6.4	1697	45.0	283	1984
05/2007	785	7.5	7570	315	8.3	2012	53.3	510	2494
06/2007	879	8.4	8449	380	10.1	2392	63.4	348	2842
07/2007	687	6.6	9136	518	13.7	2910	77.1	357	3199
08/2007	676	6.5	9812	340	9.0	3250	86.1	210	3409
09/2007	643	6.2	10455	524	13.9	3774	100.0	302	3711

Pazienti in trattamento per farmaco

La tabella riporta la differenziazione per farmaco dei pazienti risultati eleggibili al trattamento con i vari farmaci del RFOM. La data riportata accanto alla specialità medicinale è la data di avvio del monitoraggio telematico attraverso il Registro.

La tabella riporta la distribuzione dei pazienti e dei trattamenti e la percentuale di trattamenti certificati dai centri come “terminati”, ovvero con comunicazione della scheda di fine trattamento. In tutti questi casi si deve ritenere che siano state completate correttamente tutte le schede previste.

Si segnala il fatto che la percentuale di trattamenti terminati (27% circa) rispetto a quelli ancora aperti risente dei trattamenti ancora in corso o non ancora registrati come terminati alla data del 30 settembre 2007.

Farmaco (data di avvio del monitoraggio)	N. Pazienti eleggibili	N. Pazienti trattati	N. Pazienti con Fine trattamento paziente registrato	% Pazienti con Fine trattamento/Trattati
AVASTIN® (27/03/2006)	2047	1967	481	24.5
ELOXATIN® (27/03/2006)	2947	2818	1127	40.0
EMEND® (27/03/2006)	370	352	49	13.9
ERBITUX® (27/03/2006)	1795	1711	714	41.7
FASLODEX® (27/03/2006)	2928	2853	778	27.3
FOSCAN® (27/03/2006)	25	22	4	18.1
GLIADEL® (27/03/2006)	136	130	44	33.8
ZEVALIN® (27/03/2006)	198	184	51	27.7
KEPIVANCE® (02/08/2006)	28	27	5	18.5
TARCEVA® (02/08/2006)	3492	3338	1040	31.2
HERCEPTIN® (27/10/2006)	2255	2156	144	6.7
NEXAVAR® (21/12/2006)	694	662	128	19.3
SUTENT® (21/12/2006)	849	797	117	14.7
SPRYCEL® (04/06/2007)	176	172	5	2.9
Totale	17940	17189	4687	27.2

Somministrazioni richieste e dispensate per farmaco

La tabella riporta i dati relativi al rapporto tra le schede di richiesta farmaco, inserite dai clinici, e le schede di dispensazione, inserite dalle farmacie.

In linea teorica, a ogni richiesta di farmaco dovrebbe corrispondere una dispensazione registrata tramite apposita scheda sul Registro. Purtroppo, in molti casi, ciò si è verificato solo in parte, sia per particolari questioni logistiche relative ai singoli centri, sia per l'impossibilità tecnica per i servizi farmaceutici delle aziende sanitarie locali di provvedere alla compilazione delle schede nei casi di competenza. A questo proposito, dal 15 marzo 2007 l'AIFA ha pubblicato un'estensione tecnica del Registro per consentire anche a tali servizi farmaceutici territoriali lo svolgimento dei propri compiti istituzionali.

Farmaco	N. Pazienti trattati o in trattamento*	N. Richieste di somministrazione	N. Dispensazioni registrate in banca dati	% Dispensazioni/ Richieste	N. Confezioni dispensate
AVASTIN® (27/03/2006)	1967	12765	10724	84.0	30137
ELOXATIN® (27/03/2006)	2818	19566	17206	87.9	32116
EMEND® (27/03/2006)	352	839	653	77.8	1100
ERBITUX® (27/03/2006)	1711	18628	16031	86.1	87412
FASLODEX® (27/03/2006)	2853	14020	11709	83.5	15724
FOSCAN® (27/03/2006)	22	22	21	95.5	21
GLIADEL® (27/03/2006)	130	130	77	59.2	84
ZEVALIN® (27/03/2006)	184	185	143	77.3	150
KEPIVANCE® (02/08/2006)	27	28	21	75.0	61
TARCEVA® (02/08/2006)	3338	8786	6885	78.4	7638
HERCEPTIN® (27/10/2006)	2156	15825	13046	82.4	47961
NEXAVAR® (21/12/2006)	662	1809	1385	76.6	2075
SUTENT® (21/12/2006)	797	1760	1307	74.3	3625
SPRYCEL® (04/06/2007)	172	291	176	60.5	6245
Totale	17189	94654	79384	83.9	

* Pazienti per i quali è stata inserita almeno una richiesta di farmaco

Fine trattamento

La tabella riporta i dati generali riguardanti le cause di fine trattamento segnalate tra quelle previste nell'apposita scheda del Registro. I farmaci di supporto alla chemioterapia sono stati scorporati per una più chiara lettura e interpretazione dei dati presentati.

Farmaci oncologici	N. Pazienti in trattamento*	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)	Cause di fine trattamento				
			Fine del trattamento per decisione clinica	Progressione	Morte	Tossicità	Altro
AVASTIN® (27/03/2006)	1967	481 (24.5)	98	241	26	53	63
ELOXATIN® (27/03/2006)	2818	1127 (40.0)	683	44	5	299	96
ERBITUX® (27/03/2006)	1711	714 (41.7)	53	525	43	52	41
FASLODEX® (27/03/2006)	2853	778 (27.3)	4	654	66	16	38
FOSCAN® (27/03/2006)	22	4 (18.1)	0	2	2	0	0
GLIADEL® (27/03/2006)	130	44 (33.8)	27	3	4	0	10
ZEVALIN® (27/03/2006)	184	51 (27.7)	47	0	0	0	4
TARCEVA® (02/08/2006)	3338	1040 (31.2)	5	603	265	73	94
HERCEPTIN® (27/10/2006)	2156	144 (6.7)	79	14	0	38	13
NEXAVAR® (21/12/2006)	662	128 (19.3)	0	55	21	31	21
SUTENT® (21/12/2006)	797	117 (14.7)	0	41	28	23	25
SPRYCEL® (04/06/2007)	172	5 (2.9)	1	0	3	0	1

Farmaci di supporto alla terapia oncologica	N. Pazienti in trattamento*	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)	Cause di fine trattamento				
			Fine del trattamento per decisione clinica	Progressione	Morte	Tossicità	Altro
EMEND® (27/03/2006)	352	49 (13.9)	29	non appl.	1	0	19
KEPIVANCE® (02/08/2006)	27	5 (18.5)	4	non appl.	0	0	1

* Pazienti per i quali è stata inserita almeno una richiesta di farmaco

Schede farmaci

PREMESSA

Attraverso le schede farmaci riportate nelle pagine seguenti si intende illustrare i dati essenziali relativi alle caratteristiche basali dei pazienti iscritti nel Registro e alle principali tossicità riscontrate durante i trattamenti.

Per quanto riguarda la segnalazione delle eventuali tossicità riscontrate nei trattamenti, sulla base della metodologia usata negli studi clinici, è stato scelto di affiancare agli obblighi normativi in tema di farmacovigilanza la richiesta al medico di comunicare gli episodi di tossicità secondo i *Common Terminology Criteria for Adverse Events* del *National Cancer Institute*²¹, qui utilizzati per una maggiore condivisione e riproducibilità dei risultati stessi.

Si propone, quindi, un quadro generale relativo a ogni specialità medicinale comprensivo di un commento ai dati in maggiore evidenza, per quanto possibile a questo stadio di implementazione del sistema e con il grado attuale di completezza dei dati di base.

Non vanno dimenticati, infatti, alcuni elementi di contesto che spingono a una lettura sempre attenta delle tabelle per evitare di incorrere in interpretazioni sia eccessivamente semplicistiche, da un lato, che esageratamente articolate dall'altro.

Il periodo coperto dal presente Rapporto per singola specialità varia in funzione della specialità monitorata: a partire dal primo gruppo di farmaci avviati al monitoraggio (27 marzo 2006), i rimanenti sono entrati in monitoraggio in periodi via via sempre più recenti, riducendo progressivamente l'ampiezza dell'arco temporale coperto dalle schede.

La notevole differenziazione sia su base regionale che su base temporale delle registrazioni, come si è visto nelle sezioni precedenti, è notevolmente legata sia a fattori tecnico-logistici che alla mera scrupolosità degli operatori, e, per questi motivi, alcune tipologie di dato, come le chiusure dei trattamenti, o le segnalazioni di tossicità, per esempio, devono essere interpretati necessariamente come andamenti approssimati piuttosto che istantanee fedeli dei flussi reali delle schede.

Non è meno importante tenere in debita considerazione una differenza sostanziale nell'approccio alle schede da parte degli operatori in funzione dell'applicazione o meno ai farmaci del principio del Risk Sharing; differenza che fa registrare una maggiore precisione e puntualità nella comunicazione dei dati dei farmaci soggetti a condivisione del rischio, ulteriormente accentuata dal riscontro in termini economici che può comportare tale assoggettazione.

È quindi sufficientemente chiaro che le schede dei farmaci inseriti nel RFOM si caratterizzano principalmente per una evidente eterogeneità dei risultati prodotti nel

²¹ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute, versione 3.0 del 12 dicembre 2003 (<http://ctep.info.nih.gov>).

periodo preso in esame; purtuttavia, la novità introdotta con il Registro nell'ambito della pratica clinica, sia in termini di controllo che di guida all'appropriatezza prescrittiva, non ha mai mancato di farsi riscontrare.

Il passo successivo, dopo alcune necessarie messe a punto individuate dall'analisi degli stessi dati di registrazione, e già evidenziate nelle schede che seguono, potrà essere, quindi, la costituzione di un efficace meccanismo di collegamento e confronto tra dati di prescrizione e dispensazione e dati di vendita, al momento allo stadio progettuale, quale coronamento di un modello innovativo di monitoraggio della spesa per i farmaci ad alto costo, frutto della collaborazione di tutti gli attori del sistema, autorità regolatoria, strutture sanitarie, aziende farmaceutiche.

AVASTIN®

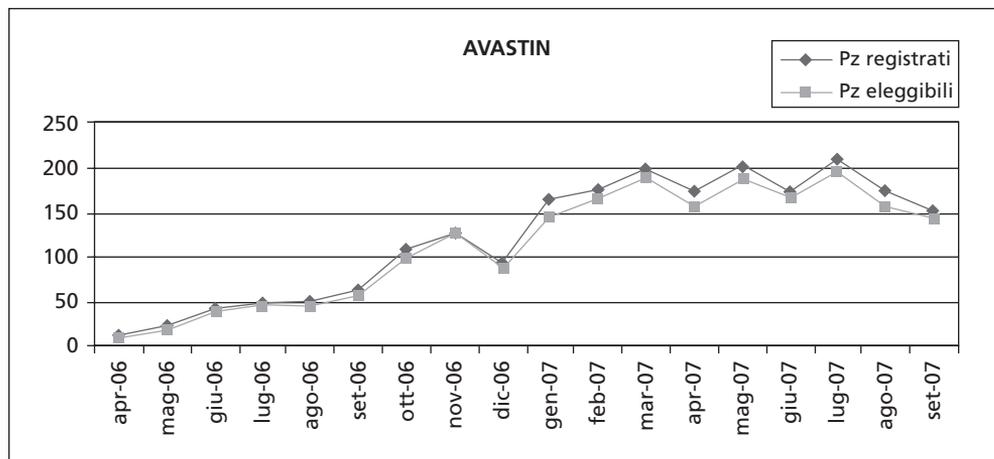
Quadro generale

La specialità medicinale Avastin® (bevacizumab), Roche Registration Ltd, è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 63, 26 settembre 2005, pubblicata sulla G.U. 236 del 10 ottobre 2005 (AIC: N. 036680015/E, N. 036680027/E) per l'indicazione terapeutica: *Avastin® in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico endovena o 5-fluorouracile/acido folinico/Irinotecan endovena è indicato per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma del colon e del retto metastatico.*

Tale indicazione terapeutica è stata ritenuta oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda cartacea di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up. Con la pubblicazione RFOM, la specialità medicinale è stata inserita nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio telematico, a partire dal 27 marzo 2006.

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
2047	1967	481 (24.5)

Dal 27 marzo 2006 al 30 settembre 2007 risultano trattati 1967 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatici non precedentemente trattati con chemioterapia per la malattia metastatica.



Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero assoluto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

Attualmente, 481 pazienti hanno una scheda di fine trattamento debitamente compilata. A questo proposito, deve essere ricordato che il numero di schede di fine trattamento dipende in notevole misura dal fatto che il trattamento è previsto fino a progressione anche in monoterapia (per cui molti pazienti devono essere considerati ancora in trattamento) e che in molti casi, evidentemente, il trattamento terminato non è stato ancora correttamente comunicato al RFOM.

Cause di fine trattamento				
Fine del trattamento per decisione clinica	Progressione	Morte	Tossicità	Altro
98	241	26	53	63

Rispetto allo studio registrativo (Hurwitz H et al. N Engl J Med. 2004 Jun 3;350(23):2335-42), l'età mediana dei pazienti è risultata essere lievemente più elevata (62 vs 59.5).

Nel 90% dei casi bevacizumab è stato somministrato insieme a 5-fluorouracile/acido folinico/Irinotecan, mentre nel restante 10% dei casi insieme a 5-fluorouracile/acido folinico.

Il numero dei siti di malattia metastatica (1 vs >1) risulta nettamente inferiore rispetto allo studio registrativo. Infatti, nello studio randomizzato di fase III con bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia secondo lo schema IFL, la percentuale di pazienti con metastasi in una singola sede era del 37%, mentre i pazienti che presentavano più di 1 sito di malattia erano il 63%.

Attualmente, per 620 pazienti, su un totale di 1967 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità. Le singole tossicità sono riportate nella tabella relativa.

Tra le altre tossicità segnalate, al di fuori della tabella delle tossicità attese (prevista in ogni scheda di richiesta farmaco), si sono evidenziati 6 casi di emorragia/perforazione gastrointestinale e 11 casi di trombo-embolia di grado severo (G3-G4).

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti trattati (pazienti eleggibili con almeno una richiesta farmaco): 1967

	N.	%
Sesso		
Maschi	1136	57.8
Femmine	831	42.2
Età mediana		
Anni	62	
Range interquartile	55/68	
Classe di età		
< 40	60	3.1
40 - 49	223	11.3
50 - 59	549	27.9
60 - 69	786	40.0
70 - 79	329	16.7
≥ 80	20	1.0
Diagnosi		
Carcinoma del colon	1328	67.5
Carcinoma del retto	408	20.7
Carcinoma del colon-retto	231	11.7
ECOG – Performance Status		
0	1411	71.7
1	468	23.8
2	71	3.6
3	10	0.5
4	7	0.4
Malattia metastatica		
Sì	1967	100.0
Sedi principali della malattia metastatica:		
Numero degli organi coinvolti		
1	1318	67.0
2	528	26.8
3	108	5.5
4	10	0.5
5	2	0.1
6	1	0.1
Totale	1967	100.0

Organi coinvolti		
Fegato	1319	
Polmoni	579	
Peritoneo	359	
Ossa	71	
Cute	12	
Altro	414	
Esame/parametro utilizzato per la stadiazione		
TAC	1534	78.0
PET	183	9.3
Ecografia	106	5.4
Altro	75	3.8
RMN	57	2.9
Esame clinico	10	0.5
Scintigrafia	2	0.1
Il farmaco è stato somministrato in associazione con:		
5-fluorouracile/acido folinico/Irinotecan endovena	1760	89.5
5-fluorouracile/acido folinico endovena	207	10.5

Tabella Tossicità per tipo e grado

Per 620 pazienti, su un totale di 1967 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità.

Per ogni paziente sono state considerate solo le tossicità di grado maggiore (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, v. 3.0) all'interno della singola categoria (Nausea, Vomito, ...).

	N. Pazienti	N. Episodi
Nausea	290	491
Grado 1	179	321
Grado 2	101	160
Grado 3	10	10
Vomito	162	244
Grado 1	95	156
Grado 2	54	75
Grado 3	12	12
Grado 4	1	1
Diarrea	292	457
Grado 1	156	293
Grado 2	98	123
Grado 3	33	36
Grado 4	5	5
Tossicità neurologica	58	80
Grado 1	42	62
Grado 2	11	13
Grado 3	4	4
Grado 4	1	1
Tossicità dermatologica	63	93
Grado 1	46	69
Grado 2	16	23
Grado 3	1	1
Anemia	68	123
Grado 1	44	86
Grado 2	19	32
Grado 3	3	3
Grado 4	2	2

Leucopenia	167	219
Grado 1	54	78
Grado 2	70	95
Grado 3	35	37
Grado 4	8	9
Piastrinopenia	32	39
Grado 1	26	33
Grado 2	4	4
Grado 3	1	1
Grado 4	1	1
Ipertensione	102	168
Grado 1	64	116
Grado 2	36	50
Grado 3	2	2
Altre tossicità segnalate di grado III e IV	51	63

ELOXATIN®

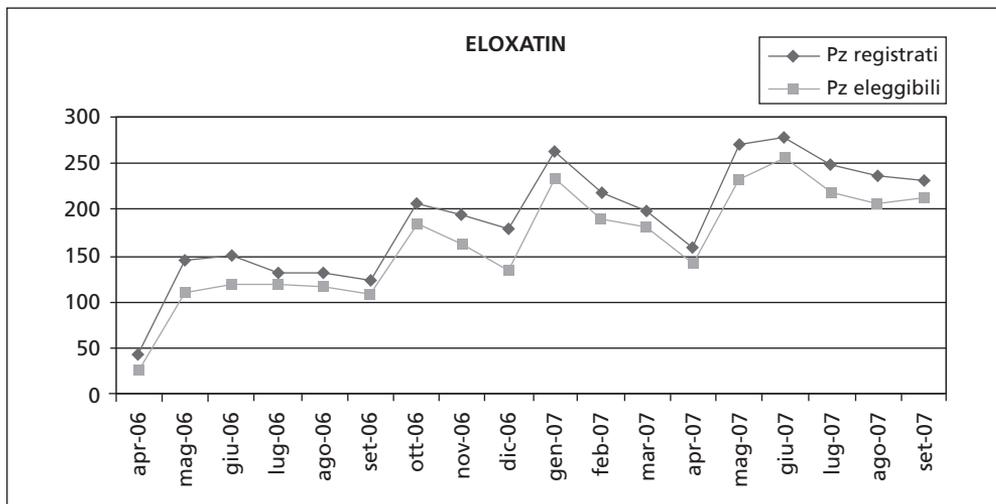
Quadro generale

La specialità medicinale Eloxatin® (oxaliplatino), Sanofi Synthelabo S.p.A., è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 89, 13 giugno 2005, pubblicata sulla G.U. 140 del 18 giugno 2005 (AIC: N. 034411013/M, N. 034411025/M – e N. 034411049/M dal 18 settembre 2006, determ. AIFA n. 282/2006) per le seguenti indicazioni terapeutiche: *trattamento adiuvante del tumore al colon stadio III (C di Duke) dopo completa resezione del tumore primario, in associazione a 5-fluorouracile e acido folinico; trattamento dei tumori coloretali metastatici.*

L'indicazione terapeutica relativa al trattamento adiuvante è stata ritenuta oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda cartacea di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up. Con la pubblicazione del RFOM, la specialità medicinale è stata inserita nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio telematico, *per i soli trattamenti in adiuvante*, a partire dal 27 marzo 2006.

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
2947	2818	1127 (40)

Dal 27 marzo 2006 al 30 settembre 2007 sono stati trattati 2818 pazienti affetti da carcinoma del colon stadio III (C di Duke) dopo completa resezione del tumore primario.



Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero assoluto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

Attualmente, 1127 pazienti hanno una scheda di fine trattamento debitamente compilata. A questo proposito, deve essere ricordato che il numero di schede di fine trattamento dipende in notevole misura dal fatto che, in molti casi, il trattamento terminato non è stato ancora correttamente comunicato al RFOM.

Cause di fine trattamento				
Fine del trattamento per decisione clinica	Progressione	Morte	Tossicità	Altro
683	44	5	299	96

Rispetto allo studio registrativo (Studio Mosaic: André T et al. N Engl J Med. 2004 Jun 3;350(23):2343-51), l'età mediana dei pazienti inseriti nel Registro è risultata essere più elevata (64 anni vs 61 anni, un paziente su 5 con un'età superiore ai 70 anni).

Attualmente, per 1732 pazienti, su un totale di 2818 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità. Le singole tossicità sono riportate nella tabella relativa.

Tra le altre tossicità segnalate, al di fuori della tabella delle tossicità attese (prevista in ogni scheda di richiesta farmaco), si sono evidenziati 15 casi di reazione di ipersensibilità al farmaco, 4 casi di ischemia miocardica e 131 casi di neutropenia (G3-G4).

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti trattati (pazienti eleggibili con almeno una richiesta farmaco): 2818

	N.	%
Sesso		
Maschi	1548	54.9
Femmine	1270	45.1
Età mediana		
Anni	64	
Range interquartile	57/69	
Classe di età		
< 40	83	2.9
40 - 49	212	7.5
50 - 59	723	25.7
60 - 69	1235	43.8
70 - 79	559	19.8
≥ 80	6	0.2

Diagnosi		
Carcinoma del colon	2818	100.0
Completa resezione del tumore primario		
Si	2818	100.0
ECOG - Performance Status		
0	2439	86.6
1	317	11.2
2	39	1.4
3	12	0.4
4	11	0.4
Malattia metastatica		
No	2818	100.0

Tabella Tossicità per tipo e grado

Per 1732 pazienti, su un totale di 2818 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità.

Per ogni paziente sono state considerate solo le tossicità di grado maggiore (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, v. 3.0) all'interno della singola categoria (Nausea, Vomito, ...).

	N. Pazienti	N. Episodi
Nausea	881	1873
Grado 1	572	1369
Grado 2	277	464
Grado 3	31	39
Grado 4	1	1
Vomito	359	555
Grado 1	228	373
Grado 2	112	159
Grado 3	16	20
Grado 4	3	3
Diarrea	619	986
Grado 1	384	680
Grado 2	189	254
Grado 3	44	50
Grado 4	2	2
Tossicità neurologica	1058	2775
Grado 1	692	2136
Grado 2	319	583
Grado 3	46	55
Grado 4	1	1
Tossicità dermatologica	183	231
Grado 1	127	169
Grado 2	41	46
Grado 3	15	16

Anemia	260	483
Grado 1	198	399
Grado 2	53	75
Grado 3	7	7
Grado 4	2	2
Leucopenia	641	926
Grado 1	258	415
Grado 2	259	375
Grado 3	95	106
Grado 4	28	29
Grado 5	1	1
Piastrinopenia	499	929
Grado 1	365	713
Grado 2	120	198
Grado 3	10	14
Grado 4	4	4
Altre tossicità segnalate di grado III e IV	150	220

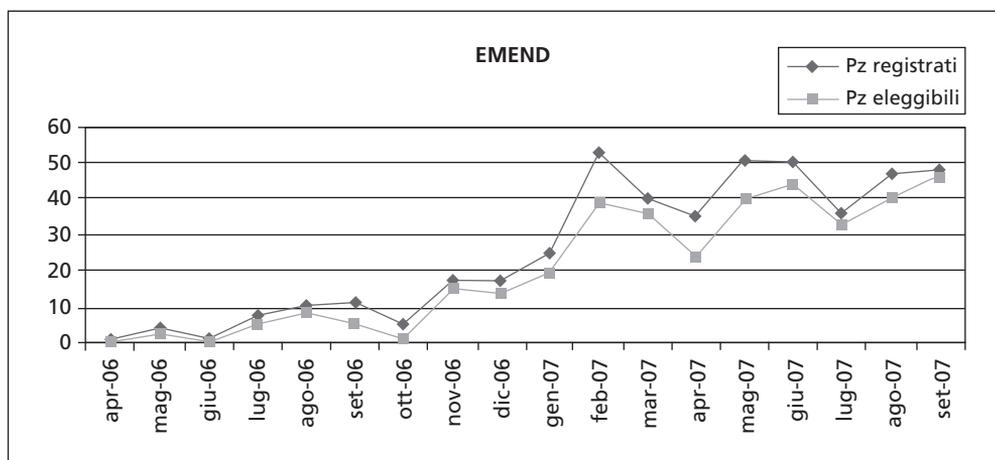
EMEND®

Quadro generale

La specialità medicinale Emend® (aprepitant), Merck Sharp & Dohme Ltd, è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 38, 13 giugno 2005, pubblicata sulla G.U. 140 del 18 giugno 2005 (AIC: N. 036167068/E) per l'indicazione terapeutica: *prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi associati alla chemioterapia altamente emetica in ambito oncologico a base di cisplatino (CINV). Emend® viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione.*

Tale indicazione terapeutica è stata ritenuta oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda cartacea di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up. Con la pubblicazione del RFOM, la specialità medicinale è stata inserita nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio telematico, a partire dal 27 marzo 2006.

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
370	352	49 (13.9)



Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero assoluto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

Attualmente, 49 pazienti hanno una scheda di fine trattamento debitamente compilata. A questo proposito, deve essere ricordato che il numero di schede di fine trattamento dipende in notevole misura dal fatto che, in molti casi, il trattamento terminato non è stato ancora correttamente comunicato al RFOM.

Cause di fine trattamento della terapia di supporto collegata alla chemioterapia				
Fine del trattamento per decisione clinica	Progressione	Morte	Tossicità	Altro
29	n.a.	1	0	19

A causa della scarsità dei dati relativi ai pazienti con fine trattamento, allo stato attuale è impossibile poter estrapolare qualsiasi dato per valutare le caratteristiche dei pazienti e la tossicità in un contesto più generale.

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti trattati (pazienti eleggibili con almeno una richiesta farmaco): 352

	N.	%
Sesso		
Maschi	225	63.9
Femmine	127	36.1
Età mediana		
Anni	60	
Range interquartile	52/66	
Classe di età		
< 40	17	4.8
40 - 49	50	14.2
50 - 59	112	31.8
60 - 69	128	36.4
70 - 79	44	12.5
≥ 80	1	0.3
Diagnosi		
Tumore del polmone	148	42.0
Altro	130	36.9
Tumore del tratto gastrointestinale	31	8.8
Tumore della vescica	29	8.2
Tumore dell'ovaio	10	2.8
Seminoma	4	1.1

Paziente in trattamento con chemioterapico emetizzante		
Sì	352	100.0
ECOG – Performance Status		
0	198	56.3
1	127	36.1
2	18	5.1
3	3	0.9
4	6	1.7
Paziente in trattamento con Cisplatino ≥ 70 mg/m²		
Sì	348	98.9
No (singoli casi con valutazione di eleggibilità AIFA)	4	1.1
Altri farmaci antitumorali in associazione		
Sì	319	90.6
No	33	9.4

ERBITUX®

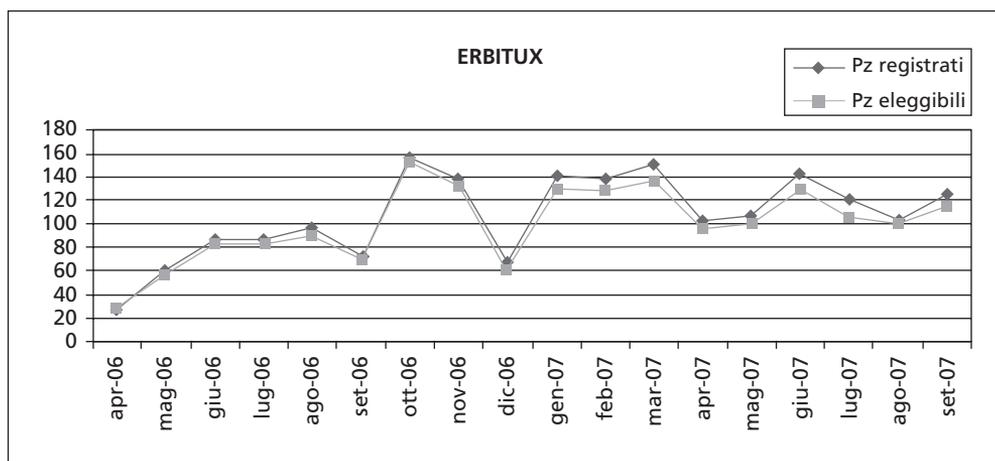
Quadro generale

La specialità medicinale Erbitux® (cetuximab), Merck KGaA, è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 36, 13 giugno 2005, pubblicata sulla G.U. 140 del 18 giugno 2005 (AIC: N. 036584011/E) per l'indicazione terapeutica: *Erbitux® in combinazione con irinotecan è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esprime il recettore per l'epidermal growth factor (EGFR) dopo fallimento di terapia citotossica contenente irinotecan.*

Tale indicazione terapeutica è stata ritenuta oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda cartacea di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up. Con la pubblicazione del RFOM, la specialità medicinale è stata inserita nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio telematico, a partire dal 27 marzo 2006.

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
1795	1711	714 (41.7)

Dal 27 marzo 2006 al 30 settembre 2007 sono stati trattati 1711 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatici.



Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero assoluto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

Attualmente 714 pazienti hanno una scheda di fine trattamento debitamente compilata. A questo proposito, deve essere ricordato che il numero di schede di fine trattamento dipende in notevole misura dal fatto che, in molti casi, il trattamento terminato non è stato ancora correttamente comunicato al RFOM.

Cause di fine trattamento				
Fine del trattamento per decisione clinica	Progressione	Morte	Tossicità	Altro
53	525	43	52	41

Rispetto allo studio registrativo (Studio BOND: Cunningham D et al. N Engl J Med 2004;351:337-45.), l'età mediana dei pazienti è risultata essere 5 anni più elevata, con un paziente su 4 di età uguale o superiore ai 70 anni.

La quasi totalità dei pazienti (95%) al momento della richiesta del farmaco aveva un Performance Status compreso tra 0 e 1, mentre nello studio BOND erano l'88%.

Attualmente, per 1099 pazienti, su un totale di 1711 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità. Le singole tossicità sono riportate nella tabella relativa.

Tra le altre tossicità segnalate, al di fuori della tabella delle tossicità attese (prevista in ogni scheda di richiesta farmaco), si sono evidenziati 4 casi di ipersensibilità al trattamento e 5 di trombo-embolia.

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti trattati (pazienti eleggibili con almeno una richiesta farmaco): 1711

	N.	%
Sesso		
Maschi	1027	60.0
Femmine	684	40.0
Età mediana		
Anni	64	
Range interquartile	58/70	
Classe di età		
< 40	39	2.3
40 - 49	125	7.3
50 - 59	415	24.3
60 - 69	703	41.1
70 - 79	409	23.9
≥ 80	20	1.2
Diagnosi		
Carcinoma del colon	1135	66.3
Carcinoma del retto	342	20.0
Carcinoma del colon-retto	234	13.7
ECOG – Performance Status		
0	1097	64.1
1	517	30.2
2	74	4.3
3	10	0.6
4	13	0.8
Progressione dopo trattamento chemioterapico con Irinotecan		
Sì	1711	100.0
Totale pazienti con EGFR positivo	1711	100.0
EGFR sul tumore primitivo		
Espresso	1471	86.0
No	168	9.8
Non noto	72	4.2
EGFR su una metastasi		
Espresso	699	40.9
No	562	32.8
Non noto	450	26.3
Somministrato in associazione con Irinotecan		
Sì	1711	100.0
Malattia metastatica	1711	100.0
Sì		

Sedi principali della malattia metastatica:		
Numero degli organi coinvolti		
1	764	44.7
2	692	40.4
3	224	13.1
4	27	1.6
5	4	0.2
Totale	1711	100.0
Organi coinvolti		
Fegato	1238	
Polmoni	865	
Peritoneo	302	
Ossa	119	
Cute	18	
Altro	406	
Esame/parametro utilizzato per la stadiazione		
TAC	1379	80.6
PET	129	7.5
Ecografia	105	6.1
RMN	41	2.4
Altro	31	1.8
Esame clinico	24	1.4
Scintigrafia	2	0.1
Trattamenti precedenti:		
Neoadiuvante		
No	1621	94.7
Sì	90	5.3
Trattamenti precedenti:		
Adiuvante		
No	1022	59.7
Sì	689	40.3
Trattamenti precedenti:		
Trattamento per malattia metastatica		
Sì	1696	99.1
No	15	0.9
Numero di trattamenti precedenti per malattia metastatica		
I	1696	
II	1285	
III	293	

Tabella Tossicità per tipo e grado

Per 1711 pazienti, su un totale di 1795 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità.

Per ogni paziente sono state considerate solo le tossicità di grado maggiore (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, v. 3.0) all'interno della singola categoria (Nausea, Vomito, ...).

	N. Pazienti	N. Episodi
Nausea	371	752
Grado 1	243	528
Grado 2	119	213
Grado 3	9	11
Vomito	214	330
Grado 1	129	202
Grado 2	73	115
Grado 3	12	13
Diarrea	487	893
Grado 1	238	503
Grado 2	190	322
Grado 3	56	65
Grado 4	3	3
Tossicità neurologica	130	277
Grado 1	90	184
Grado 2	36	89
Grado 3	3	3
Grado 4	1	1
Tossicità dermatologica	970	3636
Grado 1	355	1533
Grado 2	493	1929
Grado 3	116	168
Grado 4	6	6

Anemia	144	359
Grado 1	97	284
Grado 2	38	66
Grado 3	9	9
Leucopenia	213	353
Grado 1	95	159
Grado 2	75	143
Grado 3	36	41
Grado 4	7	10
Piastrinopenia	52	80
Grado 1	41	69
Grado 2	10	10
Grado 3	1	1
Altre tossicità segnalate di grado III e IV	50	69

FASLODEX®

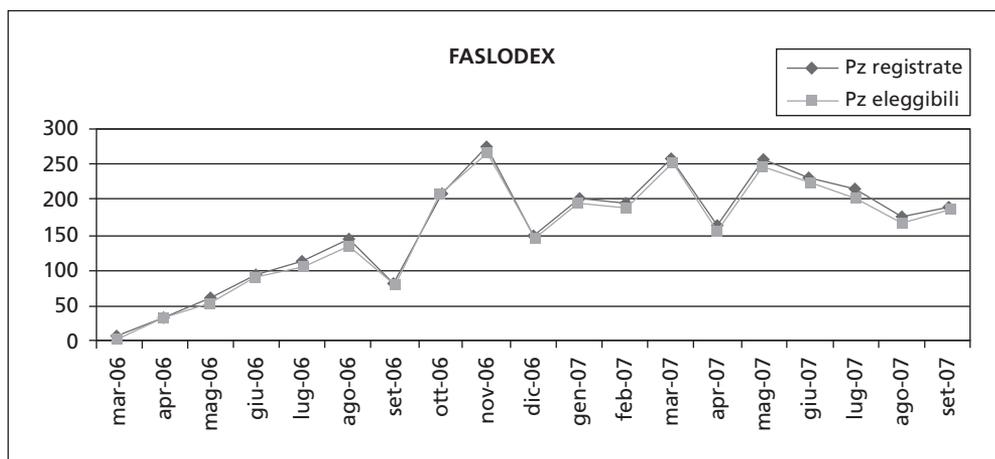
Quadro generale

La specialità medicinale Faslodex® (fulvestrant), AstraZeneca UK Ltd, è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 37, 13 giugno 2005, pubblicata sulla G.U. 140 del 18 giugno 2005 (AIC: N. 036387013/E) per l'indicazione terapeutica: *trattamento di donne in postmenopausa affette da carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori per gli estrogeni positivi in ricaduta di malattia durante o dopo terapia antiestrogenica adiuvante o progressione di malattia durante terapia con un antiestrogeno.*

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
2928	2853	778 (27.2)

Tale indicazione terapeutica è stata ritenuta oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda cartacea di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up. Con la pubblicazione del RFOM, la specialità medicinale è stata inserita nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio telematico, a partire dal 27 marzo 2006.

Dal 27 marzo 2006 al 30 settembre 2007 risultano trattati 2853 pazienti affetti da carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico. Sulla base delle indicazioni del Tavolo di consultazione sulla Terapia Oncologica dell'AIFA è stato ritenuto opportuno inserire nel RFOM anche pazienti di sesso maschile.



Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero assoluto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

Attualmente, 778 pazienti hanno una scheda di fine trattamento debitamente compilata. A questo proposito, deve essere ricordato che il numero di schede di fine trattamento dipende in notevole misura dal fatto che, in molti casi, il trattamento terminato non è stato ancora correttamente comunicato al RFOM.

Cause di fine trattamento				
Fine del trattamento per decisione clinica	Progressione	Morte	Tossicità	Altro
4	654	66	16	38

L'età mediana risulta essere maggiore (67 vs 63) rispetto ai due studi di riferimento: quello Europeo (Howell A et al. Journal of Clinical Oncology, 2002 Vol 20, No 16) e quello americano (Osborne CK. Journal of Clinical Oncology, 2002 Vol 20, No 16).

Il 50% dei pazienti presentava alla diagnosi un'unica sede di malattia. La percentuale di pazienti che presentava alla diagnosi una malattia ossea, come unica sede, o come una delle sedi multiple è stata molto più elevata rispetto ai due studi di riferimento (70% vs 52% e 44%).

Interessanti i dati sui precedenti trattamenti: nei pazienti sottoposti a monitoraggio, il 72% aveva effettuato un trattamento endocrino adiuvante, mentre nei due studi di riferimento lo aveva effettuato solo il 55% e il 59%.

Per 173 pazienti, su un totale di 2853 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità. Le singole tossicità sono riportate nella tabella relativa.

L'incidenza delle altre tossicità segnalate, al di fuori della tabella delle tossicità attese (prevista in ogni scheda di richiesta farmaco), è stata molto bassa; da segnalare solamente 2 casi di disturbi cognitivi.

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti trattati (pazienti eleggibili con almeno una richiesta farmaco): 2853

	N.	%
Sesso		
Maschi	2841	99.6
Femmine	12	0.4
Età mediana		
Anni	67	
Range interquartile	58/74	
Classe di età		
< 40	39	1.4
40 - 49	233	8.2
50 - 59	590	20.7
60 - 69	902	31.6
70 - 79	766	26.8
≥ 80	323	11.3
Diagnosi		
Carcinoma mammella metastatico	2768	97.0
Carcinoma mammella localmente avanzato	85	3.0
ECOG – Performance Status		
0	1428	50.1
1	1111	38.9
2	247	8.7
3	57	2.0
4	10	0.4
Stato menopausale		
Post	2853	100.0
Stato malattia		
Progressione	2571	90.1
Ricaduta	282	9.9
Se in ricaduta o in progressione, recettori ormonali:		
ER positivo (≥ 10)	2803	100.0
Solo ER positivo	554	
PgR positivo (≥ 10)	2363	100.0
Solo PgR positivo	50	
Malattia metastatica		
Sì	2817	98.7
No	36	1.3

Sedi principali della malattia metastatica:		
Numero degli organi coinvolti		
1	1410	50.1
2	1042	37.0
3	306	10.9
4	54	1.9
5	5	0.2
Totale	2817	100.0
Organi coinvolti		
Fegato	762	
Polmoni	746	
Peritoneo	40	
Ossa	1987	
Cute	331	
Altro	787	
Trattamenti ormonali precedenti		
Sì	2853	100.0
Trattamenti precedenti:		
Neoadiuvante		
No	2743	96.1
Sì	110	3.9
Trattamenti precedenti:		
Adiuvante		
Sì	2062	72.3
No	791	27.7
Trattamenti precedenti per la malattia metastatica:		
Sì	2596	91.0
No	257	9.0
Numero di trattamenti precedenti per malattia metastatica		
I	2596	100.0
II	1510	58.2
III	596	23.0

Tabella Tossicità per tipo e grado

Per 173 pazienti, su un totale di 2853 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità.

Per ogni paziente sono state considerate solo le tossicità di grado maggiore (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, v. 3.0) all'interno della singola categoria (Nausea, Vomito, ...).

	N. Pazienti	N. Episodi
Nausea	63	96
Grado 1	43	72
Grado 2	18	22
Grado 3	2	2
Vomito	19	22
Grado 1	12	13
Grado 2	6	8
Grado 3	1	1
Diarrea	19	23
Grado 1	18	22
Grado 2	1	1
Tossicità neurologica	24	28
Grado 1	22	26
Grado 2	1	1
Grado 3	1	1
Tossicità dermatologica	23	27
Grado 1	19	23
Grado 2	3	3
Grado 3	1	1

Anemia	7	8
Grado 1	6	7
Grado 3	1	1
Leucopenia	7	7
Grado 1	4	4
Grado 2	2	2
Grado 3	1	1
Piastrinopenia	8	9
Grado 1	7	8
Grado 2	1	1
Altre tossicità segnalate di grado III e IV	6	7

FOSCAN®

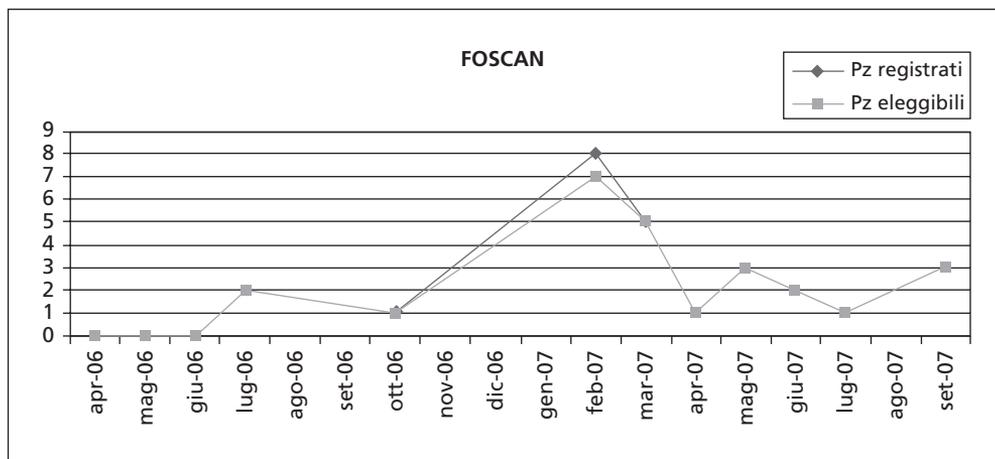
Quadro generale

La specialità medicinale Foscan® (temoporfin), Biolitec Pharma Ltd, è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 64, 26 settembre 2005, pubblicata sulla G.U. 236 del 10 ottobre 2005 (AIC: N. 036433023/E) per l'indicazione terapeutica: *Foscan® è indicato per il trattamento palliativo di pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo in fase avanzata che hanno fallito precedenti terapie e non sono adatti a un trattamento di radioterapia, chirurgia o chemioterapia sistemica.*

Tale indicazione terapeutica è stata ritenuta oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda cartacea di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up. Con la pubblicazione del RFOM, la specialità medicinale è stata inserita nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio telematico, a partire dal 27 marzo 2006.

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
25	22	4 (18.2)

Dal 27 marzo 2006 al 30 settembre 2007 risultano trattati 22 pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose della testa e del collo in fase avanzata.



Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero assoluto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

L'esiguità dei dati a disposizione non consente di effettuare valutazioni di sorta, né per le caratteristiche dei pazienti né per la tossicità.

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti eleggibili con almeno una richiesta di farmaco: 22

	N.	%
Sesso		
Maschi	16	72.7
Femmine	6	27.3
Età mediana		
Anni	65	
Range interquartile	55/82	
Classe di età		
< 40	1	4.5
40 - 49	1	4.5
50 - 59	6	27.3
60 - 69	4	18.2
70 - 79	3	13.6
≥ 80	7	31.8
Diagnosi		
Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (in fase avanzata)	22	100.0

ECOG – Performance Status		
0	2	9.1
1	7	31.8
2	7	31.8
3	5	22.7
4	1	4.5
Precedenti trattamenti falliti		
Sì	22	100.0
Possibile trattamento chirurgico		
No	22	100.0
Chemioterapia		
No	22	100.0
Radioterapia		
No	22	100.0

GLIADEL®

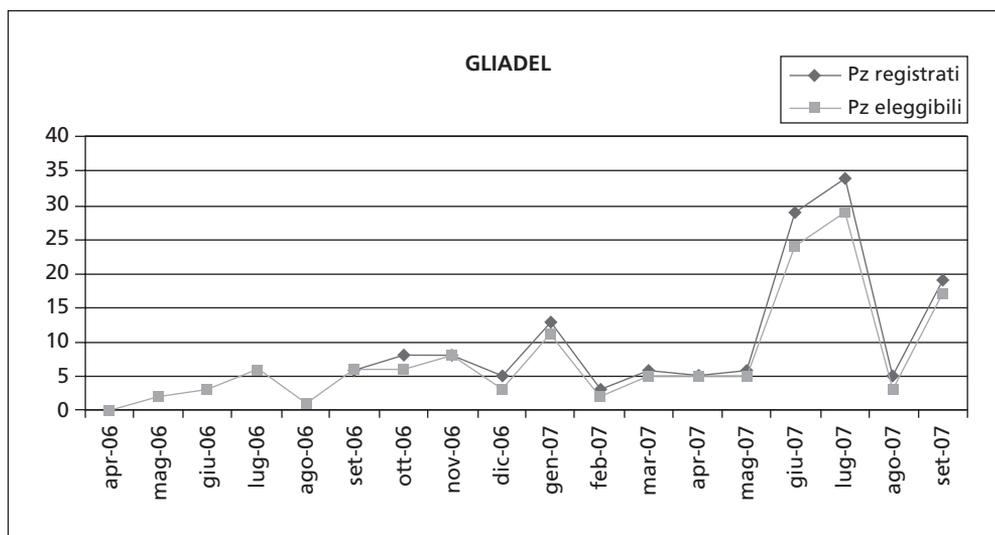
Quadro generale

La specialità medicinale Gliadel® (carmustin), Guilford Pharmaceuticals Ltd, è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 141, 14 ottobre 2005, pubblicata sulla G.U. 256 del 3 novembre 2005 (AIC: N. 034709016/M) per l'indicazione terapeutica: *Gliadel® impianto è indicato nei pazienti con recente diagnosi di glioma ad alto grado di malignità in aggiunta all'intervento chirurgico e alla radioterapia. Gliadel® impianto è indicato come aggiunta all'intervento chirurgico nei pazienti affetti da glioblastoma multiforme con recidive comprovate da esami istologici, per i quali è indicata la resezione chirurgica.*

Tale indicazione terapeutica è stata ritenuta oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda cartacea di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up. Con la pubblicazione del RFOM, la specialità medicinale è stata inserita nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio telematico, a partire dal 27 marzo 2006.

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
136	130	44 (33.8)

Dal 27 marzo 2006 al 30 settembre 2007 risultano trattati 130 pazienti con recente diagnosi di glioma ad alto grado di malignità oppure affetti da glioblastoma multiforme con recidive.



Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero assoluto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

L'esiguità dei dati a disposizione non consente di effettuare valutazioni di sorta, né per le caratteristiche dei pazienti né per la tossicità.

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti eleggibili con almeno una richiesta di farmaco: 130

	N.	%
Sesso		
Maschi	70	53.8
Femmine	60	46.2
Età mediana		
Anni	60	
Range interquartile	48/69	
Classe di età		
< 40	16	12.3
40 - 49	18	13.8
50 - 59	31	23.8
60 - 69	38	29.2
70 - 79	26	20.0
≥ 80	1	0.8
Diagnosi		
Glioblastoma multiforme	121	93.1
Astrocitoma anaplastico	7	5.4
Oligodendroglioma anaplastico	2	1.5
Fase di malattia		
Recente diagnosi	90	69.2
Recidiva operabile	40	30.8

ECOG – Performance Status		
0	34	26.2
1	35	26.9
2	33	25.4
3	13	10.0
4	15	11.5
Glioma ad alto grado di malignità		
Sì	130	100.0
Intervento chirurgico previsto		
Sì	130	100.0
Radioterapia		
Prevista	88	67.7
Effettuata	36	27.7
Non prevista	6	4.6

Tabella Tossicità per tipo e grado

Per 7 pazienti, su un totale di 130 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità.

Per ogni paziente sono state considerate solo le tossicità di grado maggiore (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, v.3.0) all'interno della singola categoria (Nausea, Vomito, ...).

	N. Pazienti	N. Episodi
Nausea	3	3
Grado 1	1	1
Grado 2	2	2
Vomito	3	3
Grado 1	1	1
Grado 2	2	2
Diarrea	0	0
Tossicità neurologica	2	2
Grado 1	1	1
Grado 2	1	1
Tossicità dermatologica	0	0
Anemia	0	0
Leucopenia	0	0
Piastrinopenia	0	0
Altre tossicità segnalate di grado III e IV	0	0

HERCEPTIN®

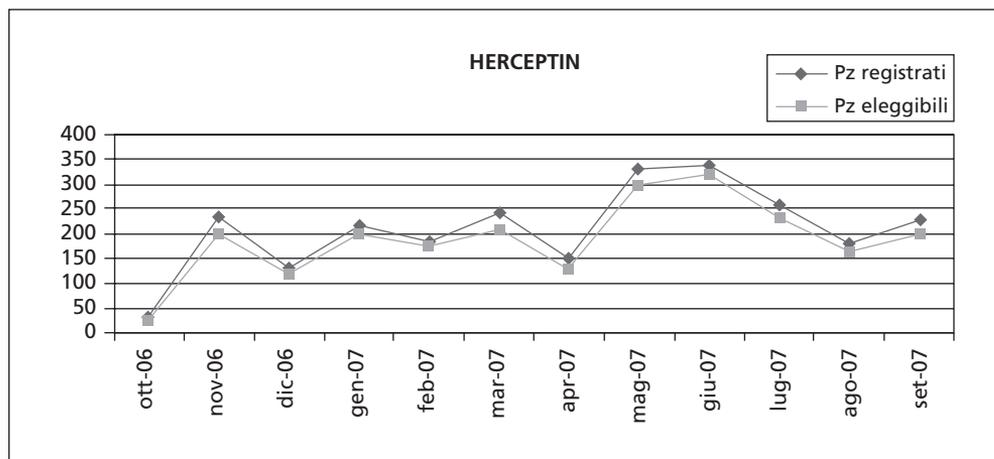
Quadro generale

La specialità medicinale Herceptin® (trastuzumab), Roche Registration Ltd, è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 100, 24 luglio 2006, pubblicata sulla G.U. 177 del 1 agosto 2006 (AIC: N.034949014/E) per l'indicazione terapeutica: trattamento in fase iniziale: *trattamento di pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER-2 positivo dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile); Herceptin® deve essere utilizzato soltanto in pazienti affette da tumore con iperespressione di HER-2 o con amplificazione del gene HER-2 come determinato mediante un test accurato e convalidato.*

Tale indicazione terapeutica è stata ritenuta oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda elettronica di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up, a partire dal 27 ottobre 2006²².

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
2255	2156	144 (6.7)

Dal 27 ottobre 2006 al 30 settembre 2007 risultano trattati 2156 pazienti affetti da carcinoma mammario in fase iniziale HER-2 positivo.



²² Il farmaco trastuzumab era stato sottoposto a monitoraggio delle prescrizioni per via telematica prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa e in Italia, attraverso l'inserimento nelle liste di farmaci non autorizzati e tuttavia rimborsabili dal SSN nelle more della Legge 648/96, già richiamata nel Quadro generale e istituzionale del presente Rapporto, nel paragrafo 'Il caso trastuzumab'.

Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero assoluto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

I pazienti con una scheda di fine trattamento debitamente compilata sono solo 144 su un totale di 2156 pazienti trattati. Probabilmente la presenza di un campione valutabile ancora ridotto è dovuta alla lunga durata del trattamento. Inoltre, i pazienti con una fine trattamento regolarmente registrata sono perlopiù pazienti che hanno interrotto per eventi più precoci (progressione o tossicità).

Cause di fine trattamento				
Fine del trattamento per decisione clinica	Progressione	Morte	Tossicità	Altro
79	14	0	38	13

Quasi il 30% delle pazienti registrate nel RFOM aveva un'età superiore ai 60 anni, mentre nei due studi pubblicati sul *New England Journal of Medicine* (Romond Eh et al. N Engl J Med 2005;353:1673-84; Piccart-Gebhart MJ et al. N Engl J Med 2005;353:1659-72), questo sottogruppo arrivava appena al 16-18%.

Rispetto ai due principali studi che hanno permesso la registrazione dell'Herceptin in adiuvante, i pazienti registrati nel RFOM sembrano avere una malattia meno avanzata. Infatti il 53% dei pazienti registrati in Italia aveva un tumore inferiore o uguale ai 2 cm (pT1) rispetto al 38-39% dei due studi sopra riportati. Anche le pazienti con linfonodi negativi, ove il confronto è stato possibile, erano più rappresentate nel registro italiano rispetto all'HERA-Trial (43,7% vs 32,1%). Il grading delle neoplasie è invece risultato essere molto simile.

Per 166 pazienti, su un totale di 2156 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità, pertanto, allo stato attuale risulta impossibile estrapolare qualsiasi dato per valutare la tossicità in un contesto più generale.

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti eleggibili con almeno una richiesta di farmaco: 2156

	N.	%
Sesso		
Femmine	2137	99.1
Maschi	19	0.9
Età mediana		
Anni	53	
Range interquartile	45/61	
Classe di età		
< 40	254	11.8
40 - 49	634	29.4
50 - 59	644	29.9
60 - 69	499	23.1
70 - 79	121	5.6
≥ 80	4	0.2
ECOG – Performance Status		
0	2044	94.8
1	112	5.2
Stato menopausale		
Post	1394	64.7
Pre	762	35.3
Peso medio	57	
Diagnosi di carcinoma della mammella infiltrante		
Istotipo		
Duttale	1950	90.4
Lobulare	112	5.2
Altro	80	3.7
Ignoto	14	0.6
Grado		
Alto	1402	65.0
Intermedio	623	28.9
Ignoto	99	4.6
Basso	32	1.5
Recettori ormonali		
ER		
Positivo	1252	58.1
Negativo	897	41.6
Ignoto	7	0.3

PgR		
Negativo	1114	51.7
Positivo	1027	47.6
Ignoto	15	0.7
HER-2		
Hercept Test		
3+	1772	82.2
2+	255	11.8
1+	4	0.2
Non eseguito	125	5.8
FISH/CISH		
Non eseguito	1538	71.3
Positivo	618	28.7
Intervento chirurgico		
Sì	2156	100.0
Chemioterapia neoadiuvante		
No	1882	87.3
Sì	274	12.7
Chemioterapia adiuvante		
Sì	1995	92.5
No	161	7.5
Radioterapia		
Sì	1214	56.3
No	942	43.7
Ormonoterapia		
Sì	1120	51.9
No	1036	48.1
Frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS)		
Modalità di valutazione della FEVS		
Ecocardiografia	2100	97.4
MUGA	56	2.6
Valore FEVS (mediana)	62	
Valore FEVS (Range interquartile)	60/66	

Distribuzione dei pazienti in base alla classificazione TNM

pT	pN															Totale		
	pN0	pN0 (i-)	pN0 (i+)	pN0 (mol-)	pN0 (mol+)	pN1mi	pN1	pN1a	pN1b	pN1c	pN2	pN2a	pN2b	pN3	pN3a		pN3b	
T0	14						1	2								1		18
T1	70	2	2			3	49	9	5	1	15	1		4	3			164
T1a	21	2	1			4	4	9				2			3			46
T1b	63	4	2	1		7	29	12	3	1	7	5		2	3			139
T1c	389	15	10		2	23	106	102	6	4	41	39	1	10	15	1		764
T1mic	22					1	1	5	2	1	2	1	1		1			37
T2	268	12	5			21	141	109	11	6	60	70	5	43	48	5		804
T3	21		1			2	16	9		2	7	12	1	13	12			96
T4	9		1				10	1			11	3	1	11	4			51
T4a	1						1		1		3	1						7
T4b	3	1			1		3	2			6	1		4	2			23
T4c	1						2				1	1	2					7
Totale	882	36	22	1	3	61	363	260	28	15	153	136	11	87	92	6		2156

Legenda

Stadio I <ul style="list-style-type: none"> T1*, N0, M0 	Stadio IIB <ul style="list-style-type: none"> T2, N1, M0 T3, N0, M0 	Stadio IIIB <ul style="list-style-type: none"> T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
Stadio IIA <ul style="list-style-type: none"> T0, N1, M0 T1*, N1, M0 T2, N0, M0 	Stadio IIIA <ul style="list-style-type: none"> T0, N2, M0 T1*, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0 	Stadio IIIC <ul style="list-style-type: none"> Qualsiasi T, N3, M0

* T1 include i T1mic

Tabella Tossicità per tipo e grado

Per 166 pazienti, su un totale di 2156 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità

Per ogni paziente sono state considerate solo le tossicità di grado maggiore (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, v.3.0) all'interno della singola categoria (Nausea, Vomito, ...).

	N. Pazienti	N. Episodi
Ipertensione	14	15
Grado 1	8	9
Grado 2	6	6
Ischemia cardiaca / infarto	3	3
Grado 1	2	2
Grado 2	1	1
Disfunzione sistolica ventricolo sinistro	37	42
Grado 1	18	23
Grado 2	15	15
Grado 3	4	4

Difetto di conduzione / blocco atrioventricolare	0	0
Aritmia sopraventricolare e nodale	2	2
Grado 1	1	1
Grado 2	1	1
Aritmia ventricolare	1	1
Grado 1	1	1
Altre tossicità segnalate di grado III e IV	10	12

KEPIVANCE®

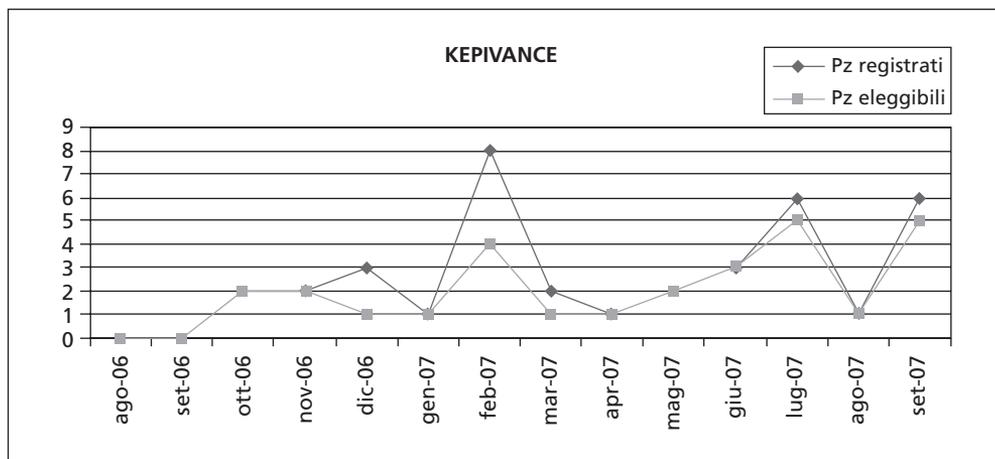
Quadro generale

La specialità medicinale Kepivance® (palifermin), Amgen Europe B.V., è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 95, 30 giugno 2006, pubblicata sulla G.U. 164 del 17 luglio 2006 (AIC: N. 036927010/E) per l'indicazione terapeutica: *Kepivance® è indicato per ridurre l'incidenza, la durata e la gravità della mucosità orale in pazienti con neoplasie ematologiche che ricevono una terapia mieloablattiva associata a un'alta incidenza di mucosite grave e richiedente supporto di cellule staminali ematopoietiche autologhe.*

Tale indicazione terapeutica è stata ritenuta oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda elettronica di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up, a partire dal 2 agosto 2006.

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
28	27	5 (18.5)

Dal 2 agosto 2006 al 30 settembre 2007 risultano trattati 27 pazienti affetti da neoplasia ematologica.



Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero assoluto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

L'esiguità dei dati a disposizione non consente di effettuare valutazioni di sorta, né per le caratteristiche dei pazienti né per la tossicità.

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti eleggibili con almeno una richiesta di farmaco: 27

	N.	%
Sesso		
Maschi	19	70.4
Femmine	8	29.6
Età mediana		
Anni	51	
Range interquartile	32/60	
Classe di età		
< 40	9	33.3
40 - 49	4	14.8
50 - 59	7	25.9
60 - 69	7	25.9
Paziente affetto da neoplasia ematologica		
Sì	27	100.0
Diagnosi		
Mieloma multiplo	10	37.0
Linfoma non Hodgkin	6	22.2
Morbo di Hodgkin	6	22.2
Leucemia	5	18.5

Paziente in trattamento mieloablattivo con reinfusione di cellule staminali ematopoietiche		
Sì	27	100.0
Peso medio	77	
ECOG – Performance Status		
0	19	70.4
1	6	22.2
2	1	3.7
3	1	3.7
Chemioterapia somministrata		
Vinorelbina	12	44.4
Cisplatino	9	25.9
Cisplatino Gemcitabina	5	18.5
Gemcitabina	3	11.1

NEXAVAR®

Quadro generale

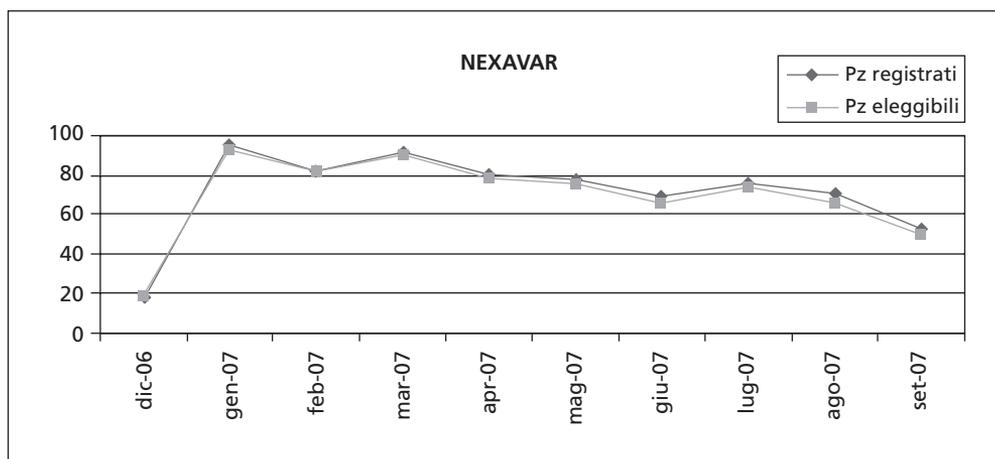
La specialità medicinale Nexavar® (sorafenib), Bayer Healthcare AG, è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 106, 9 novembre 2006, pubblicata sulla G.U. 272 del 22 novembre 2006 (AIC: N.037154010/E) per l'indicazione terapeutica: *pazienti con carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato (stadio IV) dopo fallimento terapeutico a una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia.*

Tale indicazione terapeutica è stata ritenuta oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda elettronica di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up, a partire dal 21 dicembre 2006.

A questo farmaco è stato applicato il meccanismo di condivisione del rischio (Risk Sharing); si segnala, tuttavia, che la procedura relativa di richiesta rimborsi non è stata ancora attivata.

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
694	662	128 (19.3)

Dal 21 dicembre 2006 al 30 settembre 2007 risultano trattati 662 pazienti affetti da carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato.



Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero asso-

luto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

Attualmente, 128 pazienti hanno una scheda di fine trattamento debitamente compilata. A questo proposito, deve essere ricordato che il numero di schede di fine trattamento dipende in notevole misura dal fatto che, in molti casi, il trattamento terminato non è stato ancora correttamente comunicato al RFOM.

Cause di fine trattamento				
Fine del trattamento per decisione clinica	Progressione	Morte	Tossicità	Altro
0	55	21	31	21

Tra i pazienti inseriti nel Registro, una percentuale superiore al 15% aveva un Performance Status maggiore o uguale a 2, contro il solo 2% dello studio registrativo (Escudier B. N Engl J Med 2007;356:125-34). Il 70% dei pazienti afferenti alla registrazione AIFA, aveva un numero di siti di malattia metastatica minore o uguale a 2, mentre nello studio registrativo i pazienti con queste caratteristiche erano solo il 43%. Da notare che più del 20% dei pazienti non ha ricevuto citochine nei trattamenti precedenti.

I pazienti registrati nel registro AIFA sono risultati essere nettamente più anziani, con una età mediana di 67 anni vs 58 anni dei pazienti inseriti nello studio che ha permesso l'approvazione del farmaco.

Per 262 pazienti, su un totale di 662 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità. Le singole tossicità sono riportate nella tabella relativa.

Tra le altre tossicità segnalate, al di fuori della tabella delle tossicità attese (prevista in ogni scheda di richiesta farmaco), si sono evidenziati 2 casi di emorragia importante che hanno richiesto un trattamento specifico.

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti eleggibili con almeno una richiesta di farmaco: 662

	N.	%
Sesso		
Maschi	497	75.1
Femmine	165	24.9
Età mediana		
Anni	67	
Range interquartile	59/73	
Classe di età		
< 40	9	1.4
40 - 49	54	8.2
50 - 59	121	18.3
60 - 69	238	36.0
70 - 79	218	32.9
≥ 80	22	3.3
Diagnosi		
Carcinoma renale (RCC)	662	100.0
Istologia		
Con prevalenza di cellule chiare	584	88.2
Non a cellule chiare	78	11.8
Malattia metastatica		
Sì	662	100.0
Sedi principali della malattia metastatica:		
Numero degli organi coinvolti		
1	223	33.7
2	247	37.3
3	125	18.9
4	53	8.0
5	14	2.1
Totale	662	100.0
Organi coinvolti		
Fegato	145	
Polmoni	449	
Rene	83	
Ossa	219	
Linfonodi	238	
Encefalo	63	
Altro	177	

ECOG - Performance Status		
0	313	47.3
1	247	37.3
2	84	12.7
3	14	2.1
4	4	0.6
Stadio		
IV	662	100.0
Precedente trattamento con citochine		
Sì	524	79.2
No	138	20.8
Se sì:		
Interferone alfa	303	57.8
Interleuchina-2	221	42.2
Motivo del fallimento del precedente trattamento con citochine		
Progressione della malattia	443	84.5
Intolleranza	80	15.3
Altro	1	0.2
Motivo della non somministrazione di interferone e interleuchina		
Trattamento non idoneo	138	100.0
Altri trattamenti eventualmente eseguiti		
No	377	56.9
Sì	285	43.1

Tabella Tossicità per tipo e grado

Per 262 pazienti, su un totale di 662 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità.

Per ogni paziente sono state considerate solo le tossicità di grado maggiore (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, v.3.0) all'interno della singola categoria (Nausea, Vomito, ...).

	N. Pazienti	N. Episodi
Nausea	60	75
Grado 1	46	61
Grado 2	10	10
Grado 3	4	4
Vomito	28	30
Grado 1	17	19
Grado 2	10	10
Grado 3	1	1
Diarrea	87	123
Grado 1	51	79
Grado 2	28	36
Grado 3	7	7
Grado 4	1	1
Anemia	25	36
Grado 1	18	29
Grado 2	7	7
Ipertensione	63	86
Grado 1	39	56
Grado 2	18	23
Grado 3	5	6
Grado 5	1	1
Tosse	0	0
Edema regione testa/collo	24	27
Grado 1	19	22
Grado 2	5	5
Dolore perineale	22	22
Grado 1	15	15
Grado 2	5	5
Grado 3	2	2
Secchezza cutanea	98	124
Grado 1	54	77
Grado 2	38	41
Grado 3	6	6
Alopecia	59	90
Grado 1	47	72
Grado 2	12	18

Rash / desquamazione cutanea	138	188
Grado 1	77	116
Grado 2	49	59
Grado 3	10	11
Grado 4	2	2
Sindrome mano-piede	160	211
Grado 1	59	87
Grado 2	69	91
Grado 3	32	33
Fatigue	136	180
Grado 1	80	111
Grado 2	46	59
Grado 3	8	8
Grado 4	2	2
Anoressia	59	68
Grado 1	43	52
Grado 2	11	11
Grado 3	5	5
Stipsi	26	30
Grado 1	19	23
Grado 2	6	6
Grado 3	1	1
Dispepsia	25	29
Grado 1	23	27
Grado 2	1	1
Grado 3	1	1
Dispnea	17	19
Grado 1	9	10
Grado 2	8	9
Mucosite / Stomatite	71	94
Grado 1	48	65
Grado 2	20	26
Grado 3	3	3
Versamento pleurico (non maligno)	0	0
Altre tossicità segnalate di grado III e IV	11	11

SPRYCEL®

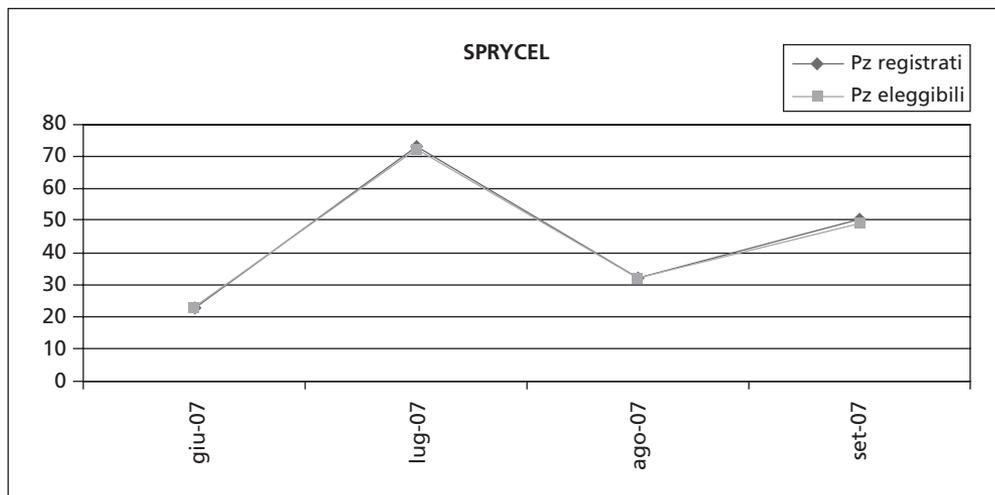
Quadro generale

La specialità medicinale Sprycel® (dasatinib), Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 151, 16 maggio 2007, pubblicata sulla G.U. 120 del 25 maggio 2007 (AIC: N. 037400013/E, N. 037400025/E, N. 037400037/E, N. 037400049/E, N. 037400052/E, N. 037400064/E) per le seguenti indicazioni terapeutiche: *trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza a una precedente terapia comprendente imatinib mesilato; trattamento di adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) e LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza a una precedente terapia.*

Tali indicazioni terapeutiche sono state ritenute oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda elettronica di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up, a partire dal 4 giugno 2007.

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
176	172	5 (2.9)

Dal 4 giugno 2007 al 30 settembre 2007 risultano trattati 172 pazienti affetti da leucemia LLA (Ph+) e LMC.



Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero asso-

luto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

L'esiguità dei dati a disposizione e la brevità del periodo considerato fanno ritenere prematura qualsiasi valutazione inerente la tossicità.

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti eleggibili con almeno una richiesta di farmaco: 172

	N.	%
Sesso		
Maschi	95	55.2
Femmine	77	44.8
Età mediana		
Anni	61	
Range interquartile	51/71	
Classe di età		
< 40	21	12.2
40 - 49	18	10.5
50 - 59	38	22.1
60 - 69	48	27.9
70 - 79	40	23.3
≥ 80	7	4.1
Pazienti precedentemente trattati con Sprycel		
No	133	77.3
Sì	39	22.7
Diagnosi		
Leucemia mieloide cronica	147	85.5
Fase cronica	97	
Fase accelerata	29	
Fase blastica	21	
Leucemia linfoblastica acuta (Ph+)	18	10.5
Leucemia mieloide cronica in fase blastica linfoide	7	4.1

Precedente terapia con Imatinib		
Sì	172	100.0
Altre precedenti terapie		
Sì	122	70.9
No	50	29.1
Motivo del fallimento delle precedenti terapie (compreso Imatinib)		
Resistenza	142	82.6
Intolleranza	30	17.4
ECOG – Performance Status		
0	98	57.0
1	54	31.4
2	16	9.3
3	3	1.7
4	1	0.6
Esame / parametro utilizzato per la stadiazione		
Emocromo	172	100.0

Tabella Tossicità per tipo e grado

Per 31 pazienti, su un totale di 172 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità.

Per ogni paziente sono state considerate solo le tossicità di grado maggiore (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, v.3.0) all'interno della singola categoria (Nausea, Vomiting, ...).

	N. Pazienti	N. Episodi
Nausea	5	5
Grado 1	4	4
Grado 3	1	1
Vomito	1	1
Grado 1	1	1
Diarrea	3	3
Grado 1	1	1
Grado 2	1	1
Grado 3	1	1
Tossicità dermatologica	1	1
Grado 1	1	1
Anemia	16	16
Grado 1	5	5
Grado 2	6	6
Grado 3	5	5
Leucopenia	11	11
Grado 1	2	2
Grado 2	4	4
Grado 3	2	2
Grado 4	3	3

Piastrinopenia	13	13
Grado 1	1	1
Grado 2	3	3
Grado 3	5	5
Grado 4	4	4
Versamento pleurico (non maligno)	6	6
Grado 1	1	1
Grado 2	4	4
Grado 3	1	1
Altre tossicità segnalate di grado III e IV	4	4

SUTENT®

Quadro generale

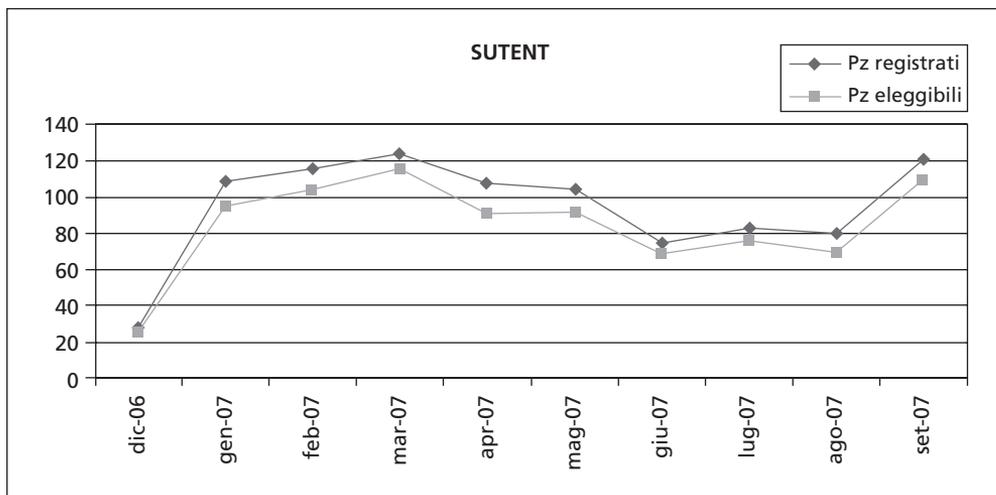
La specialità medicinale Sutent® (sunitinib), Pfizer Ltd, è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 107, 9 novembre 2006, pubblicata sulla G.U. 272 del 22 novembre 2006 (AIC: N. 037192010/E, N. 037192022/E, N. 037192034/E) per l'indicazione terapeutica: *trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC) dopo fallimento di una terapia con interferone alfa o interleuchina-2.*

Tale indicazione terapeutica è stata ritenuta oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda elettronica di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up, a partire dal 21 dicembre 2006.

A questo farmaco è stato applicato il meccanismo di condivisione del rischio (Risk Sharing); si segnala, tuttavia, che la procedura relativa di richiesta rimborsi non è stata ancora attivata.

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
849	797	117 (14.7)

Dal 21 dicembre 2006 al 30 settembre 2007 risultano trattati 797 pazienti affetti da carcinoma renale avanzato e/o metastatico. I pazienti con una scheda di fine trattamento debitamente compilata sono solo 117 su un totale di 797 pazienti trattati.



Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero asso-

luto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

Attualmente, 117 pazienti hanno una scheda di fine trattamento debitamente compilata. A questo proposito, deve essere ricordato che il numero di schede di fine trattamento dipende in notevole misura dal fatto che, in molti casi, il trattamento terminato non è stato ancora correttamente comunicato al RFOM.

Cause di fine trattamento				
Fine del trattamento per decisione clinica	Progressione	Morte	Tossicità	Altro
0	41	28	23	25

Nello studio registrativo pubblicato (Motzer RJ et al. N Engl J Med 2007;356:115-24), non erano previsti pazienti con Performance Status maggiore o uguale a 2, mentre nel registro AIFA quasi il 15% dei pazienti presentava queste caratteristiche.

Il 70% dei pazienti afferenti alla registrazione AIFA aveva un numero di siti di malattia metastatica minore o uguale a 2, mentre nello studio registrativo i pazienti con queste caratteristiche erano solo il 43%. Interessante notare come pressoché tutti i pazienti registrati siano stati trattati precedentemente con citochine.

Tra i pazienti inseriti nel registro, più del 30% aveva una età superiore ai 70 anni.

Per 272 pazienti, su un totale di 797 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità. Le singole tossicità sono riportate nella tabella relativa.

Tra le altre tossicità segnalate, al di fuori della tabella delle tossicità attese (prevista in ogni scheda di richiesta farmaco), si sono evidenziati 2 casi di emorragia importante, uno dei quali esitato nella morte del paziente. Sono stati riscontrati, inoltre, 15 casi di ipotiroidismo (di cui un solo G3) in relazione all'assunzione del farmaco.

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti eleggibili con almeno una richiesta di farmaco: 797

	N.	%
Sesso		
Maschi	577	72.4
Femmine	220	27.6
Età mediana		
Anni	64	
Range interquartile	56/72	
Classe di età		
< 40	17	2.1
40 - 49	86	10.8
50 - 59	200	25.1
60 - 69	247	31.0
70 - 79	219	27.5
≥ 80	28	3.5
Diagnosi		
Carcinoma renale (RCC)	797	100.0
Istologia		
Con prevalenza di cellule chiare	701	88.0
Non a cellule chiare	96	12.0
Malattia metastatica		
Sì	797	100.0
Sedi principali della malattia metastatica:		
Numero degli organi coinvolti		
1	261	32.7
2	300	37.6
3	167	21.0
4	51	6.4
5	14	1.8
6	4	0.5
Totale	797	100.0
Organi coinvolti		
Fegato	167	
Polmoni	530	
Rene	113	
Ossa	267	
Linfonodi	318	
Encefalo	64	
Altro	201	

ECOG – Performance Status		
0	365	45.8
1	318	39.9
2	91	11.4
3	19	2.4
4	4	0.5
Totale	797	100.0
Precedente trattamento con citochine		
Sì	795	99.7
Interferone alfa	453	
Interleuchina-2	342	
No (con valutazione di eleggibilità AIFA)	2	0.3
Motivo del fallimento del precedente trattamento con citochine		
Progressione della malattia	654	82.3
Intolleranza	136	17.1
Altro	5	0.6
Totale	795	100.0
Altri trattamenti eventualmente eseguiti		
No	446	56.0
Sì	351	44.0

Tabella Tossicità per tipo e grado

Per 272 pazienti, su un totale di 797 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità.

Per ogni paziente sono state considerate solo le tossicità di grado maggiore (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, v.3.0) all'interno della singola categoria (Nausea, Vomito, ...).

	N. Pazienti	N. Episodi
Nausea	88	103
Grado 1	58	67
Grado 2	26	32
Grado 3	4	4
Vomito	48	54
Grado 1	29	31
Grado 2	17	21
Grado 3	2	2
Diarrea	69	80
Grado 1	48	59
Grado 2	16	16
Grado 3	5	5
Anemia	56	61
Grado 1	31	34
Grado 2	20	21
Grado 3	5	6
Ipertensione	60	71
Grado 1	33	41
Grado 2	18	21
Grado 3	9	9
Tosse	0	0
Edema regione testa/collo	47	54
Grado 1	36	42
Grado 2	10	11
Grado 3	1	1
Dolore perineale	23	27
Grado 1	17	21
Grado 2	4	4
Grado 3	2	2
Secchezza cutanea	77	104
Grado 1	48	68
Grado 2	28	35
Grado 3	1	1
Alopecia	32	36
Grado 1	29	32
Grado 2	3	4
Rash / desquamazione	90	108

Grado 1	66	83
Grado 2	21	22
Grado 3	2	2
Grado 4	1	1
Sindrome mano-piede	83	99
Grado 1	45	54
Grado 2	30	34
Grado 3	8	11
Fatigue	162	214
Grado 1	83	120
Grado 2	57	72
Grado 3	20	20
Grado 4	2	2
Anoressia	85	95
Grado 1	60	69
Grado 2	15	16
Grado 3	9	9
Grado 4	1	1
Stipsi	32	34
Grado 1	18	20
Grado 2	12	12
Grado 3	2	2
Dispepsia	44	50
Grado 1	29	33
Grado 2	14	16
Grado 3	1	1
Dispnea	25	28
Grado 1	15	17
Grado 2	8	9
Grado 3	2	2
Mucosite / Stomatite	132	178
Grado 1	84	123
Grado 2	40	47
Grado 3	8	8
Versamento pleurico (non maligno)	0	0
Altre tossicità segnalate di grado III e IV	35	43

TARCEVA®

Quadro generale

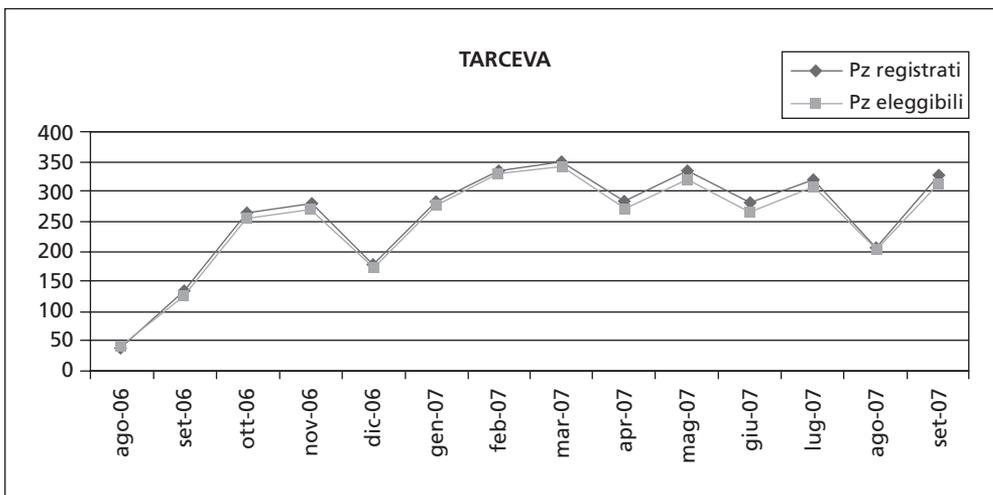
La specialità medicinale Tarceva® (erlotinib), Roche Registration Ltd, è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 99, 24 luglio 2006, pubblicata sulla G.U. 173 del 27 luglio 2006 (AIC: N. 036871010/E, N. 036871022/E, N. 036871034/E) per l'indicazione terapeutica: *trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico.*

Tale indicazione terapeutica è stata ritenuta oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda elettronica di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up, a partire dal 2 agosto 2006.

A questo farmaco è stato applicato il meccanismo di condivisione del rischio (Risk Sharing); si segnala, tuttavia, che la procedura relativa di richiesta rimborsi è stata attivata il 16 ottobre 2007, al di fuori del periodo coperto dal presente Rapporto.

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
3492	3338	1040 (31.2)

Dal 2 agosto 2006 al 30 settembre 2007 risultano trattati 3338 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico.



Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero asso-

luto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

Attualmente, 1040 pazienti hanno una scheda di fine trattamento debitamente compilata.

Cause di fine trattamento				
Fine del trattamento per decisione clinica	Progressione	Morte	Tossicità	Altro
5	603	265	73	94

Oltre il 70% dei pazienti registrati ha una età uguale o superiore ai 60 anni. Il 13% in più rispetto allo studio che ha permesso la registrazione del farmaco (BR.21 Shepherd FA NEJM, 2005 vol. 353 no. 2). Pressoché sovrapponibile risulta invece la percentuale di pazienti donne inserite nel RFOM rispetto allo studio registrativo.

La percentuale degli adenocarcinomi, rispetto all'istotipo squamoso, risulta maggiore rispetto allo studio registrativo.

La percentuale di non fumatori, caratteristica importante nei pazienti con carcinoma polmonare in trattamento con inibitori di EGFR, è risultata essere più elevata nei pazienti del RFOM, rispetto ai pazienti entrati nello studio BR.21 (30% vs 21%). Un paziente su 4 aveva la localizzazione polmonare come unica sede di malattia.

Per 1031 pazienti, su un totale di 3338 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità. Le singole tossicità sono riportate nella tabella relativa.

Tra le altre tossicità segnalate, al di fuori della tabella delle tossicità attese (prevista in ogni scheda di richiesta farmaco), è stato riscontrato il caso di una ulcerazione che ha necessitato di un intervento di chirurgia plastica e un caso di sindrome di Stevens-Johnson. In due casi è stata diagnosticata, invece, una polmonite.

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti eleggibili con almeno una richiesta di farmaco: 3338

	N.	%
Sesso		
Maschi	2122	63.6
Femmine	1216	36.4
Età mediana		
Anni	66	
Range interquartile	58/73	
Classe di età		
< 40	54	1.6
40 - 49	254	7.6
50 - 59	680	20.4
60 - 69	1210	36.2
70 - 79	1000	30.0
≥ 80	140	4.2
Diagnosi		
Carcinoma polmonare non a piccole cellule	3338	100.0
Istologia		
Adenocarcinoma	2016	60.4
Squamoso	696	20.9
Bronchiolo alveolare	190	5.7
Altro	436	13.1
Stadio della malattia		
Metastatico (IV)	2885	86.4
Localmente avanzato (IIIb)	453	13.6
con versamento pleurico	249	
con metastasi ai linfonodi sovraclaveari	216	
Sedi principali della malattia metastatica:		
Numero degli organi coinvolti		
1	1508	52.3
2	1020	35.4
3	307	10.6
4	46	1.6
5	4	0.1
Totale	2885	100.0

Organi coinvolti		
Fegato	481	
Polmoni	1796	
Peritoneo	35	
Ossa	975	
Cute	52	
Altro	1334	
Esame / parametro utilizzato per la stadiazione		
TAC	2847	85.3
PET	230	6.9
RMN	77	2.3
Esame clinico	39	1.2
Ecografia	29	0.9
Scintigrafia	29	0.9
Altro	87	2.6
ECOG – Performance Status		
0	957	28.7
1	1568	47.0
2	684	20.5
3	119	3.6
4	10	0.3
Fumo di sigaretta		
Precedente fumatore (più di 100 sigarette nella vita ma non fuma attualmente)	1991	59.6
Mai (meno di 100 sigarette nella vita)	986	29.5
Attuale fumatore	361	10.8
Numero di linee precedenti		
I	3338	
II	1603	
III	380	

Tabella Tossicità per tipo e grado

Per 1031 pazienti, su un totale di 3338 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità.

Per ogni paziente sono state considerate solo le tossicità di grado maggiore (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, v.3.0) all'interno della singola categoria (Nausea, Vomito, ...).

	N. Pazienti	N. Episodi
Nausea	97	111
Grado 1	71	84
Grado 2	21	22
Grado 3	5	5
Vomito	67	73
Grado 1	48	54
Grado 2	17	17
Grado 3	2	2
Diarrea	326	435
Grado 1	246	349
Grado 2	65	70
Grado 3	14	15
Grado 4	1	1
Tossicità neurologica	34	39
Grado 1	21	26
Grado 2	13	13
Tossicità dermatologica	917	1346
Grado 1	364	571
Grado 2	385	581
Grado 3	159	185
Grado 4	9	9

Anemia	71	97
Grado 1	50	64
Grado 2	16	26
Grado 3	4	6
Grado 4	1	1
Leucopenia	5	7
Grado 1	3	5
Grado 2	1	1
Grado 4	1	1
Piastrinopenia	10	10
Grado 1	3	3
Grado 2	6	6
Grado 3	1	1
Altre tossicità segnalate di grado III e IV	31	37

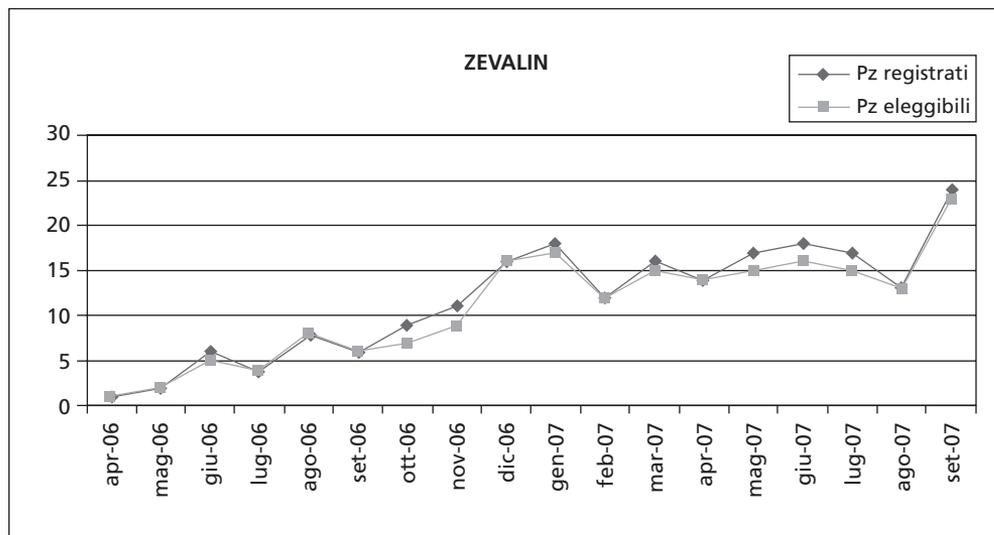
ZEVALIN®**Quadro generale**

La specialità medicinale Zevalin® (ibritumomab tiuxetano), Roche Registration Ltd, è stata autorizzata all'immissione in commercio con determinazione AIFA N. 35, 13 giugno 2005, pubblicata sulla G.U. 140 del 18 giugno 2005 (AIC: N. 036311013/E) per l'indicazione terapeutica: *trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+, ricaduti o refrattari a rituximab.*

Tale indicazione terapeutica è stata ritenuta oggetto di monitoraggio delle prescrizioni tramite scheda cartacea di rilevazione dati di arruolamento e di follow-up. Con la pubblicazione del RFOM, la specialità medicinale è stata inserita nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio telematico, a partire dal 27 marzo 2006.

Pazienti eleggibili	Pazienti in trattamento (almeno una richiesta farmaco effettuata)	Pazienti con fine trattamento (% su trattati)
198	184	51 (27.7)

Dal 27 marzo 2006 al 30 settembre 2007 risultano trattati 184 pazienti affetti da linfoma non Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+.



Il grafico precedente illustra l'andamento temporale delle registrazioni dei pazienti nel periodo preso in esame dal presente Rapporto, con differenziazione tra il numero assoluto delle registrazioni e i risultati della valutazione di eleggibilità fornita in automatico dal sistema del RFOM sulla base delle indicazioni fornite dal medico prescrittore.

Attualmente 51 pazienti hanno una scheda di fine trattamento debitamente compilata. A questo proposito, deve essere ricordato che il numero di schede di fine trattamento dipende in notevole misura dal fatto che, in molti casi, il trattamento terminato non è stato ancora correttamente comunicato al RFOM.

Cause di fine trattamento				
Fine del trattamento per decisione clinica	Progressione	Morte	Tossicità	Altro
47	0	0	0	4

Per 28 pazienti, su un totale di 184 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità. Le singole tossicità sono riportate nella tabella relativa.

Tabella Caratteristiche basali

N. pazienti eleggibili con almeno una richiesta di farmaco: 184

	N.	%
Sesso		
Maschi	95	51.6
Femmine	89	48.4
Età mediana		
Anni	63	
Range interquartile	17/85	
Classe di età		
< 40	10	5.4
40 - 49	24	13.0
50 - 59	41	22.3
60 - 69	72	39.1
70 - 79	35	19.0
≥ 80	2	1.1
Diagnosi		
Linfoma non Hodgkin	184	100.0
ECOG – Performance Status		
0	124	67.4
1	40	21.7
2	15	8.2
3	2	1.1
4	3	1.6

Ha ricevuto rituximab		
Si	184	100.0
Stato malattia (dopo assunzione di rituximab)		
Ricaduta	95	51.6
Refrattario	89	48.4
Altri trattamenti precedenti		
Si	162	95.9
No	7	4.1
Totale	169	100.0

Tabella Tossicità per tipo e grado

Per 28 pazienti, su un totale di 184 trattati, è stato riportato almeno un episodio di tossicità.

Per ogni paziente sono state considerate solo le tossicità di grado maggiore (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, v.3.0) all'interno della singola categoria (Nausea, Vomito, ...).

	N. Pazienti	N. Episodi
Nausea	1	1
Grado 2	1	1
Vomito	0	0
Diarrea	0	0
Tossicità neurologica	1	1
Grado 1	1	1
Tossicità dermatologica	0	0
Anemia	20	20
Grado 1	14	14
Grado 2	2	2
Grado 3	4	4
Leucopenia	24	24
Grado 1	4	4
Grado 2	7	7
Grado 3	10	10
Grado 4	3	3
Piastrinopenia	26	26
Grado 1	8	8
Grado 2	3	3
Grado 3	6	6
Grado 4	9	9
Altre tossicità segnalate di grado III e IV	0	0

Appendice

Pazienti eleggibili per struttura ospedaliera

In questa sezione sono riportate le denominazioni delle strutture, così come sono state comunicate, e i dati dei pazienti di “tutti” i centri registrati al 30 settembre 2007.

Non è stata introdotta alcuna normalizzazione delle denominazioni dei centri, salvo l'accorpamento, laddove immediatamente riscontrabile, di strutture registrate più di una volta e quindi dotate di 2 o più Codici Centro, ciò per consentire l'immediata riconoscibilità del centro da parte degli stessi operatori.

	N. di centri clinici abilitati e (%) sul totale	N. di centri clinici con almeno un paziente registrato e (%) sul totale	N. di pazienti registrati	N. di pazienti eleggibili	N. di pazienti NON eleggibili
Nord	222 (42.1)	191 (46.4)	11174	10455	351
Centro	116 (22.0)	103 (25.0)	4313	3774	273
Sud	189 (35.9)	118 (28.6)	3993	3711	98
Totale	527 (100.0)	412 (100.0)	19480	17940	722

Il dato sul singolo centro evidenzia una ripartizione dei trattamenti più omogenea tra Nord e Sud del Paese rispetto al dato delle macro-aree:

In particolare, come mostrato nella tabella delle pagine seguenti, tra i primi dieci centri per numero di registrazioni assolute risultano le grandi strutture ospedaliere variamente dislocate sul territorio, con le significative posizioni delle regioni Campania, Lazio, Lombardia, Toscana, Emilia-Romagna e Veneto.

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
150910	ISTITUTO NAZIONALE TUMORI DI NAPOLI	NAPOLI	Campania	485	465
201196	POLICLINICO UMBERTO I	ROMA	Lazio	469	416
120906					
200957	ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI	MILANO	Lombardia	341	329
090903	AZ. OSPEDALIERO UNIVERSITARIA CAREGGI	FIRENZE	Toscana	460	310
030941	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA	MILANO	Lombardia	306	290
150901	AZIENDA OSPEDALIERA "A. CARDARELLI"	NAPOLI	Campania	286	278
080908	S. ORSOLA - MALPIGHI	BOLOGNA	Emilia-Romagna	298	276
120908	ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI	ROMA	Lazio	290	276
030954	A.O. SPEDALI CIVILI	BRESCIA	Lombardia	237	234
050902	AZIENDA OSPEDALIERA DI VERONA	VERONA	Veneto	234	204
030962	A.O. OSPEDALI RIUNITI	BERGAMO	Lombardia	210	202
201033	IRCCS OSPEDALE SAN RAFFAELE	MILANO	Lombardia	199	196
030951	A.O. FONDAZIONE MACCCHI	VARESE	Lombardia	195	187
200914	A.O.R.N. "V. MONALDI"	NAPOLI	Campania	186	185
070950	ISTITUTO NAZIONALE PER LA RICERCA SUL CANCRO	GENOVA	Liguria	191	178
200978	ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO	PADOVA	Veneto	181	177
201086	SAN GIUSEPPE MOSCATI	AVELLINO	Campania	176	173
030938	FOND. MAUGERI - CENTRO MEDICO DI PAVIA	PAVIA	Lombardia	180	173
100901	AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	PERUGIA	Umbria	190	169
030953	A.O. OSPEDALE DI CIRCOLO	BUSTO ARSIZIO	Lombardia	178	168
200931	POLICLINICO UNIVERSITARIO A GESTIONE DIRETTA	UDINE	Friuli-Venezia Giulia	173	167
201005					
030943	ISTITUTO CLINICO "HUMANITAS"	ROZZANO	Lombardia	168	166
030967	A.O. "OSP. NIGUARDA CA' GRANDA"	MILANO	Lombardia	166	164
030924	OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO	PAVIA	Lombardia	167	163
030973	A.O. OSPEDALE CIVILE	LEGNANO	Lombardia	159	154

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
200939	ASO S. GIOVANNI BATTISTA	TORINO	Piemonte	158	154
080085	PRESIDIO OSPEDALIERO FORLÌ	FORLÌ	Emilia-Romagna	159	149
030957	A.O. ISTITUTI OSPEDALIERI	CREMONA	Lombardia	152	149
080072	AZIENDA USL RAVENNA	RAVENNA	Emilia-Romagna	154	144
190167	P.O. "SAN VINCENZO" TAORMINA	TAORMINA	Sicilia	151	140
200981	OSPEDALE DI SONDRIO	SONDRIO	Lombardia	138	138
030980	AZ. OSP. VALTELLINA E VALCHIAVENNA				
030978	A.O. DELLA PROVINCIA DI LODI	LODI	Lombardia	145	136
190551	CASA DI CURA LA MADDALENA S.P.A.	PALERMO	Sicilia	141	135
080903	ARCISPEDALE S. MARIA NUOVA	REGGIO NELL'EMILIA	Emilia-Romagna	134	133
200949	ISTITUTO PER LA RICERCA E LA CURA DEL CANCRO	CANDIOLO	Piemonte	141	131
030966	A.O. "L. SACCO"	MILANO	Lombardia	133	125
100902	AZIENDA OSPEDALIERA "S. MARIA"	TERNI	Umbria	123	116
201012	OSPEDALE CIVILE S. ANDREA	LA SPEZIA	Liguria	118	115
110040	OSPEDALE GENERALE PROVINCIALE	MACERATA	Marche	119	113
050206	ULSS. 6 VICENZA	VICENZA	Veneto	128	111
120271	OSPEDALE DI BELCOLLE	VITERBO	Lazio	110	107
200970	A.O. SAN CARLO BORROMEO	MILANO	Lombardia	110	107
030965	AZIENDA OSPED. "C. POMA"	MANTOVA	Lombardia	114	106
070930	AZ. OSP. OSPEDALE S. MARTINO E CL. UNIV. CONV.	GENOVA	Liguria	117	105
030959	A.O. S. ANNA	COMO	Lombardia	108	103
201002	AZ OSP TREVIGLIO – CARAVAGGIO	TREVIGLIO	Lombardia	105	103
201006	OSPEDALE CARDINAL MASSAIA	ASTI	Piemonte	107	102
201076	A.O.U.P. PALERMO	PALERMO	Sicilia	112	102
080904	AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO	MODENA	Emilia-Romagna	105	100
201064	AZ. OSP. VITO FAZZI	LECCE	Puglia	115	100
010905	OSP. MAGGIORE DELLA CARITÀ	NOVARA	Piemonte	109	99

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
030960	A.O. OSPEDALE DI LECCO	LECCO	Lombardia	104	98
080902	AZIENDA OSPEDALIERA DI PARMA	PARMA	Emilia-Romagna	102	97
200930	OSPEDALE CIVICO SAN LAZZARO	ALBA	Piemonte	150	97
201164	P.O. "DI SUMMA - ANTONIO PERRINO"	BRINDISI	Puglia	95	94
201136	SPEDALI RIUNITI DI LIVORNO	LIVORNO	Toscana	97	91
030970	A.O. "SAN PAOLO" MILANO	MILANO	Lombardia	106	89
201054	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA MESSINA	MESSINA	Sicilia	91	86
150154	P.O. UMBERTO I	NOCERA INFERIORE	Campania	90	83
201034	A.O. POLICLINICO	BARI	Puglia	100	82
201021	A.O. OSPEDALE DI CIRCOLO DI MELEGNANO	VIZZOLO PREDABISSI	Lombardia	85	81
200955	A.S.O. S. LUIGI	ORBASSANO	Piemonte	87	81
010906	AZ. OSPEDAL. S. CROCE E CARLE	CUNEO	Piemonte	83	80
090640	OSPEDALE VERSILIA	CAMAIORE	Toscana	83	80
030969	A.O. "FATEBENEFRATELLI"	MILANO	Lombardia	78	76
080082	OSPEDALE DI FAENZA	FAENZA	Emilia-Romagna	79	75
030295	IST. OSP. FONDAZIONE POLIAMBULANZA	BRESCIA	Lombardia	76	74
080909	AZ. OSP. UNIVERS. ARCISPEDALE S. ANNA	FERRARA	Emilia-Romagna	80	73
201020	CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO	AVIANO	Friuli-Venezia Giulia	78	73
060902					
120200	PRESIDIO OSPEDALIERO NORD	LATINA	Lazio	81	73
030974	A.O. "G. SALVINI"	GARBAGNATE MILANESE	Lombardia	76	72
090621	OSPEDALE AREA ARETINA NORD	AREZZO	Toscana	78	72
200944	P.O. DI ALZANO LOMBARDO	ALZANO LOMBARDO	Lombardia	77	70
030977	A.O. "S. GERARDO DEI TINTORI"	MONZA	Lombardia	73	70
030980	A.O. VALTELLINA E VALCHIAVENNA	SONDRIO	Lombardia	67	67
070920	AZIENDA OSPEDALIERA VILLA SCASSI	GENOVA	Liguria	67	66
200001	OSPEDALE S.S. ANNUNZIATA SASSARI	SASSARI	Sardegna	78	66

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
201224	A.O. UNIVERSITARIA POLICLINICO	CATANIA	Sicilia	71	65
201092	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA FEDERICO II	NAPOLI	Campania	70	64
201250	CLINICHE GAVAZZENI SPA	BERGAMO	Lombardia	64	64
030958	A.O. OSPEDALE MAGGIORE	CREMA	Lombardia	67	64
030952	A.O. S. ANTONIO ABATE	GALLARATE	Lombardia	66	63
200942	OSPEDALE MAGGIORE E BELLARIA	BOLOGNA	Emilia-Romagna	67	62
070025	E.O. OSPEDALI GALLIERA	GENOVA	Liguria	72	62
200996	PRESIDIO OSPEDALIERO DI VITTORIO VENETO	VITTORIO VENETO	Veneto	67	62
201125	OSPEDALE "S. GIOVANNI DI DIO"	FRATTAMINORE	Campania	64	61
120066	OSPEDALE S. EUGENIO	ROMA	Lazio	64	61
030293	MULTIMEDICA HOLDING SPA	SESTO SAN GIOVANNI	Lombardia	63	61
150906	AZIENDA OSPEDALIERA "G. RUMMO"	BENEVENTO	Campania	63	60
201152	OSPEDALE MISERICORDIA E DOLCE	PRATO	Toscana	65	60
200983	P.O. DI LEGNAGO	LEGNAGO	Veneto	63	60
200950	A.O OSPEDALE CIVILE LEGNANO P.O. MAGENTA	MAGENTA	Lombardia	66	59
200974	OSPEDALE DEL CEPO	PISTOIA	Toscana	66	59
120920	AZ. OSP. UNIV. POLICLINICO TOR VERGATA	ROMA	Lazio	69	58
201115	MULTIMEDICA HOLDING SPA	CASTELLANZA	Lombardia	60	58
030956	A.O. DESENZANO DEL GARDA	DESENZANO DEL GARDA	Lombardia	61	58
201087	PRESIDIO OSPEDALIERO VITTORIO EMANUELE II	CASTELVETRANO	Sicilia	64	58
201071	HUMANITAS CENTRO CATANESE DI ONCOLOGIA S.P.A.	CATANIA	Sicilia	59	58
080049	PRESIDIO OSPEDALIERO BOLOGNA NORD	BENTIVOGLIO	Emilia-Romagna	58	57
200937	FONDAZIONE IRCCS OSPEDALE MAGGIORE PO.MA.RE	MILANO	Lombardia	60	57
010005	OSPEDALI RIUNITI A.S.L. 14	VERBANIA	Piemonte	59	57
080079	OSPEDALE DI LUGO	LUGO	Emilia-Romagna	63	56
201041	CASA DI CURA S. PIO X	MILANO	Lombardia	57	56
010085	OSP. DEGLI INFERMI DI BIELLA	BIELLA	Piemonte	58	56

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
120901	AZ. OSP. SAN CAMILLO – FORLANINI	ROMA	Lazio	95	55
200967	A.O. DI BUSTO ARSIZIO – P.O. DI TRADATE	TRADATE	Lombardia	55	55
200934	PRESIDIO OSPEDALIERO ASL 3 – REGIONE DELL'UMBRIA	FOLIGNO	Umbria	60	55
010011	OSPEDALI RIUNITI ASL 4	TORINO	Piemonte	58	54
120070	OSP. REGINA APOSTOLORUM	ALBANO LAZIALE	Lazio	54	53
120919	AZIENDA OSPEDALIERA SANT'ANDREA	ROMA	Lazio	58	52
201241	AZ. OSP. VITTORIO EMANUELE – FERRAROTTO – S. BAMBINO	CATANIA	Sicilia	53	52
050222	ALS 22 BUSSOLENGO	BUSSOLENGO	Veneto	60	52
200986	A.O. S. GIOVANNI ADDOLORATA	ROMA	Lazio	63	51
030030	OSP. GENERALE DI ZONA VALDUCE	COMO	Lombardia	50	50
201128	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA	PISA	Toscana	51	50
201065	AZIENDA OSPEDALIERA S. FILIPPO NERI	ROMA	Lazio	49	48
070008	OSPEDALE S. PAOLO	SAVONA	Liguria	54	48
201153	OSP. "S.GIOVANNI CALIBITA" FATEBENEFRATELLI ISOLA TIBERINA	ROMA	Lazio	48	46
201003	OSPEDALI RIUNITI ASL 17	SALUZZO	Piemonte	49	46
200935	OSPEDALE SACRO CUORE ISTITUTO DON CALABRIA	NEGRAR	Veneto	47	46
030955	A.O. "M. MELLINI"	CHIARI	Lombardia	45	45
201111	AZIENDA OSPEDALIERA M.P. AREZZO E OSPEDALE CIVILE	RAGUSA	Sicilia	45	45
201004	OSPEDALE SANTA MARIA DEL PRATO	FELTRE	Veneto	45	45
201007	A.O. "OSPEDALE CIVILE" DI VIMERCATE – P.O. DESIO	DESIO	Lombardia	46	44
201208	OSPEDALE GARIBALDI NESIMA	CATANIA	Sicilia	60	44
201019	OSPEDALE AZ. ULSS 15 ALTA PADOVANA – CAMPOSAMPIERO	CAMPOSAMPIERO	Veneto	44	44
150904	A.O. S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA	SALERNO	Campania	46	43
201093	A.S.S. N. 1 "TRIESTINA"	TRIESTE	Friuli-Venezia Giulia	46	43
200908	IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO	BARI	Puglia	54	43
090602	PRESIDIO OSPEDALIERO DI MASSA E CARRARA	CARRARA	Toscana	50	43
080095	PRESIDIO OSPEDALIERO RIMINI – SANT'ARCANGEL.	RIMINI	Emilia-Romagna	45	42

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
060014	OSPEDALE DI GORIZIA	GORIZIA	Friuli-Venezia Giulia	46	42
042001	OSPEDALE DI TRENTO	TRENTO	Provincia autonoma di Trento	45	42
201035	OSPEDALE GENERALE S. GIUSEPPE	EMPOLI	Toscana	47	42
110032	OSPEDALE SENIGALLIA	SENIGALLIA	Marche	53	41
010012	OSPEDALE EVANGELICO VALDESE	TORINO	Piemonte	41	41
190901	A.R.N.A.S. OSPED. CIVICO DI CRISTINA – ASCOLI	PALERMO	Sicilia	46	40
201011	A.O. "OSPEDALE CIVILE" DI VIMERCATE – P.O. SESTO S.G	SESTO SAN GIOVANNI	Lombardia	42	39
201166	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA S. GIOVANNI ANTICA SEDE	TORINO	Piemonte	44	39
120216	OSPEDALE UMBERTO I	FROSINONE	Lazio	38	38
201022	AZIENDA OSPEDALIERA SANTA CORONA	PIETRA LIGURE	Liguria	40	38
201085	OSPEDALE GENERALE DI ZONA SACRA FAMIGLIA FATEBENEFRAPELLI	ERBA	Lombardia	39	38
030116	CLINICA S. CARLO	PADERNO DUGNANO	Lombardia	39	38
020001	OSPEDALE GENERALE REGIONALE	AOSTA	Valle d'Aosta	42	38
201016	OSPEDALE SANDRO PERTINI	ROMA	Lazio	43	37
050201	OSPEDALE DELL'ULSS N. 1 BELLUNO	BELLUNO	Veneto	42	37
201060	OSPEDALE LASTARIA	LUCERA	Puglia	41	36
201046	IRCCS CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	SAN GIOVANNI ROTONDO	Puglia	42	36
200946	PRESIDIO OSPEDALIERO UNICO ASL 2 UMBRIA	TODI	Umbria	37	36
050205	OSPEDALI AZIENDA ULSS 5 ARZIGNANO	ARZIGNANO	Veneto	38	36
180007	PRESIDIO OSPEDALIERO S. FRANCESCO	PAOLA	Calabria	36	35
150066	OSPEDALE CAV. RAFFAELE APICELLA	POLLENA TROCCHIA	Campania	40	35
200911	AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE DI MODENA OSPEDALE RAMAZZINI	CARPI	Emilia-Romagna	36	35
080004	AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE PIACENZA	PIACENZA	Emilia-Romagna	35	35

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
200916	OSPEDALE S. ORSOLA FATEBENEFRATELLI	BRESCIA	Lombardia	36	35
010009	OSPEDALI RIUNITI ASL 11	VERCELLI	Piemonte	36	35
160169	P.O. BARI SUD	BARI	Puglia	38	35
201106	AZIENDA OSPEDALIERA "OCR"	SCIACCA	Sicilia	37	35
060008	OSPEDALE "SANT'ANTONIO"	SAN DANIELE DEL FRIULI	Friuli-Venezia Giulia	35	34
201023	OSPEDALE CIVILE SAN REMO	SAN REMO	Liguria	38	34
030122	IST. POLICL. S. DONATO SPA	SAN DONATO MILANESE	Lombardia	34	34
110064	OSPEDALE CIVILE "MADONNA DEL SOCCORSO"	SAN BENEDETTO DEL TRONTO	Marche	38	34
110056	OSPEDALE GEN.LE PROV.LE "C. G. MAZZONI"	ASCOLI PICENO	Marche	35	33
090638	OSPEDALE DELL'ALTA VAL D'ELSA	POGGIBONSI	Toscana	36	33
050215	OSPEDALE AZ. ULSS N. 15 "ALTA PADOVANA"	CITTADELLA	Veneto	33	33
120019	OSPEDALE S. CAMILLO DE LELLIS	RIETI	Lazio	34	32
090641	OSPEDALE NUOVO VALDARNO	MONTEVARCHI	Toscana	33	32
090607	OSPEDALE DELLA VALDINIEVOLE	PESCIA	Toscana	33	32
201119	SAN GENNARO ASL NAPOLI 1	NAPOLI	Campania	31	31
060006	OSPEDALE CIVILE DI LATISANA	LATISANA	Friuli-Venezia Giulia	34	31
120226	OSPEDALE CIVILE S.S. TRINITÀ N. SEDE SORA	SORA	Lazio	35	31
200961	OSPEDALE SANTO SPIRITO	CASALE MONFERRATO	Piemonte	50	31
201073	AZIENDA OSPEDALIERA UMBERTO I	ENNA	Sicilia	34	31
201193	AZIENDA OSPEDALIERA UMBERTO I	SIRACUSA	Sicilia	32	31
200968	PRESIDIO OSPEDALIERO RENZETTI	LANCIANO	Abruzzo	30	30
170901	AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE S. CARLO	POTENZA	Basilicata	30	30
060913	AZ. OSP. UNIV. OSPEDALI RIUNITI DI TRIESTE	TRIESTE	Friuli-Venezia Giulia	31	30
160910	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA "OSPEDALI RIUNITI"	FOGGIA	Puglia	30	30
201151					
050217	PRESIDIO OSPEDALIERO ULSS 17	MONSELICE	Veneto	32	30

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
201184	AZIENDA USL OSPEDALE CIVILE	PESCARA	Abruzzo	30	29
120204	PRESIDIO OSPEDALIERO CENTRO	TERRACINA	Lazio	29	29
010892	PRESIDIO SANITARIO GRADENIGO	TORINO	Piemonte	30	29
041001	OSPEDALE GENERALE REGIONALE	BOLZANO	Provincia autonoma di Bolzano	84	29
200992	OSPEDALE DELLA MISERICORDIA	GROSSETO	Toscana	29	29
150907	A.O. SAN SEBASTIANO	CASERTA	Campania	28	27
200994	ASL 3 "GENOVESE" – GALLINO	GENOVA	Liguria	33	27
050210	OSPEDALE AZIENDA ULSS N. 10	SAN DONA' DI PIAVE	Veneto	27	27
201112	OSPEDALE S. PIETRO FATEBENEFRATELLI	ROMA	Lazio	29	26
201039	AZIENDA OSPEDALIERA DI VIMERCATE OSPEDALE DI CARATE BRIANZA	CARATE BRIANZA	Lombardia	27	26
200989	ASUR MARCHE ZONA TERRITORIALE 6	FABRIANO	Marche	26	26
190179	FOND. IST. S. RAFFAELE – GIGLIO	CEFALÙ	Sicilia	26	26
201258	OSPEDALE CIVILE	AVEZZANO	Abruzzo	26	25
030147	POLICLINICO S. MARCO S.R.L.	OSIO SOTTO	Lombardia	29	25
041002	OSPEDALE AZIENDALE "F. TAPPEINER"	MERANO	Provincia autonoma di Bolzano	31	25
160075	PRESIDIO VALLE D'ITRIA	MARTINA FRANCA	Puglia	29	25
200036	OSPEDALE ARMANDO BUSINCO	CAGLIARI	Sardegna	30	25
201126	AZIENDA OSPEDALIERA S. GIOVANNI DI DIO	AGRIGENTO	Sicilia	25	25
130001	OSPEDALE CIVILE S. SALVATORE	L'AQUILA	Abruzzo	28	24
201275	OSPEDALE S. SEBASTIANO	CORREGGIO	Emilia-Romagna	24	24
060016	OSPEDALE DI MONFALCONE	MONFALCONE	Friuli-Venezia Giulia	24	24
160167	P.O. DI CASARANO – GAGLIANO	CASARANO	Puglia	28	24

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
201178	OSPEDALE S. GIUSEPPE MOSCATI	TARANTO	Puglia	32	24
201242					
201180					
201129	AZIENDA OSPEDALIERA GRAVINA	CATANIA	Sicilia	27	24
190554	ISTITUTO ONCOLOGICO DEL MEDITERRANEO SPA	VIAGRANDE	Sicilia	25	24
201110	OSPEDALE ONCOLOGICO REGIONALE (CROB)	RONERO IN VULTURE	Basilicata	23	23
200943	AZIENDA OSPEDALIERA CARLO POMA PRESIDIO DI ASOLA	ASOLA	Lombardia	25	23
030100	CASA DI CURA IGEA	MILANO	Lombardia	26	23
010907	AZ. SS. ANTONIO E BIAGIO E C. ARRIGO	ALESSANDRIA	Piemonte	24	23
200920	OSPEDALE MARTINI - ASL 2	TORINO	Piemonte	26	23
200933	POLICLINICO UNIVERSITARIO DI CAGLIARI	CAGLIARI	Sardegna	27	23
100801	PRESIDIO OSPEDALIERO CITTÀ DI CASTELLO	CITTÀ DI CASTELLO	Umbria	24	23
110058	PRESIDIO OSPEDALIERO FERMO	FERMO	Marche	22	22
201013	AZIENDA OSPEDALIERA OIRMS - SANT'ANNA -OSPEDALE	TORINO	Piemonte	24	22
200960	PO ZONA VALLE DEL SERCHIO ASL 2 LUCCA	CASTELNUOVO DI GARFAGNANA	Toscana	23	22
201032	PRESIDIO OSPEDALIERO MAZZINI	TERAMO	Abruzzo	21	21
150068	PRESIDIO OSPEDALIERO S. MARIA DELLA MISERICORDIA	SORRENTO	Campania	23	21
150165	OSPEDALE S. LUCA	VALLO DELLA LUCANIA	Campania	24	21
120206	PRESIDIO OSPEDALIERO SUD	FORMIA	Lazio	23	21
200976	OSPEDALE CIVILE DI SESTRI LEVANTE	SESTRI LEVANTE	Liguria	23	21
200999	OSPEDALE ASILO VITTORIA	MORTARA	Lombardia	23	21
200959	PRESIDIO OSPEDALIERO ASL N. 20	TORTONA	Piemonte	25	21
130026	OSPEDALI RIUNITI SS. ANNUNZIATA	CHIETI	Abruzzo	25	20
060912	AZIENDA OSPEDALIERA "S. MARIA DEGLI ANGELI"	PORDENONE	Friuli-Venezia Giulia	20	20
190911	AZIENDA OSPEDALIERA VITTORIO EMANUELE	GELA	Sicilia	24	20
200953	NUOVO OSPEDALE S. GIOVANNI DI DIO	FIRENZE	Toscana	22	20

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
090902	OSPEDALI RIUNITI	SIENA	Toscana	22	20
201075	NOALE ULSS 13	NOALE	Veneto	20	20
150008	A.G.P. PIEDIMONTE MATESE	PIEDIMONTE MATESE	Campania	19	19
200910	PRESIDIO OSPEDALIERO ANAGNI	ANAGNI	Lazio	20	19
201066	ISTITUTO CLINICO VILLA APRICA	COMO	Lombardia	20	19
030034	CASA DI CURA G.B. MANGIONI	LECCO	Lombardia	21	19
201162	AZIENDA OSPEDALIERA S. ANTONIO ABATE	TRAPANI	Sicilia	20	19
201233	AZIENDA OSPEDALIERA DI FIRENZE OSPEDALE SERRISTORI	FIGLINE VALDARNO	Toscana	19	19
060009	O.C. S. ANTONIO ABATE	TOLMEZZO	Friuli-Venezia Giulia	18	18
120047	OSP. S. SEBASTIANO	FRASCATI	Lazio	18	18
200929	OSPEDALE NUOVO "DESTRA SECCHIA"	PIEVE DI CORIANO	Lombardia	19	18
201067	ISTITUTO CLINICO BEATO MATTEO SPA	VIGEVANO	Lombardia	18	18
201201	AZIENDA OSPEDALIERA DI FIRENZE OSPEDALE S.M. ANNUNZIATA	BAGNO A RIPOLI	Toscana	33	18
090627	OSPEDALE DI BORGO S. LORENZO	BORGO SAN LORENZO	Toscana	19	18
090639	OSPEDALI RIUNITI DELLA VAL DI CHIANA	MONTEPULCIANO	Toscana	21	18
120007	OSPEDALE DI TARQUINIA	TARQUINIA	Lazio	20	17
190905	AZIENDA OSPEDALIERA	CATANIA	Sicilia	17	17
100806	P.O. S. MARIA DELLA STELLA	ORVIETO	Umbria	18	17
201070	S. MARIA DELLA PIETÀ	NOLA	Campania	17	16
201285	OSPEDALE S. SPIRITO	ROMA	Lazio	19	16
120905	POLICLINICO A. GEMELLI E C.I.C.	ROMA	Lazio	18	16
120053	OSPEDALE S. GIOVANNI EVANGELISTA	TIVOLI	Lazio	18	16
200947	OSPEDALE DI VALLECAMONICA	ESINE	Lombardia	46	16
030274					
010030	OSPEDALE CIVILE "E. AGNELLI"	PINEROLO	Piemonte	18	16
201238	ONCOLOGIA MEDICA UNIVERSITÀ	SASSARI	Sardegna	19	16

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
090612	OSPEDALE CECINA	CECINA	Toscana	16	16
090614	OSPEDALE PIOMBINO	PIOMBINO	Toscana	19	16
201240	PRESIDIO OSPEDALIERO AUSL DI IMOLA	IMOLA	Emilia-Romagna	16	15
200995	OSPEDALE DI SASSUOLO	SASSUOLO	Emilia-Romagna	17	15
201028	OSPEDALE MONTEFIASCONE	MONTEFIASCONE	Lazio	17	15
030094	OSPEDALE S. GIUSEPPE F.B.F.	MILANO	Lombardia	16	15
110905	A.O.U. OSPEDALI RIUNITI	ANCONA	Marche	18	15
190528	CASA DI CURA VILLA SALUS S.A.S.	MESSINA	Sicilia	16	15
201230	CENTRO ONCOLOGICO "FONDAZIONE T. CAMPANELLA"	CATANZARO	Calabria	14	14
150056	PRESIDIO OSPEDALIERO S. LEONARDO	CASTELLAMMARE DI STABIA	Campania	14	14
120003	OSPEDALE DI CIVITA CASTELLANA	CIVITA CASTELLANA	Lazio	17	14
201155	AZ. OSP. S. ELIA	CALTANISSETTA	Sicilia	15	14
201280	AZIENDA SANITARIA DI FIRENZE OSPEDALE DI SANTA MARIA NUOVA	FIRENZE	Toscana	16	14
201254	OSPEDALE CAMILLO DE LELLIS	SCHIO	Veneto	18	14
201030	AZIENDA ULSS N. 12 OSPEDALE UMBERTO I	VENEZIA	Veneto	15	14
201010	OSPEDALE CIVILE ANNUNZIATA	COSENZA	Calabria	15	13
201083	P.O. DI SAN VITO AL TAGLIAMENTO - ASS N. 6	SAN VITO AL TAGLIAMENTO	Friuli-Venezia Giulia	14	13
030979	A.O. DELLA PROVINCIA DI PAVIA	PAVIA	Lombardia	13	13
200982	AZIENDA OSPEDALIERA PROV. DI PAVIA - PO LOMELLINA	VIGEVANO	Lombardia	13	13
010023	OSPEDALI RIUNITI DEL CANAVESE	IVREA	Piemonte	14	13
050218	OSPEDALI AZ. ULSS 18 ROVIGO	ROVIGO	Veneto	14	13
200987	P.O. VAIO	FIDENZA	Emilia-Romagna	14	12
201176	ISTITUTO DERMOPATICO IMMACOLATA	ROMA	Lazio	13	12
200997	CASA DI CURA S. FRANCESCO	BERGAMO	Lombardia	13	12

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
201038	OSPEDALE S. CROCE ASUS	FANO	Marche	13	12
110025	OSPEDALI RIUNITI DI JESI	JESI	Marche	14	12
110046	OSPEDALE "B. EUSTACCHIO"	SAN SEVERINO MARCHE	Marche	12	12
042006	OSPEDALE DI ROVERETO	ROVERETO	Provincia autonoma di Trento	13	12
160168	PRESIDIO OSPEDALIERO OCCIDENTALE	CASTELLANETA	Puglia	12	12
200975	A.O.U. POLICLINICO SECONDA UNIVERSITÀ DI NAPOLI	NAPOLI	Campania	12	11
201263	OSPEDALE DI VIGNOLA	VIGNOLA	Emilia-Romagna	14	11
120074	OSP. GEN. DI ZONA "CRISTO RE"	ROMA	Lazio	12	11
030125	CASA DI CURA AMBROSIANA S.P.A.	CESANO BOSCONI	Lombardia	11	11
140009	CENTRO RICERCA ALTA TEC. SCIENZE BIOMED.	CAMPOBASSO	Molise	11	11
190913	A.O. "V. CERVELLO"	PALERMO	Sicilia	11	11
201018	A.O. OSPEDALE CIVILE DI VIMERCATE	VIMERCATE	Lombardia	10	10
200028	P.O. SIRAI CARBONIA	CARBONIA	Sardegna	11	10
201114	CASA DI CURA PRIVATA DOTT. PEDERZOLI	PESCHIERA DEL GARDA	Veneto	11	10
201228	A. O. PUGLIESE-CIACCIO	CATANZARO	Calabria	10	9
150160	PRESIDIO OSPEDALIERO DI POLLA – S. ARSENIO	POLLA	Campania	10	9
200964	ASL CE 1 PRESIDIO AGP S. FELICE A CANCELLO	SAN FELICE A CANCELLO	Campania	10	9
201171	AUSL BOLOGNA AREA SUD	CASALECCHIO DI RENO	Emilia-Romagna	9	9
060910	AZIENDA OSPEDALIERA "S.M. MISERICORDIA"	UDINE	Friuli-Venezia Giulia	11	9
201251	POLO H2 – OSPEDALE ALBANO-GENZANO – ASL RM H	ALBANO LAZIALE	Lazio	10	9
200948	OSPEDALE ANZIO POLO H4 ASL RM H	ANZIO	Lazio	10	9
042014	OSPEDALE DI FIEMME	CAVALESE	Provincia autonoma di Trento	13	9
150013	PRESIDIO OSPEDALIERO S.G. MOSCATI	AVERSA	Campania	9	8
150177	CASA DI CURA TORTORELLA SPA	SALERNO	Campania	8	8
201069	AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE OSPEDALE M. BUFALINI	CESENA	Emilia-Romagna	8	8

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
201042	PRESIDIO OSPEDALIERO DI GENOVA – PONENTE S.O. PADRE ANTERO MICONE	GENOVA	Liguria	8	8
110049	OSPEDALE GENERALE DI ZONA	CIVITANOVA MARCHE	Marche	8	8
200952	REGIONE PIEMONTE A.S.L. 8 CHIARI	TROFARELLO	Piemonte	9	8
201148	OSPEDALE IGLESIAS FRATELLI CROBU	IGLESIAS	Sardegna	9	8
201117	FARMACIA TERRITORIALE ASL 1 AGRIGENTO	AGRIGENTO	Sicilia	8	8
201257	C.C.D. MORGAGNI	CATANIA	Sicilia	8	8
130015	PRESIDIO OSPEDALIERO MARIA SS. DELLO SPLENDORE	GIULIANOVA	Abruzzo	7	7
201217	OSPEDALE MARIANO SANTO	COSENZA	Calabria	7	7
150912	AZIENDA OSPEDALIERA COTUGNO	NAPOLI	Campania	8	7
200963	POLICLINICO UNIVERSITARIO CAMPUS BIO-MEDICO	ROMA	Lazio	9	7
010006	OSPEDALI RIUNITI ASL 13 NOVARA	BORGOMANERO	Piemonte	7	7
160157	PRESIDIO OSPEDALE UNICO AUSL BA/3	ALTAMURA	Puglia	9	7
050214	AZIENDA ULSS N. 14	CHIOGGIA	Veneto	10	7
201082	OSPEDALE RIZZOLI	LACCO AMENO	Campania	6	6
150161	PRESIDIO OSPEDALIERO DELL'IMMACOLATA	SAPRI	Campania	8	6
150061	P.O. MARESCA	TORRE DEL GRECO	Campania	8	6
080015	AUSL PARMA OSPEDALE BORGO VAL DI TARO	BORGO VAL DI TARO	Emilia-Romagna	7	6
030923	ISTITUTO NEUROLOGICO C. BESTA	MILANO	Lombardia	7	6
042007	OSPEDALE 3 NOVEMBRE	TIONE DI TRENTO	Provincia autonoma di Trento	8	6
160074	OSPEDALE M. GIANNUZZI	MANDURIA	Puglia	6	6
050901	AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	PADOVA	Veneto	6	6
200984	OSPEDALE GENERALE DI ZONA CHIAVENNA	CHIAVENNA	Lombardia	6	5
201190	A. O. OSPEDALE DI CIRCOLO E F. MACCCHI P. VERBANO	CITTIGLIO	Lombardia	7	5
201256	OSPEDALE SAN MARTINO	MEDE	Lombardia	6	5
030148	POLICLINICO SAN PIETRO S.P.A.	PONTE SAN PIETRO	Lombardia	5	5

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
140001	PRESIDIO OSPEDALIERO "A. CARDARELLI"	CAMPOBASSO	Molise	5	5
201163	ASO ORDINE MAURIZIANO DI TORINO	TORINO	Piemonte	5	5
201232	OSPEDALE DANIELE ROMASI	GAGLIANO DEL CAPO	Puglia	5	5
201244	OSPEDALE UMBERTO I	SAN MARCO IN LAMIS	Puglia	5	5
201206	OSPEDALE CIVILE S. GIOVANNI DI DIO	OLBIA	Sardegna	6	5
201229	OSPEDALE S. GIOVANNI DI DIO	ORBATELLO	Toscana	5	5
200977	LOTTI ASL 5 PONTEDERA -PISA	PONTEDERA	Toscana	6	5
201040	AZIENDA USL 5 OSPEDALE SANTA MARIA MADDALENA	VOLTERRA	Toscana	8	5
130002	PO "DELL' ANNUNZIATA"	SULMONA	Abruzzo	4	4
130029	OSPEDALE CIVILE	VASTO	Abruzzo	4	4
201156	P.O. DEI PELLEGRINI	NAPOLI	Campania	4	4
201187	CASA DI CURA GE.P.O.S.	TELESE TERME	Campania	4	4
201000	OSPEDALE CIVILE	FIORENZUOLA D'ARDA	Emilia-Romagna	5	4
201235	AZIENDA USL DI MODENA OSPEDALE SANTA MARIA BIANCA	MIRANDOLA	Emilia-Romagna	4	4
201124	AUSL REGGIO EMILIA OSPEDALE CESARE MAGATI	SCANDIANO	Emilia-Romagna	4	4
200945	ASL ROMA D OSPEDALE GIOVAMBATTISTA GRASSI	ROMA	Lazio	26	4
201120	ISTITUTO CLINICO MATER DOMINI CASA DI CURA PRIVATA	CASTELLANZA	Lombardia	4	4
030106	POLICLINICO DI MONZA - CASA DI CURA PRIV.	MONZA	Lombardia	4	4
110901	AZIENDA OSPEDALIERA SAN SALVATORE	PESARO	Marche	4	4
010017	OSPEDALE CIVICO CHIVASSO	CHIVASSO	Piemonte	4	4
201209	OSPEDALE CIVILE	OVADA	Piemonte	5	4
010903	AZIENDA OSPEDALIERA O.I.R.M.S. - SANT'ANNA	TORINO	Piemonte	6	4
201245	OSPEDALE DOMICILIARE ONCOLOGICO (ODO) ANT	TARANTO	Puglia	4	4
201284					
200003	OSPEDALE A. SEGNI	OZIERI	Sardegna	4	4
201267	OSPEDALE "R. GUZZARDI"	VITTORIA	Sicilia	4	4
090606	SPEDALI RIUNITI	PISTOIA	Toscana	5	4

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
100808	PRESIDIO OSPEDALIERO GUBBIO	GUBBIO	Umbria	4	4
200936	AUSL REGGIO EMILIA OSPEDALE ERCOLE FRANCHINI	MONTECCHIO EMILIA	Emilia-Romagna	5	3
201122	OSPEDALE GENERALE PARODI DELFINO	COLLEFERRO	Lazio	3	3
120037	OSPEDALE NUOVO REGINA MARGHERITA	ROMA	Lazio	3	3
070009	OSPEDALE SANTA MARIA MISERICORDIA	ALBENGA	Liguria	6	3
030357	OSP. SAN PELLEGRINO	CASTIGLIONE DELLE STIVIERE	Lombardia	4	3
200926	S. MARIA DELLA MISERICORDIA	URBINO	Marche	4	3
010165	OSPEDALI RIUNITI ASL 22	NOVI LIGURE	Piemonte	4	3
010608	CASA DI CURA COTTOLENGO	TORINO	Piemonte	3	3
160078	OSPEDALE MIULLI	ACQUAVIVA DELLE FONTI	Puglia	3	3
201270	P.O. GALLIPOLI	GALLIPOLI	Puglia	3	3
160172	PRESIDIO OSPEDALIERO SS. ANNUNZIATA	TARANTO	Puglia	4	3
201188	CASA DI CURA MUSUMECI GECAS SRL	CATANIA	Sicilia	3	3
190541	CASA DI CURA MACCHIARELLA S.P.A.	PALERMO	Sicilia	3	3
180041	OSPEDALE SAN BIAGIO	CHIARAVALLE CENTRALE	Calabria	2	2
150140	OSPEDALE ARIANO IRPINO	ARIANO IRPINO	Campania	3	2
201130	OSPEDALE SAN GENNARO	NAPOLI	Campania	2	2
201024	OSPEDALE S. PAOLO	CIVITAVECCHIA	Lazio	4	2
201279	OSPEDALE SS SALVATORE	PALOMBARA SABINA	Lazio	2	2
200965	OSPEDALE DI SUZZARA S.P.A.	SUZZARA	Lombardia	3	2
010013	OSPEDALE AMEDEO DI SAVOIA	TORINO	Piemonte	3	2
201248	OSPEDALI BORGO VALSUGANA OSPEDALE S. LORENZO	TRENTO	Provincia autonoma di Trento	3	2
160165	OSPEDALE COPERTINO - NARDÒ	COPERTINO	Puglia	2	2
160080	OSPEDALE GENERALE PROV. CARD. G. PANICO	TRICASE	Puglia	2	2

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
200002	OSPEDALE CIVILE	ALGHERO	Sardegna	3	2
200019	P.O. NOSTRA SIGNORA DELLA MERCEDE	LANUSEI	Sardegna	4	2
190112	P.O. F.LLI PARLAPIANO	RIBERA	Sicilia	2	2
190508	CASA DI CURA VILLA MAURITIUS ARC	SIRACUSA	Sicilia	2	2
201231	AZIENDA OSPEDALIERA DI COSENZA OSPEDALE MARIANO SA	COSENZA	Calabria	1	1
201100	UNITÀ OPERATIVA FARMACEUTICA TERRITORIALE A.S. N. 6	LAMEZIA TERME	Calabria	1	1
150058	OSPEDALE SAN GIULIANO	GIUGLIANO IN CAMPANIA	Campania	1	1
201202	OSPEDALE AMICO G. FUCITO	MERCATO SAN SEVERINO	Campania	1	1
201169	ASL SA 2 P.O. GIOVANNI DA PROCIDA	SALERNO	Campania	1	1
201181	OSPEDALE SAN CARLO	ROMA	Lazio	1	1
120265	ROME AMERICAN HOSPITAL	ROMA	Lazio	1	1
201113	AZIENDA SANITARIA LOCALE N. 4 CHIAVARESE OSPEDALE SANTA MARGHERITA LIGURE	SANTA MARGHERITA LIGURE	Liguria	2	1
041011	OSPEDALE GENERALE DI ZONA	SILANDRO	Provincia autonoma di Bolzano	2	1
042005	OSPEDALE DI CLES	CLES	Provincia autonoma di Trento	1	1
201094	SERVIZIO FARMACEUTICO ASL FG/3	FOGGIA	Puglia	1	1
201133	UNITÀ OPERATIVA DI FARMACIA AUSL6 DIST.1 CEFALÙ	CEFALÙ	Sicilia	1	1
190128	OSPEDALE "FERRO – CAPRA – BRANCIFORTE"	LEONFORTE	Sicilia	1	1
190538	CASA DI CURA NOTO PASQUALINO S.R.L.	PALERMO	Sicilia	1	1
190542	CASA DI CURA TORINA	PALERMO	Sicilia	1	1
190199	OSP. BUCCHERI LA FERLA FATEBENEFRAELLI	PALERMO	Sicilia	1	1
190190	OSPEDALE G.F. INGRASSIA	PALERMO	Sicilia	1	1
201043	S. MARIA DEGLI INFERMI	TERNI	Umbria	1	1

Codice Centro nel RFOM	Centro Clinico	Città	Regione	Numero di pazienti registrati	Numero di pazienti eleggibili
201204	ASSL N. 12 VENEZIANA OSPEDALE SS. GIOVANNI E PAOLO	VENEZIA	Veneto	1	1
201173	POLICLINICO UNIVERSITARIO	CATANZARO	Calabria	1	0
080002	AZIENDA USL PIACENZA OSPEDALE DI CASTEL S. GIOVANNI VALTIDONE	CASTEL SAN GIOVANNI	Emilia-Romagna	2	0
201264	OSPEDALE DI PAVULLO	PAVULLO NEL FRIGNANO	Emilia-Romagna	1	0
200951	ISTITUTO GASLINI	GENOVA	Liguria	2	0
030107	ISTITUTI CLINICI ZUCCHI SPA	MONZA	Lombardia	1	0
110019	OSPEDALE "M. MONTESSORI"	ANCONA	Marche	1	0
140911	ISTITUTO NEUROLOGICO MEDITERRANEO NEUROMED	POZZILLI	Molise	5	0
200025	OSPEDALE ROBERTO BINAGHI	CAGLIARI	Sardegna	7	0
090904	AZIENDA OSPEDALIERA MEYER	FIRENZE	Toscana	3	0
090202	CASA DI CURA "S. CAMILLO"	FORTE DEI MARMI	Toscana	1	0
090615	OSPEDALE DI PORTOFERRAIO	PORTOFERRAIO	Toscana	5	0
	Totale			19480	17940

Normativa di riferimento

Le singole determinazioni AIFA, insieme alle schede tecniche dei farmaci, sono disponibili sul sito del RFOM nella sezione “Normativa”. Tale sezione viene aggiornata in funzione dell’inserimento di ogni nuovo farmaco nel Registro o della modifica alla normativa già pubblicata.

Nella sezione “Schede cartacee” del sito è possibile scaricare i vari moduli delle schede elettroniche in formato cartaceo, utilizzabili, solo ed esclusivamente, per la eventuale comunicazione interna delle informazioni tra reparti e farmacie ospedaliere. In ogni caso, i modelli predisposti sul sito sostituiscono gli equivalenti modelli cartacei presenti nelle determinazioni.

Nelle schede seguenti sono segnalate esclusivamente le indicazioni terapeutiche autorizzate per le quali l’AIFA ha richiesto espressamente il monitoraggio delle prescrizioni; eventuali altre indicazioni autorizzate già in determina di AIC, oppure autorizzate successivamente in altro modo, non sono soggette a monitoraggio tramite scheda.

L’aggiornamento della normativa è al 30 settembre 2007. In alcuni casi l’indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio è stata aggiornata, dopo tale data, tramite un’estensione di indicazione autorizzata; va da sé che i dati del presente Rapporto fanno riferimento esclusivamente alla situazione della normativa nel periodo indicato.

AVASTIN[®] (bevacizumab), **AIC:** N. 036680015/E, N. 036680027/E, **Confezioni:** 1 flaconcino da 400 mg concentrato per soluzione per infusione oppure 1 flaconcino da 100 mg concentrato per soluzione per infusione.

Determinazione AIFA: N. 63, 26 settembre 2005. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Avastin in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico endovena o 5-fluorouracile/acido folinico/irinotecan endovena è indicato per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma del colon e del retto metastatico.

ELOXATIN[®] (oxaliplatino), **AIC:** N. 034411013/M, N. 034411025/M, **Confezione:** 1 flaconcino 50 mg polvere per infusione endovenosa e 1 flaconcino 100 mg polvere per infusione endovenosa.

Determinazione AIFA: N. 89, 13 giugno 2005. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Trattamento adiuvante del tumore al colon stadio III (C di Duke) dopo completa resezione del tumore primario, in associazione a 5-fluorouracile e acido folinico.

EMEND[®] (aprepitant), **AIC:** N. 036167068/E, **Confezione:** 25 mg + 80 mg 1 capsula rigida (125 mg) + 2 capsule rigide (80 mg) in blister uso orale.

Determinazione AIFA: N. 38, 13 giugno 2005. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi associati alla chemioterapia altamente emetica in ambito oncologico a base di cisplatino (CINV). Emend[®] viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione.

ERBITUX[®] (cetuximab), AIC: N. 036584011/E, **Confezione:** 1 flaconcino di soluzione per infusione da 50 ml.

Determinazione AIFA: N. 36, 13 giugno 2005. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Erbitux[®] in combinazione con Irinotecan è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esprime il recettore per l'*epidermal growth factor* (EGFR) dopo fallimento di terapia citotossica contenente Irinotecan.

FASLODEX[®] (fulvestrant), AIC: N. 036387013/E, **Confezione:** 250 mg/5 ml soluzione iniettabile 1 siringa preriempita 5 ml + ago uso intramuscolare.

Determinazione AIFA: N. 37, 13 giugno 2005. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Trattamento di donne in postmenopausa affette da carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori per gli estrogeni positivi in ricaduta di malattia durante o dopo terapia antiestrogenica adiuvante o progressione di malattia durante terapia con un anti estrogeno.

FOSCAN[®] (temoporfin), AIC: N. 036433023/E, **Confezione:** 4 mg/ml soluzione iniettabile 1 fiala da 5 ml uso endovenoso.

Determinazione AIFA: N. 64, 26 settembre 2005. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Foscan[®] è indicato per il trattamento palliativo di pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo in fase avanzata che hanno fallito precedenti terapie e non sono adatti a un trattamento di radioterapia, chirurgia o chemioterapia sistemica.

GLIADEL[®] (carmustin), AIC: N. 034709016/M. **Confezione:** 7,7 mg 8 impianti.

Determinazione AIFA: N. 141, 14 ottobre 2005. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Gliadel[®] impianto è indicato nei pazienti con recente diagnosi di glioma ad alto grado di malignità in aggiunta all'intervento chirurgico e alla radioterapia. Gliadel impianto è indicato come aggiunta all'intervento chirurgico nei pazienti affetti da glioblastoma multiforme con recidive comprovate da esami istologici, per i quali è indicata la resezione chirurgica.

HERCEPTIN[®] (trastuzumab), AIC: N. 034949014/E. **Confezione:** 150 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa 1 flaconcino uso endovenoso.

Determinazione AIFA: N. 100, 24 luglio 2006. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Trattamento in fase iniziale: trattamento di pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER-2 positivo dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile), Herceptin deve essere utilizzato soltanto in pazienti affette da tumore con iperespressione di HER-2 o con amplificazione del gene HER-2 come determinato mediante un test accurato e convalidato.

KEPIVANCE[®] (palifermin), AIC: N. 036927010/E. **Confezione:** 6,25 mg polvere per soluzione iniettabile uso endovenoso flaconcino vetro 6 flaconcini. **Determinazione AIFA:** N. 95, 30 giugno 2006. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Kepivance[®] è indicato per ridurre l'incidenza, la durata e la gravità della mucosità orale in pazienti con neoplasie ematologiche che ricevono una terapia mieloablattiva associa-

ta a un'alta incidenza di mucosite grave e richiedente supporto di cellule staminali ematopoietiche autologhe.

NEXAVAR[®] (sorafenib), **AIC:** N. 037154010/E. **Confezione:** 112 compresse rivestite con film in blister da 200 mg.

Determinazione AIFA: N. 106, 9 novembre 2006. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Pazienti con carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato (stadio IV) dopo fallimento terapeutico a una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia.

SPRYCEL[®] (dasatinib), **AIC:** N. 037400013/E, N. 037400025/E, N. 037400037/E, N. 037400049/E, N. 037400052/E, N. 037400064/E. **Confezione:** 20 mg compresse rivestite con film blister 56 compresse, 50 mg compresse rivestite con film blister 56 compresse, 70 mg compresse rivestite con film blister 56 compresse, 20 mg compresse rivestite con film flacone HDPE 60 compresse, 50 mg compresse rivestite con film flacone HDPE 60 compresse, 70 mg compresse rivestite con film flacone HDPE 60 compresse.

Determinazione AIFA: N. 151, 16 maggio 2007. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza a una precedente terapia comprendente imatinib mesilato. Trattamento di adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) e LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza a una precedente terapia.

SUTENT[®] (sunitinib), **AIC:** N. 037192010/E, N. 037192022/E, N. 037192034/E. **Confezione:** 30 capsule da 25 mg, 30 capsule da 12,5 mg, 30 capsule da 50 mg.

Determinazione AIFA: N. 107, 9 novembre 2006. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC) dopo fallimento di una terapia con interferone alfa o interleuchina-2.

TARCEVA[®] (erlotinib), **AIC:** N. 036871010/E, N. 036871022/E, N. 036871034/E. **Confezione:** 25 mg 30 compresse rivestite con film blister pvc/alu, 100 mg 30 compresse rivestite con film blister pvc/alu e 150 mg 30 compresse rivestite con film blister pvc/alu.

Determinazione AIFA: N. 99, 24 luglio 2006. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico.

ZEVALIN[®] (ibrutumomab tiuxetano), **AIC:** N. 036311013/E, **Confezione:** 1,6 mg/ml kit per preparazione radiofarmaceutica per infusione 1 flaconcino 2 ml uso endovenoso.

Determinazione AIFA: N. 35, 13 giugno 2005. **Indicazione terapeutica sottoposta a monitoraggio:** Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+, ricaduti o refrattari a rituximab.

Glossario

5-FU: 5-fluorouracile è un farmaco antitumorale, appartenente al gruppo degli antime-taboliti. Agisce bloccando la sintesi del DNA e quindi la riproduzione cellulare. È uno dei farmaci più impiegati ed efficaci nella chemioterapia dei tumori. Da solo o in asso-ciazione con altri farmaci antitumorali viene utilizzato principalmente per la cura dei tumori maligni epiteliali, soprattutto del retto, del colon, della mammella, dello stoma-co e del pancreas (primitivo).

Acido folinico: generalmente somministrato come folinato di calcio, è un adiuvante usato in chemioterapia in associazione con il metotrexato. Inoltre viene usato in com-binazione con 5-FU. Non si tratta di acido folico.

Adenocarcinoma: tumore maligno epiteliale con aspetti ghiandolari o derivante da tes-suto epiteliale ghiandolare.

AIC: Autorizzazione all'Immissione in Commercio rilasciata dall'Autorità Competente.

Alopecia: caduta parziale o totale dei capelli.

Anemia: carenza di emoglobina nel sangue.

Antitumorale: si oppone alla crescita di un tumore.

Astrocitoma anaplastico: l'astrocitoma è un tumore di tipo benigno ma suscettibile di trasformazione maligna. La tendenza alla malignità è espressa in gradi. *Kernohan* ne considera quattro, i gradi 1-2 sono considerati benigni, i gradi 3 e 4 sono maligni; il 4° è il più maligno e corrisponde al glioblastoma multiforme (GBM). L'OMS considera inve-ce 3 gradi: astrocitoma, astrocitoma anaplastico (grado 3 di *Kernohan*) e glioblastoma multiforme (grado 4 di *Kernohan*).

Biopsia: prelievo, a scopo diagnostico, di materiale patologico da sottoporre a studio microscopico. Può essere eseguito su lesioni superficiali mediante apposite pinze, su lesio-ni poste in cavità viscerali o sierose mediante endoscopia, su lesioni profonde mediante agobiopsia (biopsia a cielo coperto) o approccio chirurgico (biopsia a cielo aperto).

Bronchiolo-alveolare (carcinoma): istotipo di carcinoma polmonare (poco comune).

Broncoscopia: esplorazione in endoscopia dell'albero bronchiale.

C di Duke: la stadiazione dei tumori; in particolare, quelli del colon retto, oltre ad esse-re classificati tramite il sistema TNM, vengono ripartiti anche tramite la classificazione di *Duke* e nello specifico:

- *stadio A:* tumore limitato alla parete intestinale;
- *stadio B:* tumore diffuso ai tessuti extra-rettali senza interessamento linfonodale;
- *stadio C:* metastasi ai linfonodi regionali.

Cancerogenesi (oncogenesi, carcinogenesi): complesso di cambiamenti che determinano la trasformazione di una cellula normale in una cellula neoplastica.

Cancerogeno (carcinogeno, oncogeno): agente che porta a un innalzamento significativo dell'incidenza di certi tumori in quegli individui che ad esso sono esposti rispetto a coloro che a tale agente non sono esposti.

Cancro: tumore maligno; si divide in due principali categorie: carcinomi e sarcomi.

Carcinoma: tumore maligno costituito da cellule epiteliali. Quello che non supera la membrana basale dell'epitelio di origine si chiama *in situ*.

Carcinoma mammario: indica un tumore maligno che origina dalle cellule epiteliali della ghiandola mammaria. Si possono inoltre rilevare, raramente, tumori della mammella originanti da altri tipi di tessuti. È il tumore femminile più frequente nei paesi industrializzati.

Carcinoma polmonare (CP): rappresenta la maggiore causa di morte per cancro nel mondo occidentale e la seconda causa di morte dopo le malattie cardiovascolari. La sua prognosi è fra le più infauste (in media solo il 10-15% dei pazienti sopravvive dopo 5 anni dalla diagnosi). Il fumo di sigaretta rappresenta il più importante fattore di rischio (l'80-90% dei pazienti affetti da CP è stato a lungo esposto al fumo). Si suddivide in due ampi gruppi: a piccole cellule (SCLC) che rappresenta circa il 20-25% di tutti i casi di CP e non a piccole cellule (NSCLC) che comprende la restante parte. I tumori polmonari appartenenti ai due gruppi mostrano numerose e importanti differenze.

Carcinoma renale (RCC): viene detto anche tumore a cellule renali o adenocarcinoma renale ed è un tumore che origina nelle cellule della mucosa dei tubuli renali.

Chemioterapia: è una terapia medica per i tumori solidi ed ematologici. Il meccanismo di azione dei farmaci chemioterapici consiste nell'impedire la divisione e la riproduzione delle cellule tumorali. Attraverso il sangue, i farmaci raggiungono le cellule tumorali in qualunque parte del corpo e le inibiscono progressivamente fino a portarle alla morte; tuttavia, essi agiscono anche su una parte di cellule sane, e sebbene queste siano in grado di riparare il danno causato dai farmaci, ciò può causare temporanei effetti collaterali. La maggior parte di questi scompare alla conclusione del trattamento. Lo schema di trattamento chemioterapico, differente a seconda della patologia e dello stadio di malattia, è pianificato attentamente dall'oncologo ed è, di solito, articolato in più cicli seguiti da un periodo di riposo. Ogni ciclo è costituito da un numero variabile di sedute di trattamento. Nel periodo di riposo tra un ciclo e l'altro, le cellule e i tessuti normali si riprendono dai danni causati dai chemioterapici. La chemioterapia può essere attuata prima della chirurgia allo scopo di ridurre un tumore troppo voluminoso e facilitarne la rimozione, oppure nel caso in cui il tumore sia attaccato troppo saldamente al tessuto sano circostante e non possa essere asportato con il solo intervento (terapia neoadiuvante). La chemioterapia può essere attuata dopo la chirurgia nel caso in cui tutta la massa tumorale visibile sia stata asportata, ma sussista il rischio che alcune cellule tumorali, rimaste in

circolo e non altrimenti diagnosticabili, possano nel tempo dare origine a una ripresa della malattia. In tali casi la chemioterapia ha lo scopo di distruggere queste eventuali cellule residue, abbassando le possibilità di una eventuale recidiva (terapia adiuvante). La chemioterapia può essere attuata anche quando non è stato possibile rimuovere completamente il tumore con la chirurgia o quando la malattia si presenta già in forma metastatica e quindi non è operabile. In questo caso, potrebbe servire non per ottenere la guarigione, ma per ridurre il volume tumorale e, di conseguenza, i sintomi. La chemioradioterapia o chemio-irradiazione invece si attua contemporaneamente alla radioterapia.

Chemioterapico (farmaco): agente in grado di ostacolare la proliferazione cellulare e di determinare la morte di cellule, il cui impiego definisce la cosiddetta chemioterapia.

Cisplatino: è un agente chemioterapico appartenente alla categoria dei farmaci generici citotossici ed è usato per il trattamento di alcune forme tumorali, tra le quali quelle a carico di testicolo, vescica, polmone, esofago, stomaco e ovaio. Il cisplatino può causare anemia, con conseguente stanchezza, nausea e vomito, nonché riduzione di una parte dei globuli bianchi, deputati alla difesa dell'organismo, con un accresciuto rischio di sviluppare infezioni.

Citochine: sono un gruppo di proteine o di glicoproteine regolatrici normalmente prodotte dall'organismo umano in piccole quantità. Esse agiscono come mediatori chimici tra varie cellule e inducono il loro effetto legandosi a specifici recettori membranali e prendono parte a diversi eventi intracellulari di trasduzione del segnale. Molte citochine agiscono su o sono prodotte dai leucociti (globuli bianchi) che costituiscono il sistema immunitario e che sono coinvolti nella risposta infiammatoria. Giocano un ruolo centrale nella regolazione di entrambe le funzioni e nei processi ad esse correlati, come l'emopoiesi (la produzione delle cellule del sangue a partire dalle cellule staminali presenti nel midollo osseo adulto) e la guarigione di una ferita. Molti farmaci immunosoppressivi e antinfiammatori agiscono regolando la produzione di citochine diverse.

Citologico (esame): studio microscopico e biochimico di cellule, eseguito soprattutto a scopo diagnostico.

Classificazione TNM: è un sistema di classificazione internazionale dei tumori maligni, a partire da cui si può ricavare lo stadio della malattia, proposto da Pierre Denoix nel 1946. Ogni tumore viene classificato attraverso questa sigla, che ne riassume le caratteristiche principali, contribuendo a determinare la stadiazione, da cui deriveranno, insieme ad altri fattori, le scelte terapeutiche e la prognosi (probabilità di guarigione) associata. In particolare:

- Classificazione pT: può essere 1, 2, 3, 4 a seconda della sua grandezza (1 piccola, 4 grande). Può inoltre essere *is* ovvero *in situ*.
- Classificazione pN: indica lo stato dei linfonodi vicini al tumore, se è 0 sono del tutto indenni, altrimenti può valere 1, 2, 3 con gravità via via crescente.
- Classificazione pM: indica la presenza di metastasi a distanza, esso può valere solo 0 (nessuna metastasi) o 1 (presenza di metastasi).

Diagnosi: giudizio clinico che consiste nell'identificazione di una determinata malattia mediante l'esame clinico del paziente e l'esecuzione di indagini di laboratorio e strumentali.

ECOG: Performance Status, o stato di validità del paziente, secondo la scala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). In particolare:

- 0: capace di condurre una normale attività e una normale vita di relazione, senza alcuna restrizione;
- 1: capace di condurre un'attività lavorativa leggera, in grado di affrontare cure ambulatoriali;
- 2: incapace di compiere un'attività lavorativa, capace di accudire se stesso e di affrontare cure ambulatoriali, in riposo assoluto per meno del 50% delle ore diurne;
- 3: limitato nell'accudire la propria persona, costretto a letto per più del 50% delle ore diurne;
- 4: totalmente costretto a letto, incapace di accudire se stesso, necessita di continua assistenza;
- 5: deceduto.

Ecografia (ecotomografia): è un sistema di indagine diagnostica medica che non utilizza radiazioni ionizzanti ma ultrasuoni e si basa sul principio dell'emissione di eco e della trasmissione delle onde ultrasonore. Questa tecnica è utilizzata routinariamente in ambito internistico, chirurgico e radiologico. Oggi infatti tale metodica viene considerata come esame di base o di filtro rispetto a tecniche di imaging più complesse come TAC, imaging a risonanza magnetica, angiografia.

EGFR: *epidermal growth factor receptor*; recettore del fattore di crescita epidermico.

Ematocrito (HCT): parametro ematologico espressione del volume relativo occupato dai globuli rossi in 100 ml di sangue. I valori normali sono all'incirca 40-45% per l'uomo e 36-42% per la donna.

Emocromo (emocromocitometrico): esame, eseguito su un campione di sangue, che consente la determinazione del numero di eritrociti, leucociti, emoglobina e di una serie di parametri ematologici da essi derivati.

Emorragia: è la perdita di sangue dal corpo. A seconda della componente interessata si può parlare di emorragia arteriosa, venosa o capillare.

Endocrino: aggettivo utilizzato per identificare la capacità di talune cellule di elaborare e secernere ormoni.

Endoscopia: esame visivo diretto dell'interno dei visceri cavi che utilizza uno strumento detto endoscopio; oltre a consentire la visione può permettere l'esecuzione di alcune manovre diagnostiche e terapeutiche.

Epatocarcinoma: tumore maligno epiteliale del fegato.

Epitelio (o tessuto epiteliale): tessuto che riveste la superficie interna ed esterna di strutture e cavità corporee (epitelio di rivestimento), che presenta cellule dotate di attività secernente (epitelio ghiandolare) oppure che riveste la superficie di organi di senso specifico (epitelio sensoriale).

Epitelioma: indica una neoplasia di origine epiteliale che può identificare sia tumori benigni (adenoma, papilloma) che maligni (carcinoma).

ER: recettore estrogeno.

Eziologia: insieme delle cause che provocano una malattia.

FEVS: frazione di eiezione ventricolare sinistra.

FISH/CISH: sono indagini di secondo livello al fine di una valutazione prognostica e predittiva su tutti i casi 2+. Vanno eseguite su materiale istologico e rappresentano la tecnica di elezione per preparati citologici. Un'accurata determinazione di HER-2 è fondamentale per il trattamento ottimale della paziente e l'IHC (immunoistochimica) e la FISH (ibridazione a fluorescenza *in situ*) sono gli attuali metodi standard per la determinazione dell'espressione di HER-2. Il tumore mammario HER-2+ viene definito come IHC 3+ o FISH/CISH (ibridazione cromogenica *in situ*) positivo; i casi IHC 2+ devono essere sempre rivalutati con FISH o CISH. La positività dell'HER-2 è necessaria per il trattamento con trastuzumab in pazienti affette da carcinoma della mammella.

Follow-up: periodo di osservazione di un paziente successivo a un trattamento.

Glioblastoma multiforme: è un tumore di tipo maligno corrispondente al grado 4 di *Kernohan*.

Glioma: è un tumore del tessuto nervoso che può colpire la massa cerebrale (glioma encefalico), il midollo spinale (glioma midollare) o la retina (glioma della retina). Quest'ultima è la forma più maligna e presenta caratteri di ereditarietà.

HER-2: *human epidermal growth factor receptor type 2*; recettore HER-2.

Hercept-Test: è una tecnica immunocitochimica semi-quantitativa che determina l'overespressione delle proteine di membrana erb2 nel cancro della mammella (Her-2, erb 2, c-erb-B2).

Imatinib mesilato: viene chiamato anche *CGP57148B* oppure *STI571* soprattutto nelle vecchie pubblicazioni. Nome della specialità medicinale è Glivec® ed è usato principalmente nel trattamento di leucemia mieloide cronica (LMC) e di tumori stromali gastrointestinali (GISTs). Fa parte di una nuova classe di agenti biologici che agiscono su un segnale specifico invece di inibire in maniera generalizzata la rapida divisione delle cellule.

Immunoterapia: trattamento delle malattie basato sull'utilizzo di sostanze che modificano la risposta immunitaria. L'immunoterapia in oncologia utilizza sostanze ad azione immunomodulante quali: anticorpi monoclonali, interferoni e interleuchina-2.

Incidenza: numero di nuovi casi di tumore che si verificano in una popolazione, in un determinato periodo di tempo.

Infusione: somministrazione lenta in vena di soluzioni a scopo terapeutico.

Interferone: componente di una famiglia di proteine (interferoni), prodotte da diverse cellule in risposta a stimoli vari, comprese le infezioni virali. Gli interferoni sono in grado di esercitare un'attività antivirale e funzioni immunoregolatrici. In base alle caratteristiche strutturali e alle funzioni biologiche vengono classificati in alfa, beta e gamma. L'interferone-alfa ricombinante viene utilizzato nella terapia di determinate neoplasie quali: alcune forme di leucemie e linfomi, carcinoma renale e melanoma.

Interleuchina: termine generico riferito a un gruppo di proteine prodotte da vari tipi di cellule tra cui linfociti e macrofagi, che regolano molte funzioni del sistema immunitario, così come diverse altre funzioni. L'interleuchina-2 viene impiegata nella terapia delle forme metastatiche di carcinoma renale e melanoma.

Intracavitaria (IC): via di somministrazione regionale di farmaci all'interno di uno spazio o cavità corporea. Ne fanno parte la via intratecale, intrapleurica, intraperitoneale e intravescicale.

Intraperitoneale: via di somministrazione di farmaci all'interno del liquido peritoneale, cioè del liquido che umidifica la superficie di gran parte degli organi contenuti nell'addome e anche di parte degli organi pelvici.

Intrapleurica: via di somministrazione di farmaci all'interno del liquido pleurico, cioè del liquido che umidifica la superficie che riveste i polmoni.

Intrarteriosa (IA): via di somministrazione regionale impiegata per farmaci destinati a un organo o a un distretto corporeo.

Intratecale (IT): via di somministrazione di farmaci all'interno del liquido che circonda il midollo spinale.

Intravenosa o endovenosa (IV o EV): la via di somministrazione di farmaci più utilizzata.

Iperplasia: aumento del numero delle cellule di un determinato tessuto. Il rischio cancerogeno di una iperplasia è nullo, ad eccezione delle iperplasie atipiche (iperplasia duttale e lobulare atipica mammaria, iperplasia atipica dell'endometrio), sulle quali può insorgere un cancro.

Ipersensibilità: stato in cui un soggetto manifesta effetti allergici in seguito all'esposizione a certe sostanze (allergeni) alle quali era già stato esposto in precedenza.

Ipertrofia: aumento delle dimensioni di un tessuto o di un organo, causato dall'incremento delle dimensioni delle cellule che lo costituiscono piuttosto che per il numero di queste (iperplasia).

Irinotecan (IRI): è uno dei farmaci più attivi nel trattamento dei pazienti con carcinoma del colon-retto in fase avanzata. È un inibitore della topoisomerasi I; viene dato con la combinazione standard per questo tipo di tumori (la combinazione di fluorouracile e folati) in un regime che si chiama FOLFIRI (da FOL= folati, F= 5-FU, IRI= irinotecan).

Istologico (esame): studio di tessuti prelevati mediante biopsia. L'esame istologico consente di identificare la natura e le caratteristiche delle cellule del tessuto prelevato.

Istotipo: tipo istologico; tipo di cellule presenti in un determinato tessuto.

Leucemia: malattia, acuta o cronica, che origina dalla trasformazione neoplastica di cellule progenitrici degli elementi cellulari del sangue.

Linfoma: tumore maligno del sistema linfatico.

Linfoma di Hodgkin (LH): linfoma che origina da linfonodi disposti assialmente lungo il dotto toracico in individui generalmente tra i 15 e i 35 anni di età. Resta sovente a lungo localizzato nelle sedi di origine e si caratterizza per la presenza nel suo contesto di particolari cellule chiamate di Reed Sternberg.

Linfoma Non Hodgkin (LNH): alcuni tipi di linfomi che presentano importanti differenze rispetto al linfoma di Hodgkin e che vengono classificati in base al grado di malignità delle loro cellule in LNH ad alto grado, basso grado e grado intermedio.

Linfonodo: elemento costitutivo del sistema linfatico costituito da un corpicciolo di tessuto linfatico situato lungo il decorso dei vasi linfatici.

Linfopenia (linfocitopenia): riduzione del numero dei linfociti nel sangue.

LLA: leucemia linfoblastica acuta.

LMA: leucemia mieloide acuta.

LMC: leucemia mieloide cronica.

Locoregionale (chemioterapia): trattamento nel quale i farmaci chemioterapici vengono somministrati localmente in un organo o in un distretto corporeo. Ha come scopo quello di favorire la massima concentrazione dei farmaci nella neoplasia, risparmiando il resto dell'organismo.

Malattia metastatica: presenza di metastasi alla diagnosi oppure di recidive dopo una terapia per il tumore primitivo.

Mammografia: indagine radiologica della mammella basata sull'impiego di raggi X. Viene utilizzata nello screening del carcinoma mammario.

Marcatore tumorale: sostanza che rappresenta un segnale della presenza e dello sviluppo di un tumore. I marcatori tumorali più utilizzati nella pratica clinica sono: CEA, CA 15-3, CA 125, CA 19-9, AFP, NSE, PSA.

Mastectomia: asportazione di una mammella.

Mediana: il valore/modalità (o l'insieme di valori/modalità) assunto dalle unità statistiche che si trovano nel mezzo della distribuzione data X di un carattere quantitativo oppure qualitativo ordinabile (ovvero le cui modalità possano essere ordinate in base a qualche criterio). È un indice di posizione e si definisce come quel valore che bipartisce la distribuzione ordinata in senso non decrescente delle modalità di un carattere. Rispetto alla media aritmetica, la mediana è un indice più resistente perché non cambia se un valore eccezionale è presente nella distribuzione.

Metastasi: la disseminazione di un processo evolutivo dalla sua sede di origine ad altri organi per derivazione dalla crescita di cellule tumorali individuabili da alcune caratteristiche tipiche del tessuto originario ma non del sito di impianto. La capacità di dare metastasi (molto diversa da tumore a tumore) è la principale peculiarità che hanno i tumori maligni rispetto ai tumori benigni, e sono quasi sempre proprio le metastasi quelle che provocano la morte dell'organismo, raramente il tumore primitivo.

Microcitoma polmonare: carcinoma polmonare a piccole cellule.

Midollo osseo: materiale spugnoso che riempie il tessuto osseo e contiene anche le cellule staminali, che danno origine a tre diversi tipi di cellule del sangue (globuli rossi, o eritrociti; globuli bianchi, o leucociti; piastrine, o trombociti).

Mieloma multiplo (plasmacitoma): neoplasia caratterizzata dalla proliferazione e accumulo di linfociti B e plasmacellule che producono immunoglobuline monoclonali.

Natural Killer (NK): è un particolare tipo di linfocito che possiede la capacità di uccidere cellule maligne senza necessitare di una precedente sensibilizzazione o immunizzazione.

Neoplasia: neoformazione che consiste in una crescita anomala, indefinita e afinalistica di cellule.

Neutropenia: è la diminuzione del numero dei granulociti neutrofilii, o neutrofilii, uno dei 5 tipi di globuli bianchi che circolano nel sangue periferico.

Oncogene: gene la cui espressione aberrante o la cui inattivazione è coinvolta nel processo di cancerogenesi.

Ormone: sostanza elaborata da determinate cellule dell'organismo, la quale, secreta nel sangue, è in grado di esercitare una specifica attività su una cellula bersaglio distante. Gli ormoni provvedono alla regolazione della crescita, della maturazione e della riproduzione di determinate cellule o tessuti e inoltre collaborano al mantenimento del normale equilibrio metabolico dell'organismo.

Ormonoterapia: trattamento basato su sostanze ad attività ormonale o antiormonale.

Patogenesi: complesso degli eventi che portano allo sviluppo di una malattia.

PET: tomografia ad emissione di positroni; tecnica di indagine computerizzata per elaborare i segnali provenienti da un tomografo che rileva la distribuzione di molecole marcate emittenti positroni somministrate al soggetto in esame.

PgR: recettore progestinico.

PLT: piastrine oppure trombociti che giocano un ruolo essenziale nei processi di coagulazione. Valori normali vanno da 150-440 migliaia/ μ litro.

Polichemioterapia: trattamento che prevede l'impiego di più farmaci chemioterapici con diverso meccanismo di azione. Lo scopo, rispetto all'utilizzo di un solo farmaco, è principalmente quello di superare la resistenza delle cellule tumorali.

Prevalenza: indica in un dato momento il numero di persone di una data area geografica che si sono ammalate di tumore in passato, sia esso recente o lontano, e che sono sopravvissute.

Prevenzione primaria: strategia finalizzata all'eliminazione o riduzione dell'esposizione ambientale ad agenti cancerogeni noti.

Prevenzione secondaria: strategia finalizzata alla diagnosi precoce di un tumore, quando quindi questo è curabile, o anche al riconoscimento e al trattamento di suoi precursori (lesioni precancerose).

Profilassi: insieme di norme e provvedimenti atti a prevenire una malattia.

Prognosi: previsione del probabile decorso ed esito di una malattia.

Progressione tumorale: avanzamento clinico e/o patologico della malattia neoplastica.

Protocollo di ricerca: documento contenente tutto il programma relativo a una sperimentazione clinica.

Qualità della vita: percezione soggettiva che un individuo ha sia della propria salute fisica e psicologico-emotiva, che della posizione che ha nella vita nel contesto dell'ambiente in cui vive e in relazione alle proprie aspettative e preoccupazioni. In oncologia l'impatto sulla qualità di vita del paziente rappresenta uno dei parametri cruciali nella valutazione dell'efficacia di un trattamento.

Radioterapia: trattamento delle malattie basato sull'impiego di radiazioni ionizzanti.

Range interquartile: differenza tra il terzo e il primo quartile. Si utilizza per escludere l'influenza dei dati estremi di una distribuzione.

Rash: eruzione cutanea a rapida insorgenza, generalmente transitoria.

RBC: *red blood cells*; globuli rossi, sono cellule del sangue (dette anche eritrociti o emazie) a forma di disco appiattito, prive di nucleo, che trasportano l'ossigeno, fissato tramite l'emoglobina in esse contenuta, fino alle cellule dei tessuti e riportano ai polmoni parte dell'anidride carbonica prodotta. Il valore normale nell'uomo è di 4,5-6 milioni/mm³, nella donna 4-5,5 milioni/mm³.

Recettore: molecola posta all'interno o sulla superficie delle cellule, che è caratterizzata dalla capacità di legarsi selettivamente a una determinata sostanza e quindi di determinare uno specifico effetto fisiologico.

Remissione: regressione della neoplasia, che può essere completa con scomparsa della neoplasia (remissione completa) o parziale con riduzione della neoplasia superiore al 50% (remissione parziale). Vedi anche risposta terapeutica.

Rituximab (specialità Mabthera®): è un anticorpo monoclonale che trova indicazione nel trattamento del linfoma non-Hodgkin (NHL) a cellule B, a basso grado. Il rituximab si lega a una proteina, chiamata CD20, posta sulla superficie dei linfociti a cellule B, sia quelle che causano il linfoma non-Hodgkin che quelle normali.

Sarcoma: tumore maligno costituito da cellule del tessuto connettivo, muscolare, osseo, cartilagineo, delle pareti vascolari e delle cellule di Schwann.

Scintigrafia: metodica diagnostica di medicina nucleare che fornisce la rappresentazione della distribuzione di un composto radioattivo nell'organismo o in un determinato organo.

Screening: programma di selezione degli individui con cancro o con precursori di cancro da un gruppo di persone. Lo screening si prefigge come obiettivo la diagnosi precoce.

Stadio: termine tecnico usato per descrivere le dimensioni del tumore e la sua eventuale diffusione a distanza.

Stato menopausale: cessazione delle mestruazioni e, quindi, della funzione riproduttiva nella donna.

Stazionarietà: mancata riduzione della neoplasia.

TAC: tomografia assiale computerizzata; tecnica di indagine radiologica, che consente di ottenere immagini di determinate sezioni opportunamente scelte del corpo.

Trattamento ormonale/endocrino: è indicato in caso di malattia endocrino responsiva (recettori ormonali positivi) in paziente asintomatica.

Tumore: neoformazione, in cui la moltiplicazione delle cellule risulta essere incontrollata e progressiva; neoplasia.

Tumore benigno: neoplasia che non possiede la capacità di invadere i tessuti circostanti e di sviluppare metastasi. Il tumore appare rivestito da una capsula o ben circoscritto ed è costituito da cellule che crescono in modo ordinato e appaiono omogenee nella forma, nelle dimensioni e nelle caratteristiche nucleari e citoplasmatiche.

Tumore maligno: neoplasia che possiede la capacità di invadere i tessuti circostanti e di sviluppare metastasi. Il tumore appare non capsulato o presenta una capsula incompleta ed è costituito da cellule a crescita disordinata con forma e dimensioni variabili e alterazioni nucleari e citoplasmatiche.

WBC: *white blood cells*; i globuli bianchi, cellule del sangue, sono detti anche leucociti, svolgono funzioni difensive, contro i microrganismi. Alcuni di essi accorrono nei tessuti dove siano penetrati batteri o sostanze estranee, li circondano emettendo prolungamenti e poi li distruggono. Altri producono sostanze, dette anticorpi, che neutralizzano l'azione nociva di virus e batteri eventualmente penetrati nell'organismo.

Finito di stampare nel mese di aprile 2008
dalle Arti Grafiche Tris s.r.l.
Via delle Case Rosse, 23 - 00131 Roma
per conto de Il Pensiero Scientifico Editore, Roma