

somministrazione. Dopo aver consultato le "Liste Farmaci pediatrici ad uso consolidato" (AIFA Legge 648/96) 112 prescrizioni (23 p.a.) sono risultate in deroga per l'età, 68 prescrizioni (21 p.a) per l'indicazione, 8 prescrizioni (2 p.a) per la dose. 22 prescrizioni hanno, infine, previsto di spezzare/frantumare le compresse e, addirittura, aprire le capsule (3 prescrizioni).

**Conclusioni.** Lo studio ha permesso di intercettare e analizzare i farmaci prescritti off-label per indicazione, età, dose e via di somministrazione a garanzia della sicurezza del paziente e delle figure sanitarie coinvolte. La collaborazione multidisciplinare ha fatto emergere maggior consapevolezza dei bisogni clinici e la necessità di uniformare il trattamento sanitario. L'interazione tra SIFO, le società scientifiche pediatriche e AIFA garantirebbe l'armonizzazione del processo regolatorio a tutela delle figure coinvolte e un maggior livello qualitativo del SSN.

#### **VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLE NUOVE LIMITAZIONI AIFA PER L'USO DEL PALIVIZUMAB**

V. Belleudi, T. Salvitti, F. Trotta, L. Pinarelli, M. Davoli, A. Addis\*  
*Dipartimento di Epidemiologia ~ Roma*

**Background e obiettivi.** Fin dalla sua introduzione nel mercato il palivizumab è stato indicato nella prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS). Indipendentemente da quanto riportato nella scheda tecnica, le raccomandazioni d'uso del medicinale sono cambiate nel tempo a livello internazionale e nazionale. Nel 2016 l'AIFA ha modificato, attraverso l'aggiornamento del piano terapeutico, i criteri che regolano il rimborso del farmaco limitandolo ai neonati con età gestazionale  $\leq 29$  settimane e rendendolo disponibile invece per alcune categorie particolarmente a rischio non previste dalla scheda tecnica (1). Gli obiettivi di questo studio sono quello di misurare l'impatto delle nuove decisioni regolatorie relative al palivizumab sulle ospedalizzazioni nella popolazione target e sul numero di prescrizioni con palivizumab registrati in pazienti con meno di 2 anni prima e dopo le modifiche dei criteri di rimborso da parte dell'AIFA.

**Materiali/metodi.** Le analisi sono state realizzate sulla base delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e delle prescrizioni dei farmaci rimborsate dal Servizio Sanitario Regionale della Regione Lazio nei bambini sotto i 2 anni. Le analisi hanno tenuto conto del periodo epidemico del VRS prima della pubblicazione della nuova indicazione AIFA (1 ottobre 2014-1 aprile 2015; 1 ottobre 2015-1 aprile 2016) e dopo (1 ottobre 2016 -1 aprile 2017). Gli esiti in studio erano il tasso di ospedalizzazione collegabile al VRS e il tasso di utilizzo di palivizumab somministrato alla popolazione in esame.

**Risultati.** Il totale dei bambini ricoverati per complicanze legate al VRS compreso nello studio è stato pari a 1663. In questa coorte, nel periodo precedente l'introduzione delle nuove regole AIFA, il tasso di ospedalizzazione registrato è stato pari a 6,2 per 1000 bambini di età compresa tra 0-2 anni e residenti nel Lazio verso il 5,1 per 1000 osservato nella stessa popolazione nel periodo post-decisioni AIFA ( $p=0,0007$ ). Il numero di dosi del palivizumab ha registrato nel periodo post-decisioni AIFA una riduzione del 36%. Tali risultati sono stati analizzati anche tenendo conto delle diverse classi di età dei bambini sotto i 2 anni (il 61,2% delle infezioni era nella classe di età 0-3 mesi) e dell'età gestazionale alla nascita.

**Conclusioni.** Lo studio conferma quanto già osservato in altri contesti (2) e mostra come l'implementazione nel 2016 delle nuove decisioni AIFA per il rimborso del palivizumab non è associato ad un aumento di ospedalizzazione per VRS nella popolazione target a fronte di una concomitante riduzione significativa del numero di dosi prescritte di palivizumab.

**Bibliografia.** 1. Addis A, Marchetti F, Bonati M Registrazione, rimborso e uso appropriato dei farmaci non sono sinonimi. il caso del palivizumab Medico e Bambino 2016;35:507-512. 2. Grindeland CJ, Mauriello CT, Leedahl DD, Richter LM, Meyer AC. Association Between Updated Guideline-Based Palivizumab Administration and Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35:728-32.

## **RADIOFARMACIA**

### **SVILUPPO DI UN SISTEMA DI GESTIONE E DI VERIFICA DEL RISCHIO MICROBIOLOGICO NELLA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI INIETTABILI**

S. Vannicola\*<sup>[2]</sup>, A. Berbellini<sup>[3]</sup>, I. Grappasonni<sup>[1]</sup>, I. Mazzoni<sup>[2]</sup>, A. Vagnoni<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>Università degli Studi di Camerino Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica ~ Camerino, <sup>[2]</sup>Unità Operativa Complessa Farmacia Ospedaliera Area Vasta 5 Ascoli Piceno ~ Ascoli Piceno, <sup>[3]</sup>Unità Operativa Complessa Medicina Nucleare Area Vasta 5 Ascoli Piceno ~ Ascoli Piceno

**Background e obiettivi.** Il farmacista ospedaliero in Medicina Nucleare (MN) costituisce il responsabile del Sistema di Assicurazione Qualità (SQA). L'ottemperanza alle NBP in Radiofarmacia incontra non poche difficoltà data la componente radioattiva e l'emivita del radionuclide. I limiti temporali stringenti imposti nella pianificazione dei processi ed esecuzione dei controlli di qualità rendono imprescindibile la convalida microbiologica degli ambienti, processi, operatori e la figura del farmacista nella strutturazione delle attività e come monitor delle stesse nel tempo. L'introduzione nella pratica diagnostica delle marcature cellulari in vitro (preparazioni estemporanee ad alto rischio microbiologico) ha comportato la revisione del SQA, integrandolo negli ambiti dell'assicurazione della sterilità. Il progetto ha avuto lo scopo di identificare, valutare ed eliminare i rischi associati alle preparazioni, con l'obiettivo di prevenire danni al paziente o perdite per l'Azienda.

**Materiali/metodi.** Il progetto si è sviluppato come segue. 1) Mappatura dei processi; 2) Validazione igienico-ambientale e monitoraggio microbiologico della Radiofarmacia; 3) Audit clinico; 4) Selezione disinfettanti. convalida Acido Peracetico ed introduzione dello schema di rotazione come profilassi allo sviluppo di resistenza batterica; 5) Redazione IOP e SOP. Sanitizzazione e Gestione dei controlli microbiologici in ambienti classificati ad "alto rischio microbiologico" nell'Azienda sanitaria. 6) Convalida in asepsi della marcatura e studio di metodi di controllo del processo con terreno Bact Alert®; 7) Convalida del saggio di apirogenicità. Test Gel Clot con LAL PYROGENT nella marcatura dei leucociti.

**Risultati.** Il monitoraggio ambientale 2013-2017 ha rilevato 2 sole non conformità ai limiti dell'Annex1. la crescita di CFU è risultata confinata e prontamente risolta. Con Audit clinico sono state ispezionate 14 attività e rilevate 4 deviazioni maggiori. accesso del personale/materiali alla RF e procedura di disinfezione. Come approccio reattivo alla sanificazione è stata studiata una check list di supporto all'operatore. La marcatura aseptica di piastine (111In-oxina senza kit) e leucociti (99mTc-HMPAO e Leukokit®) è stata convalidata con run consecutivi, sangue di volontari sani, Bact Alert e numero di campioni corrispondente ai passaggi più critici della preparativa. Nell'assessment del saggio Gel Clot sono emersi falsi positivi. interazione campione-reagente Amido idrossietilico ed effetti termodinamici da conservazione refrigerata. I fattori interferenti sono risultati tuttavia controllabili.

**Conclusioni.** L'aggiornamento del SQA, sotto la responsabilità del farmacista ospedaliero, ha avuto finalità preventive per assenza di reazioni avverse da contaminazione microbica del preparato nella storia clinica del reparto, e correttive visti gli errori rilevati nella fase di revisione e strutturazione dei processi/attività.

**Bibliografia.** G. Lucignani, L. Uccelli, A.L. Viglietti "La qualità nella preparazione dei radiofarmaci", Springer-Verlag Italia (2011); Ministero della Salute - DECRETO 30 marzo 2005, Approvazione e pubblicazione del I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana (GU Serie Generale n.168 del 21-7-2005); André S, Hédin S, Remize F, Zuber F., «Evaluation of peracetic acid sanitizers efficiency against spores isolated from spoiled cans in suspension and on stainless steel surfaces», *J Food Prot.* (Feb 2012), 75(2). 371-5;

### **LA QUALITÀ NELLE PREPARAZIONI DEI RADIOFARMACI. CONVALIDA DEL PROCESSO IN ASEPSI**

T. Scotognella\*<sup>[1]</sup>, F. Boninti<sup>[2]</sup>, S. Vincenti<sup>[2]</sup>, S. Bruno<sup>[3]</sup>, G. Damiani<sup>[3]</sup>, I. Scarano<sup>[5]</sup>, P. Laurenti<sup>[3]</sup>, A. Giordano<sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup>Unità di Medicina Nucleare, Fondazione Policlinico "A. Gemelli" ~ Roma, <sup>[2]</sup>Servizio di Igiene Ospedaliera, Fondazione Policlinico "A. Gemelli" ~ Roma, <sup>[3]</sup>Istituto di Sanità Pubblica, Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore ~ Roma, <sup>[4]</sup>Istituto di

Medicina Nucleare, Università Cattolica del Sacro Cuore ~ Roma, [5]Unità di Farmacia, Fondazione Policlinico "A. Gemelli" ~ Roma

**Background e obiettivi.** In base al Capitolo 11 delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare (NBP-MN), la convalida del processo in asepsi viene realizzata mediante il Media-fill. Tale test è un valido strumento per garantire la qualità microbiologica dei radiofarmaci, valutando in modo oggettivo la tecnica asettica delle preparazioni. In questo lavoro, riportiamo la nostra esperienza, inclusa una modifica rispetto a quanto riportato nelle linee guida.

**Materiali/metodi.** Seguendo le NBP-MN, in collaborazione con il Servizio di Igiene Ospedaliera, sono state realizzate due procedure. Mediafill-KIT, per la simulazione delle preparazioni radiofarmaceutiche ottenute per mezzo di kit, Mediafill-LEUCOCITI, per la preparazione dei radiofarmaci con leucociti del paziente. Ogni procedura è costituita da vial sterili, chiuse ermeticamente, vuote o contenenti il terreno di coltura (Tryptic Soy Broth, TSB), oltre che due vial (una vuota e una con TSB) utilizzate come controllo di processo. Le due procedure sono state preparate seguendo le linee guida dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN), con un'eccezione nella procedura Mediafill-KIT. Nella fase dell'eluizione del generatore, l'eluizione non viene simulata come da linee guida AIMN, ma vengono effettuate 3 eluizioni successive. Gli eluati vengono conservati, schermati, fino a completo decadimento; successivamente, sui campioni, il Servizio di Igiene Ospedaliera esegue il test di sterilità. Tale modifica è stata apportata per utilizzare il generatore prima del suo smaltimento e svincolarsi dalla necessità di utilizzare flaconcini sottovuoto. A seguito di ogni Media-fill, deve essere dimostrata l'assenza di unità contaminanti.

**Risultati.** Sono stati convalidati, mediante la procedura Mediafill-KIT, 8 operatori Tecnici Sanitari di Radiologia Medica. La convalida ha previsto lo svolgimento di tre prove consecutive, effettuate semestralmente il primo anno, e successivamente una volta all'anno. Con la procedura Mediafill-LEUCOCITI, sono stati validati 4 Medici Nucleari e 1 Farmacista. Data la criticità delle operazioni, la convalida ha previsto lo svolgimento di 3 prove consecutive, eseguite ogni 6 mesi. Tutte le prove eseguite (26 Mediafill-KIT, 18 Mediafill-LEUCOCITI) hanno dimostrato l'assenza di crescita di batteri e miceti.

**Conclusioni.** La modifica apportata rispetto alle linee guida AIMN, ha consentito di ottimizzare l'esecuzione del Media-fill, con guadagno in termini di tempo, gestione delle risorse e dei materiali. Il test del Media-fill si è confermato un passaggio fondamentale per garantire la qualità microbiologica dei radiofarmaci, e per costruire un adeguato sistema di assicurazione di qualità. I risultati ottenuti dal Media-fill dimostrano che ogni passaggio necessario per la preparazione dei radiofarmaci, viene eseguito in totale asepsi, da parte di operatori adeguatamente formati e validati.

#### ASPETTI NORMATIVI E PRATICI IN MATERIA DI TEST DI STERILITÀ SUI RADIOFARMACI ESTEMPORANEI

M. Roperti\*, M. Fazio, G. Perrego, G. Pieri, C. Bacci, V. Dacrema  
Istituto Clinico Humanitas ~ Milano

**Background e obiettivi.** I controlli di qualità dei Radiofarmaci devono essere eseguiti secondo le specifiche del produttore per i medicinali dotati di AIC, o secondo quanto previsto dalla normativa nel caso di preparati estemporanei, prodotti appena prima della somministrazione a partire dalle materie prime. Per garantire la sterilità e l'apirigenicità del preparato finale, è necessario eseguire una sterilizzazione mediante filtro a porosità 0,22 µm e sottoporre periodicamente dei campioni al test di sterilità.

**Materiali/metodi.** Nel giugno del 2016 i contenuti della SOP (procedura operativa standard) interna relativa agli aspetti microbiologici del preparato sono stati rivisti tenendo conto della normativa e al contempo delle problematiche legate alla reale pratica di laboratorio, produttività giornaliera e mensile di ciascun radiofarmaco, aliquote prodotte ad ogni sintesi, e tempi di decadimento. Per chi analizza i campioni, un laboratorio esterno dotato di certificazione AIFA, preliminarmente all'esecuzione del test di sterilità, è necessario verificare se ogni prodotto testato sia in grado di inibire la crescita dei microrganismi eventualmente presenti mediante test di batteriostasi e fungistasi in assenza e presenza di radiofarmaco. Poiché tale convalida richiede l'analisi di 7 aliquote da 1 ml per ogni farmaco, è possibile praticarla solo per i radiofarmaci prodotti di routine, 18F-FDG, 11C-Colina, 11C-Metionina e 68Ga-DOTATOC, considerando lo scarso numero delle produzioni annuali e i minimi quantitativi ad ogni sintesi di 18F-NaF e 18F-FLT, prodotti saltuariamente. Su questi farmaci si esegue solo il test di sterilità routinario su ciascun lotto, ma

l'aggiunta del test di fertilità ovvierebbe alla mancanza della convalida del metodo, anche se vi sarebbero costi molto elevati. Dopo la raccolta dei campioni, verificazione il completo decadimento, si procede con l'invio all'analisi mensile, il test di sterilità è effettuato mediante metodo per filtrazione in clean room.

**Risultati.** In seguito alla revisione della specifica SOP, sono stati sottoposti a test di sterilità routinario più di 140 campioni di radiofarmaci estemporanei, risultati tutti conformi alle specifiche.

**Conclusioni.** Tra la teoria e la pratica vi sono diversi aspetti non trascurabili che rendono a volte difficile la messa in atto di quanto richiesto dalla normativa. radioattività dei preparati da sottoporre al test, necessità di un laboratorio di microbiologia certificato con i costi che ne derivano, produttività a volte così ridotta nell'arco di un anno da non consentire il prelievo di un numero adeguato di campioni. In questo scenario, è compito della radiofarmacia trovare delle modalità operative tali da garantire i requisiti di qualità, efficacia e sicurezza previsti dalla normativa.

#### [68GA]NIVOLUMAB. UN NUOVO TRACCIANTE PET PER LA DIAGNOSI DI TUMORI ESPRIMENTI I RECETTORI PD-1

S. Migliari\*[1], A. Sammartano[1], B. Pellegrino[2], V. Regina[3], D. Cavazzini[4], S. Ottonello[4], G. Missale[3], A. Musolino[2], L. Ruffini[1]

[1]Struttura Complessa di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma ~ Parma, [2]Unità di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma ~ Parma, [3]Laboratorio di Immunologia Virale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma ~ Parma, [4]Dipartimento di scienze chimiche, della vita e della sostenibilità ambientale, Università degli Studi di Parma ~ Parma

**Background e obiettivi.** Negli ultimi anni, il blocco delle molecole del checkpoint immunitario tramite anticorpi monoclonali, come quelli diretti contro PD-1/PD-L1, ha permesso lo sviluppo di terapie avanzate in oncologia, consentendo di ritardare la crescita del tumore ed aumentare la sopravvivenza dei pazienti. Metodi non invasivi che permettono di rilevare PD-1 e PD-L1 ad elevata sensibilità e risoluzione potrebbero quindi essere molto utili nella selezione del paziente e nel monitoraggio dell'espressione PD-1/PD-L1. L'obiettivo di questo studio è stato quello di sviluppare un tracciante PET immunologico per l'imaging PD-1 usando un anticorpo anti-PD-1 con attività anti-tumorale comprovata.

**Materiali/metodi.** Abbiamo coniugato il chelante 1,4,7,10-tetraazaciododecano-1,4,7,10-tetraacetico (DOTA) all' anticorpo umano IgG4 inibitore del checkpoint immunitario PD-1 Nivolumab (BMS-936558, ONO-4538 o MDX1106, nome commerciale Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA) per poterlo marcare con il radioisotopo Gallium-68. Il tampone della soluzione di Nivolumab (10 mg/ml) è stato facilmente scambiato caricando la proteina su una colonna Biorad micro Bio-Spin 6, pre-equilibrata con sodio fosfato 0,1 M pH 8,5 mentre p-SCN-Bn-DOTA è stato sciolto nello stesso tampone ad una concentrazione di 10 mg/ml. La miscela di p-SCNBn-DOTA e Nivolumab è stata incubata per una notte a 4 ° C. L'affinità di legame del DOTA-Nivolumab alle cellule T esperimenti il recettore PD-1 è stata valutata dalla sua capacità di inibire il legame di PD-1 marcato con fluorocromo mediante citometria a flusso.

**Risultati.** Il DOTA non coniugato non ha mostrato alcun legame al recettore PD-1, mentre una curva di titolazione del Nivolumab e del DOTA-Nivolumab ha mostrato un' affinità di legame sovrapponibile. Successivamente, il complesso DOTA-Nivolumab è stato radiomarcato con 30-50 MBq di Ga-68 in 500 µl di acetato di sodio (pH 5.1) a temperatura ambiente. L'efficacia di radiomarcatura di [68Ga] DOTA-Nivolumab è stata determinata utilizzando la cromatografia su strato sottile (TLC), risultando circa del 75%. Il Ga-68 libero è rimasto all'origine della lastra della TLC.

**Conclusioni.** Complessivamente, questi primi risultati biologici e radiochimici suggeriscono che il nostro [68Ga]DOTA-Nivolumab è un promettente candidato per l'imaging PET di tumori esperimenti PD-1.

**Bibliografia.** 1. C. Xavier et al. Preclinical Validation, Dosimetry, and Toxicity of Ga-68-NOTA-Anti-HER2 Nanobodies for PET Imaging of HER2 Receptor Expression in Cancer Synthesis, Nucl Med, 54 (2013).776-784. 2. M. Kameswaran et al. Preparation & in vitro evaluation of 90Y-DOTA-rituximab. J Med Res, 2016, 143.57-65. 3. Zeglis B.M. et al. A practical guide to the construction of radiometalated bioconjugates for positron emission tomography, Dalton Trans, 2011 40. 6168. 4. Thakral P. al. An approach for conjugation of (177) Lu- DOTA-SCN-

Rituximab (BioSim) & its evaluation for radioimmunotherapy of relapsed & refractory B-cell non Hodgkins lymphoma patients, Indian J Med Res. 2014 139(4).544-54. 5. Ackova DG et al. Physicochemical Evaluation of Lyophilized Formulation of p-SCN-Bn-DOTA- and p-SCN-Bn-DTPA-rituximab for NHL Radio Immunotherapy, Iran J Pharm Res. 2016 15(3).295-302. 6. Report of 2nd Research Coordination Meeting on "Development and preclinical evaluation of therapeutic radiopharmaceuticals based on <sup>177</sup>Lu- and <sup>90</sup>Y- labelled monoclonal antibodies and peptides" Stip, Republic of Macedonia, 2012, 01-05. 7. Brom et al. Improved labelling of DTPA- and DOTA- conjugated peptides and antibodies with <sup>111</sup>In in HEPES and MES buffer, EJNMMI Research, 2012, 2.4. 8. Beylertgil et al. Pilot study of <sup>68</sup>Ga-DOTA-F(ab)<sub>2</sub>-trastuzumab in patients with breast, Nuclear Medicine Communications, 2013, 34(12). 9. Eichendorff et al. Biodistribution and PET imaging of a novel [<sup>68</sup>Ga]-anti-CD163-antibody conjugate in rats with collagen-induced arthritis and in controls, World Molecular Imaging Society, 2014 17.87-93. 10. Xu et al. Evaluation of <sup>68</sup>Ga-labeled MG7 Antibody. a targeted probe for PET/CT imaging of gastric cancer, Scientific Report, 2015 5.8626. 11. Wojciech et al. PD-L1 detection in tumors using [<sup>64</sup>Cu]Atezolizumab with PET. Bioconjug.Chem, 2016 27(9). 2103-2110. 12. Samit C. et al. Rapid PD-L1 detection in tumors with PET using a highly specific peptide. Biochemical and biophysical research communications, 2017 483.258-263. 13. Natarajan A. et al. Novel radiotracer for immunoPET imaging of PD-1 checkpoint expression on tumor infiltrating lymphocytes. Bioconjugate chemistry, 2015 26.2062-2069. 14. Schwamborn K. et al. Maldi imaging mass spectrometry-from bench to bedside. Biochim. Biophys. Acta, 2016 8. 15. Raymond F. et al. Human radiation dosimetry of [<sup>18</sup>F] FDG predicted from preclinical studies, Med.Phys., 2014 41(3). 16. <http://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2015-06-01c.htm>. 17. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/761034Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761034Orig1s000PharmR.pdf) 18. Haskamp et al. Noninvasive imaging of tumor PD-L1 expression using radiolabeled anti-PD-L1 antibodies, Cancer Res, 2015 75 (14). 19. Chatterjee et al. A humanized antibody for imaging immune checkpoint ligand PD-L1 expression in tumors. Oncotarget, 7(9). 20. Hnatowich DJ, Layne WW, Childs RL. The preparation and labeling of DTPA-coupled albumin. Int J Appl Radiat Isot. 1982 33(5).327-32. 21. Buchsbaum et al. Improved delivery of radiolabeled Anti-B1 monoclonal antibody to raji lymphoma xenografts by pre dosing with unlabeled anti-B1 monoclonal antibody, Cancer research 1992 52, 637-642. 22. Rashid et al. Immunoreactivity and biodistribution of In-111-labeled monoclonal antibody to a human high molecular weight-melanoma associated antigen, J Nucl Med, 1985 26.488-492. 23. Alsuliman, A. et al. Bidirectional crosstalk between PD-L1 expression and epithelial to mesenchymal transition. Significance in claudin-low breast cancer cells. Molecular cancer, 2015 14(1), 149. 24. Chatterjee, S. et al. A humanized antibody for imaging immune checkpoint ligand PD-L1 expression in tumors. Oncotarget, 2016 7(9), 10215. 25. Maute, R. L at al. Engineering high-affinity PD-1 variants for optimized immunotherapy and immuno-PET imaging. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015 112(47), E6506-E6514. 26. Chatterjee et al. "Rapid PD-L1 detection in tumors with PET using a highly specific peptide." Biochemical and biophysical research communications 2017 483.1. 258-263. 27. Josefsson A. et al. "Imaging, biodistribution, and dosimetry of radionuclide-labeled PD-L1 antibody in an immunocompetent mouse model of breast cancer." Cancer research 2016 76.2 . 472-479. 28. Deng R. et al. "Preclinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, tissue distribution, and tumor penetration of anti-PD-L1 monoclonal antibody, an immune checkpoint inhibitor." MAbs. 2016 Vol. 8. No. 3. Taylor & Francis. 29. Lesniak et al. "PD-L1 detection in tumors using [<sup>64</sup>Cu] atezolizumab with PET. Bioconjugate Chemistry 2016 27.9 . 2103-2110. 30. He et al. "PD-1, PD-L1 Protein Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Relationship with Tumor-Infiltrating Lymphocytes." Medical science monitor. international medical journal of experimental and clinical research 2017 23. 1208. 31. Manning et al. Mouse Models of Breast Cancer. Platforms for Discovering Precision Imaging Diagnostics and Future Cancer Medicine. Journal of Nuclear Medicine 2016 57. Supplement 1 . 60S-68S. 32. Soliman et al. PD-L1 expression is increased in a subset of basal type breast cancer cells. PloS one 2014 9.2. e88557.

## SVILUPPO E CONVALIDA DI UN METODO ANALITICO BASATO SULLA HPLC PER LA DETERMINAZIONE DELLA PUREZZA CHIMICA E RADIOCHIMICA DEL TRACCIANTE PET [<sup>68</sup>Ga]HBED-CC-PSMA

S. Migliari<sup>\*[1]</sup>, A. Sammartano<sup>[1]</sup>, G. Serrelli<sup>[2]</sup>, O. Ortenzia<sup>[2]</sup>, C. Cidda<sup>[1]</sup>, G. Baldari<sup>[1]</sup>, M. Scarlattè<sup>[1]</sup>, C. Ghetti<sup>[2]</sup>, L. Ruffini<sup>[1]</sup>  
<sup>[1]</sup>Struttura Complessa Medicina Nucleare, Azienda-Ospedaliero Universitaria di Parma ~ Parma, <sup>[2]</sup>Servizio Fisica Sanitaria, Azienda-Ospedaliero Universitaria di Parma ~ Parma

**Background e obiettivi.** L'Antigene Prostatico-Specifico di Membrana (PSMA) è stato individuato come un biomarker e un target importante nella diagnosi e nel trattamento del cancro alla prostata. Grazie all'attività enzimatica del PSMA è stato possibile sviluppare specifici inibitori da cui derivano "piccole molecole" come i radiofarmaci. Recentemente sono stati sviluppati metodi per marcare i ligandi del PSMA con Ga-68 che, legandosi al dominio extracellulare del PSMA, consentono di rilevare il cancro alla prostata mediante analisi PET/CT. Il ligando del PSMA più diffuso per l'imaging PET in Europa, è un inibitore PSMA Glu-NH-CO-NH-Lys (Ahx) -HBED-CC marcato con Ga-68 ([<sup>68</sup>Ga]HBED-CC-PSMA). Le condizioni di sintesi possono influenzare la qualità del tracciante e di conseguenza il suo comportamento in vivo, tuttavia non è disponibile alcuna procedura standard per il controllo della qualità. L'obiettivo di questo studio, è stato quello di sviluppare un nuovo metodo analitico rapido e semplice per eseguire i controlli di qualità di [<sup>68</sup>Ga]HBED-CC-PSMA garantendo la sicurezza del paziente.

**Materiali/metodi.** È stato utilizzato un approccio basato sul concetto di qualità farmaceutica descritto (QbD) dalle linee guida ICH Q2 (R1) e sullo sviluppo farmaceutico (Q8) in conformità delle norme e dei requisiti di EANM, SNM, IAEA, WHO e AIMN. Il metodo analitico basato sulla HPLC da noi sviluppato è stato poi validato, non esistendo una specifica Monografia in Farmacopea per [<sup>68</sup>Ga]HBED-CC-PSMA.

**Risultati.** La purezza chimica e radiochimica del radiofarmaco ottenuti secondo il metodo proposto, sono risultati idonei per l'impiego sicuro del tracciante nei pazienti. La linearità è risultata essere compresa tra 0,8 e 5 ug/ml, con un limite di rilevazione di 0,2 ug/ml, mentre l'imprecisione del test (% CV) <5%.

**Conclusioni.** In conclusione, il metodo analitico basato sulla HPLC sviluppato per valutare la purezza chimica e radiochimica del [<sup>68</sup>Ga]HBED-CC-PSMA è preciso e facile da implementare nella routine clinica consentendo l'utilizzo di questo tracciante PET come strumento diagnostico per l'imaging del cancro alla prostata, garantendo la sicurezza del paziente.

**Bibliografia.** 1. Heidenreich (chair), Bastian J, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer, 2013 European Assotoin of Urology. 2. Jemal A. Siegel R, Ward E, et al Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008 Mar-Apr;58(2).71-96. 3. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (<sup>68</sup>Ga)-labelled PSMA ligand and (<sup>18</sup>F)-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(1).11-20. 4. Schmid DT, John H, Zweifel R, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer. initial experience. Radiology. 2005;235(2).623-8. 5. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, et al. The detection rate of [<sup>11</sup>C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(1).18-23. 6. Castellucci P, Picchio M. <sup>11</sup>C-choline PET/CT and PSA kinetics. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40 Suppl 1.S36-40. 7. Beer AJ, Eiber M, Souvatzoglou M, et al. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. Lancet Oncol. 2011;12(2).181-91. 8. Kitajimi K, Murphy RC, Natan Ma. Choline PET/CT for imaging prostate cancer. an update. Ann Nucl Med. 2013;27.581-91. 9. Susanne Lütje, Sandra Heskamp, Alexander S. Cornelissen. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer. Clinical Status. Theranostics. 2015;5(12). 1388-1401. 10. Hossein Jadvar. PSMA PET in prostate cancer. J Nucl Med. 2015;56. 1131-1132. 11. Matthias Eder, Michael Eisenhut, John Babich and Uwe Haberkorn. PSMA as a target for radiolabelled small molecules. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013 Jun; 40(60). 819-823. 12. M. Eiber, T. Maurer, M. Souvatzoglou, A. J. Beer, A. Ruffani, B. Haller, F.-P. Graner, H. Kübler, U. Haberhorn, M. Eisenhut J. Nucl. Med., 2015. 13. Matthias Eder, Oliver Neels, Miriam Mueller et al. Novel preclinical and radiopharmaceutical aspects of [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-HBED-CC. A New PET tracer for imaging of prostate cancer. Pharmaceuticals 2014, 7. 779-796. 14. Matthias Eder, Martin Schäfer, Ulrike Bauder-Wüst et al. <sup>68</sup>Ga-Complex Lipophilicity and the Targeting Property of a Urea-Based PSMA Inhibitor for PET Imaging. Bioconj Chem. 2012;23 (4).688-97.

## ANALISI DELLA PRESCRIZIONE DI RADIO-223 DICLORURO PRESSO IRCCS IRST DI MELDOLA

V. Di Iorio<sup>[3]</sup>, C. Donati<sup>[1]</sup>, P. Silimbani<sup>[1]</sup>, V.M.G. Sirna<sup>[1]</sup>, V. Lanzetta<sup>[3]</sup>, C. Cuni<sup>[3]</sup>, C. Lonzardi<sup>[1]</sup>, S. Scaffi<sup>[1]</sup>, C. Masini<sup>[1]</sup>, S. Severi<sup>[2]</sup>, G. Paganelli<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>Farmacia Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei tumori IRST IRCCS ~ Meldola (FC), <sup>[2]</sup>Medicina Radiometabolica Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRST IRCCS ~ Meldola (FC), <sup>[3]</sup>Radiofarmacia Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRST IRCCS ~ Meldola (FC)

**Background e obiettivi.** A seguito di Determina AIFA 576/2015 (GU n.121 27/05/2015) è possibile prescrivere Radio-223 dicloruro, in regime SSN con compilazione del Registro ONCO AIFA, per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali. Radio-223 dicloruro è inserito nel PT della Regione Emilia Romagna con Raccomandazione d'Uso evidence based positiva debole, che stima circa 30-35 pazienti/anno residenti in regione, candidabili a Radio-223 dicloruro in prima linea o in progressione dopo docetaxel o terapia ormonale di 2° generazione. Radio-223 dicloruro contiene radio 223 dicloruro, un emettitore di particelle alfa con una emivita di 11,4 giorni. Nell'organismo il radio è gestito come il calcio; si accumula nei tessuti ossei in cui si è diffuso il tumore e le particelle alfa distruggono le cellule tumorali circostanti, contribuendo a controllare i sintomi della neoplasia. La posologia di Radio-223 dicloruro consiste in un'attività di 55 kBq/kg ogni 4 settimane per 6 iniezioni. L'obiettivo di questo abstract è descrivere le modalità di gestione di Radio-223 dicloruro ed analizzarne gli esiti clinici. **Materiali/metodi.** Grazie alla cartella informatizzata sono stati estratti tutti i pazienti con prescrizione di Radio-223 dicloruro. Per ogni paziente sono stati valutati. n. di cicli effettuati, cause di interruzione, eventi avversi, esiti.

**Risultati.** Da novembre 2015 a maggio 2017 sono stati trattati n. 20 pazienti, di cui n.13 residenti in regione e n.7 pazienti extraregionali. La decisione terapeutica originava dall'oncologo, oppure dal medico nucleare in caso di pazienti inviati da altre strutture. Tutti i pazienti rispondevano ai criteri di eleggibilità previsti dal Registro OncoAIFA. L'età media dei pazienti è di 71 anni. Dei 20 pazienti n. 3 sono ad oggi in corso di terapia, n.5 pazienti hanno completato i 6 cicli di terapia e n.12 pazienti hanno interrotto il trattamento per progressione. Nella RNF, a partire da gennaio 2015, sono presenti solo due segnalazioni entrambe inserite dal nostro Istituto. **Conclusioni.** Radio-223 dicloruro rappresenta un esempio di gestione multidisciplinare, che vede coinvolti l'oncologo per la selezione e la rivalutazione del paziente, il medico nucleare per la prescrizione della dose e la somministrazione, la Fisica Sanitaria e l'EQ per la radioprotezione, il farmacista per la verifica di appropriatezza prescrittiva, l'ordine e il monitoraggio del budget, il radiofarmacista per la corretta preparazione della dose, nel rispetto delle NBP MN. Nella nostra organizzazione, in cui le attività di Radiofarmacia afferiscono alla Farmacia, la figura del farmacista e del radiofarmacista coincidono, consentendo così una ottimizzazione nella gestione complessiva del radiofarmaco. **Bibliografia.** EMA. Radium 223 dicloruro (Radio-223 dicloruro). Public Assessment Report. EMA/CHMP/578779/2013.Settembre2013.Disponibileonlineall'indirizzo.[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002653/WC500156174.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002653/WC500156174.pdf) EMA. Radium 223 dicloruro (Radio-223 dicloruro). Product Information.EMA/H/C/002653T/0024.Mar2017.[http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002653/WC500156172.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf).Raccomandazioni evidence based: Farmaci per il carcinoma della prostata metastatico castrazione resistente Abiraterone, Enzalutamide, Docetaxel-Radium223 dicloruro, Cabazitaxel. A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO). Raccomandazioni d'uso n. 18 aprile 2013 Aggiornamento novembre 2016.

## RISCHIO CLINICO

### IL VANTAGGIO DELL'AUTOMAZIONE NELL'ALLESTIMENTO DEI FARMACI CHEMIOTERAPICI PER L'INTERCETTAZIONE DI ERRORI

S. Giorgetti<sup>[1]</sup>, A. Morichetta<sup>[1]</sup>, L. Scoccia<sup>[1]</sup>, M.S. De Meo<sup>[1]</sup>, C. Antolini Broccoli<sup>[1]</sup>, A. Minnucci<sup>[1]</sup>, M. Scaffo<sup>[2]</sup>, A. Gigliani<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>ASUR Marche AV3 ~ Macerata, <sup>[2]</sup>Lozioni Humancare ~ Ancona

**Background e obiettivi.** L'allestimento dei farmaci chemioterapici antitumorali è un'attività che si configura ad alto rischio clinico in quanto un errore effettuato nella fase di

preparazione può comportare un grave danno per il paziente. Presso il nostro centro da aprile 2014 è in uso il sistema APOTECACHemo, che consente di intercettare possibili errori nella fase di allestimento delle terapie ed è dotato di un software in grado di registrare gli eventuali errori per garantire un monitoraggio continuo all'interno dell'Unità Farmaci Antiblastici. Abbiamo fatto un'analisi degli errori rilevati dal sistema con lo scopo di migliorare il processo produttivo cercando di focalizzare l'attenzione degli operatori che quotidianamente lavorano nell'Unità Farmaci Antiblastici, su quelli che rappresentano punti critici nella fase di allestimento. **Materiali/metodi.** È stato preso in considerazione il periodo novembre 2016-maggio 2017 e sono stati valutati gli errori che si sarebbero potuti verificare se il sistema robotizzato non avesse bloccato l'allestimento. Dall'installazione del software APOTECAM@a, sono state registrate le attività che hanno portato ad una interruzione del sistema utilizzando i controlli presenti a vari livelli. controllo data di scadenza dei residui,carico dei componenti in Apotecachemo con lettura barcode (sacche, flaconi residui, componenti già utilizzati), pesatura componenti in ingresso, identificazione etichetta dei flaconi. **Risultati.** Il sistema robotizzato ha intercettato un totale di 70 errori su 3090 preparazioni effettuate, che si sarebbero potuti verificare se l'allestimento non fosse stato informatizzato e robotizzato. Sono 6 le tipologie di errori. utilizzo di residui con tempo di stabilità superato (14%), errato flacone di farmaco residuo (9%), formato e/o solvente della sacca non congruenti con la richiesta di preparazione (60%), utilizzo errato di un flacone nuovo anziché il residuo avente stabilità valida (11%); utilizzo di dispositivi non appropriati (3%); flacone non corrispondente al farmaco richiesto (3%).

**Conclusioni.** Tra i vantaggi della robotica c'è di certo quello di intercettare ed evitare errori di distrazione degli operatori. Inoltre un sistema informatizzato e robotizzato, per ogni preparazione fornisce un certificato di qualità, costituito dal report di lavorazione in cui viene riportato il dettaglio della lavorazione in confronto con i dati della prescrizione. Il software APOTECAM@a consente di monitorare anche i possibili errori che si sarebbero generati se il sistema non avesse bloccato l'allestimento. Ciò permette un monitoraggio in tempo reale di tutte le attività nell'ottica di un miglioramento continuo della qualità del processo produttivo.

### GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO. APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA FARMACOLOGICA

A. Crispo\*, M. Rivoli, M. Guerritore, P. Nunzia, M. Spatarella UOSD di Farmacia - AORN Dei Colli - P.O. Cotugno ~ Napoli

**Background e obiettivi.** Nel rispetto della Raccomandazione Ministeriale n.7, la Farmacia, in collaborazione con la Direzione Sanitaria e le Unità Operative, ha avviato un percorso di implementazione delle procedure interne per ridurre il rischio di errore durante la prescrizione, somministrazione e preparazione delle terapie farmacologiche, aumentando inoltre anche il grado di consapevolezza degli operatori sanitari.

**Materiali/metodi.** Nell'anno 2016, con cadenza mensile, un team costituito da Medici/Farmacisti/Infermieri ha effettuato audit clinici in reparto al fine di monitorare e verificare le fasi più critiche del percorso del farmaco. prescrizione, preparazione e somministrazione. Le criticità emerse sono state affrontate multidisciplinariamente e in accordo con la Direzione Sanitaria sono state avviate azioni di miglioramento indirizzate a prevenire il rischio di errore in terapia.

**Risultati.** Dagli audit è emerso che le cause più frequenti di errore derivavano da una compilazione incompleta o da difficoltà interpretative della prescrizione a causa di scrittura illeggibile o utilizzo di abbreviazioni non comprensibili; da modalità di diluizioni e ricostituzioni dei farmaci non corrette o da miscelazione con soluzioni fisicamente o chimicamente incompatibili; da somministrazioni di dose di farmaco o di forme farmaceutiche diverse da quelle prescritte, da somministrazioni al di fuori dello schema temporale definito o dal non rispetto delle procedure. Le azioni di miglioramento, che hanno coinvolto il Farmacista in prima persona, hanno introdotto la Scheda Unica di Terapia (SUT) computerizzata, hanno aggiornato le procedure interne e avviato corsi di aggiornamento rivolti agli operatori sanitari. La SUT è uno strumento in grado di prevenire gli errori attraverso l'identificazione univoca del paziente e della terapia farmacologica praticata; favorisce la comunicazione interna tra gli operatori sanitari e garantisce la tracciabilità della terapia attraverso il registro delle sigle. Durante la preparazione e somministrazione dei farmaci ad alto livello di attenzione è stato