farmaciaclinica.it

GIORNALE ITALIANO DI Farmacia Clinica

The Italian Journal Of Clinical Pharmacy

Vol. 34, No. 1
January-March 2020

EDITORIALE
Editorial

1 Sifo e Covid19
Sifo and Covid19
Barbara Meini, Paolo Abrate

ARTICOLI ORIGINALI
Original Articles

2 Analisi costo-efficacia di alectinib versus crizotinib nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato ALK (chinasi del linfoma anaplastico)-positivo
Cost-effectiveness analysis of alectinib vs crizotinib as first line treatment in anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive avanced non-small cell lung cancer (NSCLC)
Elisa Guido, Alice Di Benedetto, Elena Viglione, Federica Bocchio

11 Analisi Costo Utilità di 5 farmaci oncologici, sulla base dei dati pubblicati in letteratura
Cost Analysis Utility of 5 cancer drugs, based on data published in the literature
Ruggero Lasala

19 Registro osservazionale REGBEV: Analisi dei risultati clinici di Bevacizumab in combinazione con chemioterapia nella prima linea del carcinoma colon-retto metastico
Observational register REGBEV: Analysis of the clinical results of Bevacizumab in combination with chemotherapy in the first line of metastatic colorectal cancer
Leonardo Gianluca Lacerenza, Lorenzo Laurenti, Luciana Messuti, Maria Astorino, Aldo Chioni, Omar Guidi, Michele Bindi, Emilia Falcone, Tommaso Biondi, Marco Lunghetti, Fabio Lena, Angelo Martignetti, Carmelo Bengala, Simona Dei

RASSEGNA BREVE
Brief Review

28 La Tabella n. 3 della Farmacopea Ufficiale Italiana dopo i decreti ministeriali del 2018: dubbi e incertezze
Table 3 of the Italian Official Pharmacopoeia after the ministerial decrees of 2018: doubts and uncertainties
Mariarosa Moneghini, Stefano Macchiavelli, Marisa Dal Zotto, Nicola Realdon

35 Le parole come farmaco off label. Discorso per un'analisi complessa in medicina narrativa
Words as an off-label drug
Umberto Mauro Salvatore Caraccia

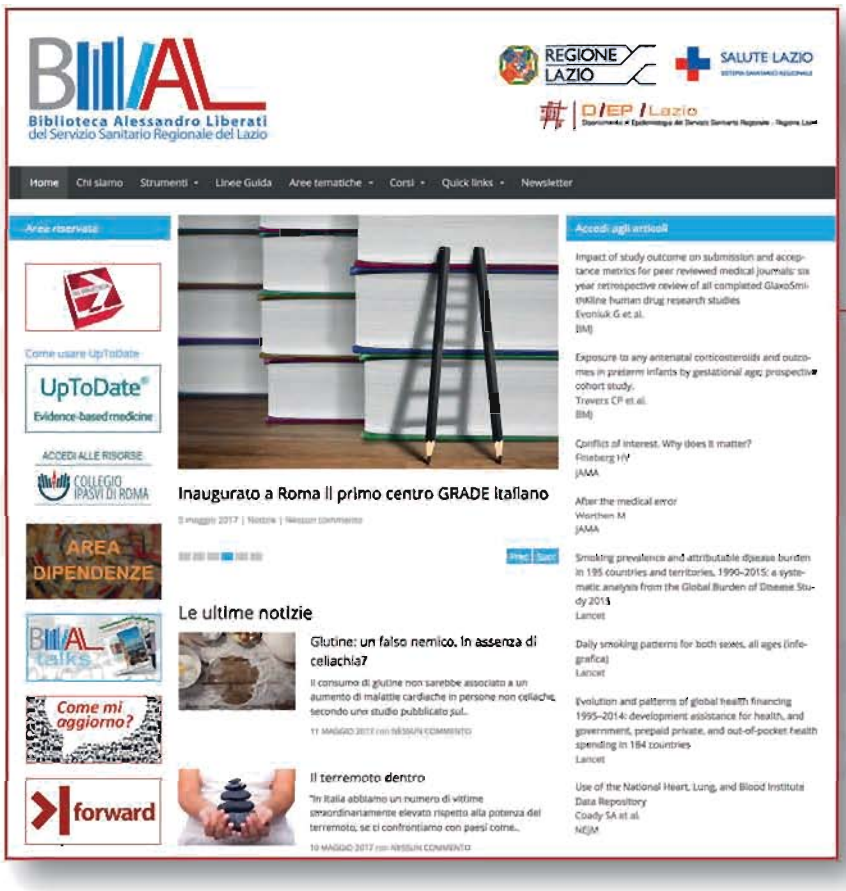
Il Pensiero Scientifico Editore

Trimestrale – Poste Italiane SpA – Sped. abb. post. – 70% – DCB Roma – ISSN 1120-3749 – Fascicolo singolo € 35,00

Indexed in International Pharmaceutical Abstracts (IPA), EMBASE/Excerpta Medica, Scopus

BIBAL

Biblioteca Alessandro Liberati
del Servizio Sanitario Regionale del Lazio



http://bal.lazio.it

Collegati e scopri le novità

Fornire un orientamento per accedere alle migliori conoscenze medico-scientifiche significa creare le condizioni per il miglioramento continuo della qualità e contribuire così a una migliore assistenza sanitaria.

L'iniziativa della Biblioteca è promossa dalla Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria della Regione Lazio, in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio e con il sostegno delle Strutture Sanitarie Regionali.

REGIONE LAZIO

SALUTE LAZIO
SISTEMA SANITARIO REGIONALE

DIEP Lazio
Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale Regione Lazio

GIORNALE ITALIANO DI
Farmacia Clinica

The Italian Journal Of Clinical Pharmacy

Vol. 34, No. 1
January-March 2020

RIVISTA DELLA SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE

Direttore
Simona Serao Creazzola (Napoli)

Caporedattori
Barbara Meini (Livorno)
Paolo Abrate (Ivrea)

Comitato Unico di Redazione Editoria SIFO
Lucia Bagnasco (Savigliano), Luigi Bellante (Roma), Massimo Boni (Novara), Francesco Emanuele Antonio Brera (Livorno), Maurizio Capuozzo (Napoli), Serena Dominici (Castelvetrano), Giulia Dusi (Rovereto), Roberto Frontini (Lipsia-D), Maria Laura Gallani (Parma), Silvano Giorgi (Siena), Enrica Menditto (Napoli), Andrea Pasquale (Palermo), Long Ping (Beijing-Cina), Rafael Saenz (Charlottesville-USA), Francesca Saullo (Catanzaro), Daniela Scala (Napoli), Martin Schultz (Hamburg-D), Paola Stasi (Maglie), Elena Tenti (Bologna)

Comitato editoriale SIFO
Maria Grazia Cattaneo, Francesco Cattel, Simona Serao Creazzola (Presidente), Alessandro D'Arpino, Maria Ernestina Faggiano, Marcello Pani, Ignazia Poidomani, Piera Polidori, Barbara Rebesco

Direzione e Redazione
Segreteria Nazionale SIFO
Via Carlo Farini, 81
20159 Milano
Tel 02 6071934
Fax 02 69002476
e-mail: segreteria@sifoweb.it
www.sifoweb.it

Produzione
Luca De Fiore (Direttore responsabile);
Roberto Bonini (Produzione);
Andrea De Fiore (Abbonamenti).
Il Pensiero Scientifico Editore,
Via San Giovanni Valdarno, 8
00138 Roma
Tel 06 862821
Fax 06 86282250

Pubblicità
Maria Nardoianni
Livia Costa
Tel 06 86282337/323

Stampa
Tipolitografia Quattroventi s.n.c., Roma
Aut. Tribunale di Roma
n. 291 del 15.5.1987
Finito di stampare:
maggio 2020

Gli articoli che compaiono su questa rivista sono recensiti su
International Pharmaceutical Abstracts (IPA),
EMBASE/Excerpta Medica,
Scopus

Il Pensiero Scientifico Editore

Sifo e Covid19

Sifo and Covid19

Barbara Meini, Paolo Abrate

Caporedattori del Comitato Unico Editoria Sifo

Coronavirus - Carnivorous
Anagramma

Mai come questa volta è stato semplice scegliere il tema per l'editoriale del Giornale Italiano di Farmacia Clinica.

L'arrivo del Sars-CoV-2 e lo sviluppo di COVID-19 rappresentano un evento di una portata così epocale da non lasciare spazio ad alternative.

Questo numero giungerà ai Colleghi a emergenza, ci auguriamo, ormai in fase di attenuazione. Gli ultimi due mesi ci hanno costretto a modificare la vita lavorativa e personale, con una radicalità difficilmente preventivabile. Il devastante impatto di COVID-19 può, deve forse, essere una preziosa occasione per prepararci, a tutti i livelli, alle prossime sfide che la natura ci riserverà (abbiamo scelto non a caso l'anagramma in apertura, non per slanci vegetariani, ma per il significato, anche onomatopeico dell'assonanza e per come ci riporti alla dimensione animale dell'uomo, e delle malattie).

Il prof. Anthony Fauci, lo ha detto con parole chiarissime dalle pagine del New England Journal of Medicine: "The Covid-19 outbreak is a stark reminder of the ongoing challenge of emerging and reemerging infectious pathogens and the need for constant surveillance, prompt diagnosis, and robust research to understand the basic biology of new organisms and our susceptibilities to them, as well as to develop effective countermeasures".[1]

La SIFO ha dimostrato, a vari livelli, la prontezza di intervento e la capacità di lavorare in rete per reagire all'emergenza su più fronti: dalla gestione logistica alla ricerca sul campo, dall'intervento nella clinica alla galenica. Il know how che meglio caratterizza la nostra professione e che con grande dinamismo si è adattato all'esigenza eccezionale del momento.

Riteniamo che le prossime settimane e i prossimi mesi debbano diventare il momento per trasformare il duro lavoro e i sacrifici (perché di questo si è spesso trattato) in esperienze messe a sistema a favore di tutta la categoria per affrontare le prossime sfide.

È per questa ragione che sulle riviste societarie, e sul Bollettino SIFO in particolare, abbiamo intenzione di dedicare uno spazio per dare voce alle esperienze dei farmacisti del Servizio Sanitario Nazionale nella gestione del COVID-19 a tutti i livelli. Una rubrica con una revisione molto snella e veloce che permetta a tutti di portare la propria esperienza sul tema.

Questo quindi, più che un editoriale, è una richiesta di partecipazione a tutti i soci. Inviate i vostri contributi all'indirizzo e-mail: editoria@sifoweb.it

Chiudiamo ricordando l'importanza della condivisione tra professionisti e lo scambio peer-to-perr già citato dal nostro Presidente nel recente passato,[2] aggiungendoci le parole dell'European group on ethics in science and new technologies: "COVID-19 has brought the scientific world together at a scale and with a focus and zeal that is unprecedented. Open science and open data practices now greatly support the global pursuit of breakthroughs in research. Academic publishers open up their proprietary troves, journals and newspapers tear down their paywalls when it comes to COVID-19. Science, technology and innovation can, must and will provide the help that will make the difference".[3]

Riferimenti bibliografici

1. Fauci AS et al. Covid-19 - Navigating the Uncharted. N Engl J Med 2020; 382:1268-9.
2. Serao Creazzola S. Garantire la tutela della salute oggi tra accesso, scelte e risorse. Un bene comune e un'opportunità per la crescita. Boll SIFO 2019;65(5):271-3 (ultimo accesso aprile 2020).
3. European group on ethics in science and new technologies. Statement on European Solidarity and the Protection of Fundamental Rights in the COVID-19 Pandemic. https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/strategy/support-policy-making/scientific-support-eu-policies/ege_en#ege-opinions-and-statements (ultimo accesso aprile 2020).

GIFaC 2020; 34(1): 2-10

Analisi costo-efficacia di alectinib versus crizotinib nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) positivo

Elisa Guido,[1] Alice Di Benedetto,[1] Elena Viglione,[1] Federica Bocchio[2]

1. Specializzanda SSFO Università degli Studi di Milano
2. Dirigente Farmacista Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Gli autori hanno rilasciato dichiarazione di assenza di conflitto di interesse verso soggetti portatori di interessi in campo sanitario, conservata agli atti della segreteria del CURE.

Riassunto. Introduzione. Di recente è stato autorizzato il farmaco alectinib per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), che si è dimostrato significativamente superiore in termini di sopravvivenza libera da progressione e di diminuzione della progressione di malattia al sistema nervoso centrale o morte rispetto allo standard-of-care, crizotinib. Questo studio ha l'obiettivo di condurre un'analisi costo-efficacia tra alectinib e crizotinib, quali farmaci per il trattamento di prima linea del carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule ALK positivo. **Materiali e metodi.** Per l'analisi è stato utilizzato un modello analitico decisionale ad albero in cui alectinib e crizotinib sono stati confrontati sulla base dei dati di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e di progressione di malattia ricavati dallo studio clinico head-to-head ALEX. Lo studio è stato condotto secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano, in un orizzonte temporale di 12 mesi. Sono quindi stati calcolati l'*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER), il *Net Monetary Benefit* (NMB) e l'*Incremental Net Monetary Benefit* (INB) che sono stati messi in relazione con una *Willingness-To-Pay* (WTP) di € 50.000, secondo le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Infine è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica univariata. **Risultati.** Indicizzando i costi dei trattamenti secondo la probabilità di sopravvivenza e di progressione della malattia il costo totale teorico della terapia con alectinib è di € 88.857,85 mentre con crizotinib di € 80.823,25. Il costo incrementale per anno di vita guadagnato è di € 42.287,37 e ricade nella fascia favorevole di costo-efficacia in quanto inferiore alla WTP considerata. Questo dato viene confermato anche dal NMB, che risulta € 1.465,4. L'analisi di sensibilità mostra come le variabili che incidono maggiormente sul modello farmacoeconomico siano i costi di entrambi i medicinali. **Conclusioni.** Il trattamento con alectinib risulta costo-efficace rispetto a crizotinib per il trattamento di pazienti naive con carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule ALK positivo. Nel presente studio, tuttavia, non sono stati considerati i costi sanitari diretti legati al monitoraggio clinico, strumentale e laboratoristico dei pazienti, ai possibili casi di decesso e ai costi sanitari indiretti.

Parole chiave: Alectinib, Crizotinib, Analisi costo-efficacia, Carcinoma polmonare non a piccole cellule, ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*).

Cost-effectiveness analysis of alectinib vs crizotinib as first line treatment in anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive avanced non-small cell lung cancer (NSCLC)

Summary. Background. Alectinib has recently been approved for the treatment of advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-positive Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC), since it was superior to crizotinib (the standard of care) in terms of progression-free survival, central nervous system progression and overall survival. This study aimed to analyze cost-effectiveness of alectinib versus crizotinib as first-line targeted drug therapy for advanced ALK-positive NSCLC. **Material and methods.** A decision-tree model based on Progression-Free Survival (PFS) and disease progression data from head-to-head clinical study, ALEX, was developed to compare alectinib and crizotinib. The study was conducted in the Italian healthcare setting, over a time horizon of 12 months. The *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER), the *Net Monetary Benefit* (NMB) and the *Incremental Net Monetary Benefit* (INB) were compared, respectively, to a *Willingness-To-Pay* (WTP) of € 50.000, according to the guidelines of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Furthermore one-way sensitivity analyses were performed to assess parameter uncertainty. **Results.** Indexing the costs of the treatment for the probability of survival or disease progression, the total theoretical cost of alectinib and crizotinib therapy were, respectively, € 88.857,85 and € 80.823,25. ICER, expressed as incremental cost per life year gained, was € 42.287,37, thus falling within the favorable cost-effectiveness ratio, being lower than WTP. This was also confirmed by NMB, which was € 1.465,4. One-way sensitivity analyses showed that the main drivers of model outcomes were drug cost-related parameters. **Conclusion.** This model demonstrated that alectinib may be considered a cost-effective option with respect to crizotinib for the treatment of naive patients with advanced ALK-positive NSCLC. This study, however, does not take into account direct (related to clinical, instrumental, laboratory monitoring of patients and possible cases of death), as well as indirect healthcare costs.

Key words: Alectinib, Crizotinib, Cost-effectiveness analysis, Non-small cell lung cancer, ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*).

Introduzione

Il carcinoma polmonare è la principale causa di morte per tumore nei Paesi industrializzati e rappresenta circa l'11% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione generale.

Oltre il 95% dei carcinomi polmonari è riconducibile a quattro isotipi principali: carcinoma squamoso (CS), adenocarcinoma (ADC), carcinoma a grandi cellule (CGC), i quali rientrano nella macrocategoria dei carcinomi non a piccole cellule (NSCLC) e il carcinoma a piccole cellule (SCLC) o microcitoma. Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (il 26% del totale delle morti) e la terza causa nelle donne dopo cancro della mammella e colon-retto (11% del totale delle morti per cancro). La percentuale di sopravvivenza a 5 anni fra i malati di tumore del polmone in Italia è pari al 15,8%.[1]

Nei casi di NSCLC in stadio I, II ed in pazienti selezionati con stadio IIIA, la chirurgia radicale rappresenta l'approccio di prima scelta, potenzialmente in grado di ottenere una guarigione completa o comunque di migliorare significativamente la prognosi.[1,2]

La scelta della terapia farmacologica viene personalizzata per lo specifico paziente, considerando i fattori correlati al soggetto quali età, anamnesi, presenza di comorbidità, fumo, alcool, esposizione a sostanze nocive, ecc. ed i fattori correlati alla diagnosi quali il tipo di cancro, la sede a livello polmonare, le eventuali metastasi in altre sedi dell'organismo e la presenza di alterazioni molecolari "mutazioni driver".[3] Studi in ambito genetico-molecolare hanno portato a indirizzare sempre di più la terapia, riducendo l'utilizzo di chemioterapici citotossici, aventi un profilo tossicologico significativo. Obiettivo dell'oncologia moderna è infatti selezionare i pazienti in base alla presenza nel loro tumore di proteine caratteristiche (e quindi a monte di geni mutati), che permettono di identificare sottogruppi specifici, utilizzando poi tali informazioni per la scelta di trattamenti *ad hoc*, le cosiddette "*target therapies*", approccio possibile soltanto con una iniziale caratterizzazione molecolare del genoma tumorale.[4] Attualmente il riarrangiamento del gene Chinasi del Linfoma Anaplastico (Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK) è considerato un nuovo target terapeutico nei NSCLCs e pazienti con questa mutazione costituiscono un sottogruppo responsivo a nuovi farmaci specifici. Tra i tumori maligni polmonari, infatti, quelli che presentano questa alterazione genetica sono quelli che possiedono una prognosi migliore, con una sopravvivenza mediana dei pazienti attualmente intorno ai 5 anni.[5] Il gene ALK è localizzato sul braccio corto del cromosoma 2 in posizione 23 e il suo prodotto è una glicoproteina di membrana appartenente alla superfamiglia dei recettori tirosinchinasici. Strutturalmente la proteina ALK è costituita da 1620 aminoacidi e da studi recenti sembra che abbia un ruolo nello sviluppo e nella funzione del sistema nervoso; tramite legame con i suoi ligandi fisiologici, infatti, partecipa allo sviluppo neurale, alla migrazione cellulare e all'angiogenesi. È stato osservato che nel NSCLC, il gene ALK può fondersi con un altro gene e promuovere la produzione di proteine chimeriche; il principale partner di fusione è il gene *Echinoderm Microtubule associated protein-Like 4* (EML4), fisiologicamente coinvolto nell'assemblaggio dei microtubuli.[3] In particolare, sono stati identificati riarrangiamenti di ALK, incluse traslocazioni o inversioni con diversi partner di fusione, sia nei tumori solidi che ematologici; ad esempio, sono frequenti nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, nei linfomi diffusi a grandi cellule B, nel carcinoma mammario e renale.[5] Una volta espresse, le proteine di fusione dimerizzano causando un'autofosforilazione aberrante, promuovendo la sopravvivenza cellulare e la crescita incontrollata tramite l'attivazione costitutiva di tre pathway di trasduzione del *signaling* intracellulare (MAP-chinasi, PI3K-AKT-mTOR e JAK-STAT).[3,5] Esistono ad oggi numerosi inibitori tirosinchinasici che disattivano il *signaling* intracellulare anomalo di ALK, tra cui crizotinib, alectinib, ceritinib, brigatinib e lorlatinib che sono stati autorizzati dalla Food and Drug Administration statunitense o dall'Agenzia Europea dei Medicinali per il trattamento dei pazienti con NSCLC ALK positivo.[6]

Nello studio clinico di fase III "ALEX" (ClinicalTrials.gov number: NCT02075840) sono stati confrontati alectinib vs crizotinib, quale terapia di prima linea per il NSCLC avanzato, positivo per il riarrangiamento del gene ALK. La sopravvivenza libera da progressione di malattia (Progression Free Survival, PFS) è stata significativamente più alta con alectinib 68,4% [95% CI (intervallo di confidenza), 61,0 - 75,9] rispetto a crizotinib 48,7% [95% CI, 40,4 - 56,9], con una riduzione del rischio di progressione di malattia o morte del 53% (Hazard Ratio, HR), 0,47 [95% CI, 0,34 - 0,65]; p<0,001). Nel braccio trattato con alectinib il 12% dei pazienti è andato incontro a progressione al sistema nervoso centrale, rispetto al 45% nel gruppo con crizotinib, con una riduzione dell'84% della progressione in tale sede (HR 0,16 [95% CI, 0,10 - 0,28]; p<0,001).[2] Si precisa che il NSCLC ALK positivo comporta un rischio particolarmente elevato di metastasi al sistema nervoso centrale (SNC), dal 60% al 90%, problematica clinica sempre più rilevante sia da un punto di vista emotivo che per quanto concerne la gestione dei pazienti; si comprende, pertanto, come la capacità di penetrazione di un farmaco nel SNC sia considerato un fattore significativo nella scelta della terapia, al fine di aumentare la sopravvivenza globale ma anche di migliorare la qualità della vita, preservando il più possibile la funzione neurocognitiva. Gli inibitori tirosinchinasici di seconda generazione come alectinib, infatti, sono stati

progettati per un efficace attraversamento della barriera ematoencefalica, dimostrandosi un valido strumento per combattere questa complicanza, per la quale generalmente la chirurgia (quando possibile) e la radioterapia rappresentano l'unica opzione disponibile.[7-10]

Considerata la disponibilità di farmaci con impatto clinico documentato e significativo onere economico, associati alla continua disponibilità di nuove terapie, si rende necessario condurre un'analisi farmacoeconomica al fine di poter operare scelte razionali in un contesto di risorse limitate, garantendo la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). L'obiettivo di questo lavoro è quello di valutare il rapporto costo-efficacia di alectinib vs crizotinib attraverso l'utilizzo di un modello farmaco-economico, conducendo un'analisi basata sui risultati dello studio clinico ALEX, in modo da fornire uno strumento utile al confronto dei due trattamenti.

Materiali e metodi

È stata condotta una valutazione economica basata sul modello analitico decisionale ad albero, ovvero una struttura matematica che fornisce una rappresentazione semplificata della storia naturale della patologia in oggetto e dei possibili eventi clinici, per valutare il rapporto costo-efficacia, nel contesto italiano, di due farmaci utilizzati nel trattamento di prima linea per il NSCLC avanzato, ALK positivo.[11,12]

Il modello è stato costruito sulla base dei dati di efficacia dello studio clinico *head to head* ALEX.

I due trattamenti confrontati sono stati alectinib e crizotinib. Trattandosi di farmaci che vengono utilizzati fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile, l'orizzonte temporale considerato nella presente analisi è di 12 mesi, in modo da ipotizzare un costo/paziente annuale.

Il modello è stato costruito secondo la prospettiva del SSN, tenendo conto esclusivamente dei costi diretti sanitari, in particolare il prezzo di acquisizione dei farmaci e il costo delle ricadute di malattia (progressione al SNC).

La valutazione dei costi delle terapie impiegate è stata effettuata considerando la dose giornaliera, il numero di unità posologiche per confezione, il costo per confezione, le confezioni consumate all'anno e infine il costo totale del trattamento sulla base delle informazioni contenute nei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).[13,14]

Il costo d'acquisizione dei farmaci è stato calcolato sulla base del prezzo *ex factory*, pubblicato in Gazzetta Ufficiale Italiana.

Per valutare in che modo siano trattate le metastasi al SNC, sede di progressione di patologia molto comune nel tumore polmonare, sono state prese in considerazione le Linee Guida Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO).[1,15] Basandosi sui tariffari regionali, è stato attribuito un costo ad ogni tipologia di intervento ed è stato calcolato un costo teorico, inteso come valore medio non ponderato dei costi relativi ai trattamenti delle metastasi cerebrali limitate ed estese.[16,17]

Gli eventi avversi e i relativi costi non sono stati inclusi nel modello.

Tali costi totali sono stati messi in relazione per calcolare l'*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER), rapporto tra la differenza di costo tra due possibili trattamenti e la rispettiva variazione di efficacia. Il risultato è un costo incrementale, cioè il costo da sostenere per ottenere un incremento unitario del parametro di efficacia, in questo caso la sopravvivenza libera da progressione.[18,19,20]

Successivamente è stato confrontato l'ICER con un valore-soglia *Willingness-To-Pay* (WTP), accettato a livello internazionale, per verificare se il costo aggiuntivo per un'unità in più di salute possa essere considerato accettabile dal punto di vista farmaco-economico.

Inoltre è stato calcolato il *Net Monetary Benefit* (NMB), espressione del beneficio di una terapia in termini monetari al netto dei costi totali. L'NMB rappresenta il prodotto tra l'efficacia del trattamento e la WTP scelta, a cui viene sottratto il costo totale del farmaco. È stato altresì calcolato l'*Incremental Net Monetary Benefit* (INB), inteso come differenza tra gli NMB dei due interventi messi a confronto, che permette di comparare approcci terapeutici con minore instabilità rispetto all'ICER in presenza di minime differenze di efficacia.[21]

Infine i risultati del modello sono stati sottoposti ad analisi di sensibilità deterministica univariata al fine di identificare valori soglia, che generano una modifica dei risultati rispetto al caso base, per testare quali variabili impattano maggiormente sul risultato finale del modello.[22-25]

I parametri che sono stati fatti variare sono: costo totale medio a paziente e costo del trattamento delle metastasi del +/- 20%, mentre i parametri di efficacia (probabilità di sopravvivenza libera da malattia ed assenza di progressione al SNC) dei trattamenti del +/- 5% in base ai dati riportati nello studio ALEX.

Tutte le operazioni di calcolo sono state eseguite mediante l'utilizzo di Microsoft Excel.

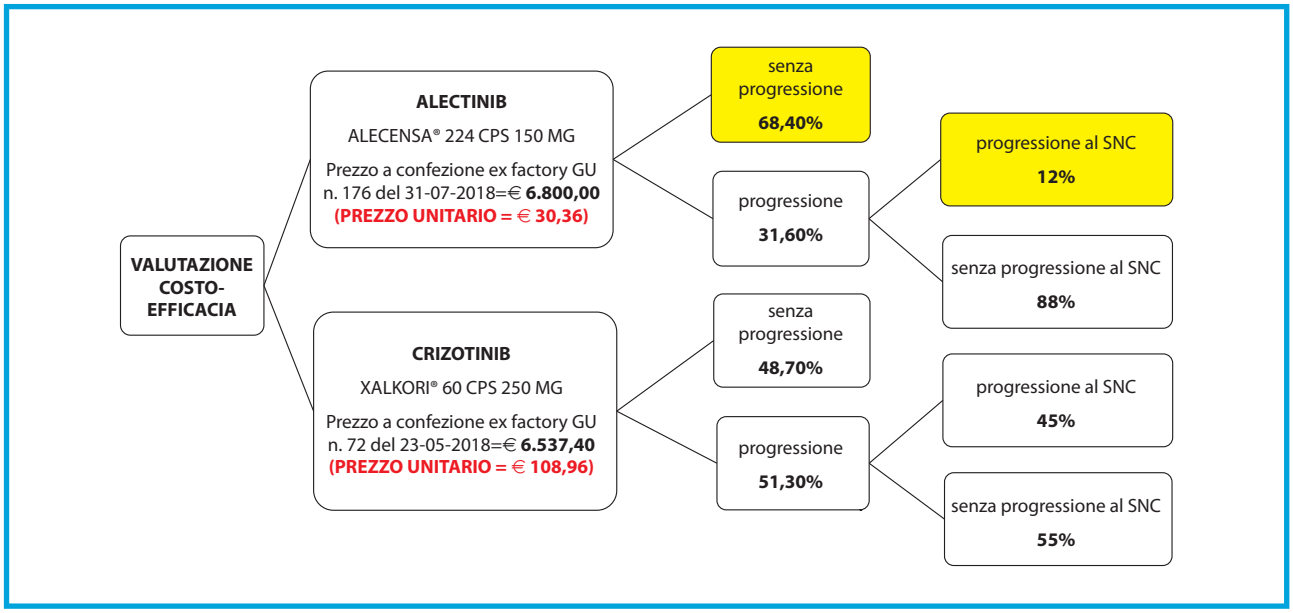
Risultati

La Figura 1 riporta l'albero decisionale in cui viene espresso il costo unitario delle terapie con alectinib e crizotinib secondo i prezzi *ex-factory* pubblicati nella

Gazzetta Ufficiale Italiana e le relative percentuali di progressione di malattia e di progressione di malattia specifica al SNC secondo i dati pubblicati nello studio ALEX (Figura 1).

Considerate le posologie indicate nei riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP), si derivano i costi annuali per trattamento, secondo quanto riportato in Tabella I.

Figura 1.
Albero decisionale: prezzi unitari delle terapie e percentuali* di progressione di malattia associate a ciascuna molecola



*dati estrapolati dallo studio clinico ALEX[2]

Tabella I. Costi della terapia farmacologica secondo Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 118 del 23-05-2018 e Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 176 del 31-07-2018[13,14]

Trattamento	Confezione	Posologia	Costo Unitario Ospedaliero (€)	Costo per confezione (€)	N. capsule/ anno	Costo Trattamento/Anno (€)
Crizotinib	60 capsule da 250 mg	250 mg, due volte al giorno	108,96	6.537,40	730	79.538,37
Alectinib	224 capsule da 150 mg	600 mg, due volte al giorno	30,36	6.800,00	2.920	88.642,86

La Tabella II riporta le possibili opzioni terapeutiche in caso di progressione di malattia (chirurgia e/o radioterapia-radiochirurgia) come da indicazione delle Linee Guida AIOM e AIRO.[1,15]

Basandosi sui tariffari regionali, è stato attribuito un costo ad ogni tipologia di intervento ed è stato calcolato un costo teorico di € 5.598,6, inteso come valore medio non ponderato dei costi relativi ai trattamenti delle metastasi cerebrali limitate ed estese.[1,15,16,17]

In Tabella III sono riassunti i parametri relativi ai due farmaci considerati nella valutazione economica, sia in termini di efficacia (probabilità di sopravvivenza libera da malattia ed assenza di progressione al SNC) che di spesa (costo annuale delle terapie e costo teorico del trattamento della progressione al SNC).

Indicizzando il costo del trattamento con crizotinib e il costo del trattamento con alectinib secondo la probabilità di successo e di progressione al SNC, si ottengono i costi totali teorici, intesi come somma dei costi del farmaco e degli eventuali trattamenti della progressione di malattia (Tabella IV).

Il costo totale teorico della terapia con crizotinib è pari a € 80.823,25, mentre il costo totale teorico della terapia con alectinib si attesta a € 88.857,85.

Il rapporto incrementale di costo efficacia (ICER) tra i costi totali teorici di alectinib *versus* crizotinib (espres-

Tabella II. Tariffario chirurgia cerebrale, radioterapia e radiochirurgia[16,17]

		Ricoveri Ordinari durata di degenza > 1 giorno e entro soglia (per episodio di ricovero)	Ricoveri Ordinari durata di degenza 0-1 giorno, Trasferiti o Deceduti (per giornata)	Ricoveri Ordinari con durata di degenza 0-1 giorno. Ricoveri Diurni
CHIRURGIA	Craniotomia, età > 17 anni con CC	**€ 15.085**	**€ 3.616**	**–**

		Unica o prima seduta	Sedute successive alla prima (a seduta)	Fino a 5 sedute	Più di 5 sedute
RADIOTERAPIA	Radioterapia stereotassica	**€ 291,39**	**€ 145,70**	**–**	**–**
RADIOCHIRURGIA	Radioterapia con tecniche ad intensità modulata ad archi multipli o di tipo elicale con controllo del posizionamento del paziente (igrt) con tac integrata (fino a 5 sedute)	**–**	**–**	**€ 5.000,00**	**€ 10.000,00**

Tabella III. Riassunto delle caratteristiche di efficacia e di costo dei due farmaci in analisi

	Crizotinib	Alectinib
Progression Free Survival	48,70%	68,40%
Probabilità di progressione al SNC	45,00%	12,00%
Costo annuale per trattamento	€ 79.538,37	€ 88.642,86
Costo trattamento della progressione al SNC	€ 5.598,6	€ 5.598,6

si in unità monetarie) e tra i benefici intesi come *outcome* (espressi in unità naturali di efficacia) risulta di € 42.287,37 per unità di beneficio guadagnata.

Il valore dell'ICER è stato messo in relazione con un valore soglia comunemente considerato accettabile a livello internazionale per anno di vita guadagnato, cioè € 50.000 (WTP); il rapporto incrementale derivato dalla presente analisi è inferiore a questa soglia e ricade quindi nella fascia favorevole di rapporto costo-efficacia (Figura 2).

Il numero di pazienti da trattare affinché uno di essi ne tragga beneficio è rappresentato dal "*Number Needed to Treat*" (NNT): il trattamento sarà tanto più efficace quanto più basso sarà l'NNT.

Nel caso considerato l'NNT risulta di 5,3, per cui sarà necessario trattare più di 5 pazienti per ottenere un beneficio, in questo caso sopravvivenza libera da progressione per un anno di trattamento.

Per meglio capire se il beneficio del trattamento con alectinib (↑19% rispetto a crizotinib) ne giustifichi il costo aggiuntivo, è stato calcolato il *Net Monetary Benefit* per ciascun trattamento e l'*Incremental Net Monetary Benefit*, che misura la differenza di NMB tra i due interventi alternativi. Un INB positivo indica che ad una data soglia di WTP l'intervento è costo-efficace in confronto ad una alternativa. L'NMB incrementale della presente analisi è di € 1.465,4: il trattamento con alectinib risulta dunque costo-efficace rispetto alla soglia WTP considerata.

Nella Figura 3 si nota come varia il valore di NMB al variare della WTP; quando questa è superiore al valore di € 42.287,37 (uguale al valore di ICER calcolato) la spesa sostenuta per ottenere il beneficio del trattamento con alectinib risulta costo-efficace.[23-27]

In Figura 4 viene riportata l'analisi di sensibilità, in cui il costo del trattamento con crizotinib/ alectinib e il costo del trattamento delle metastasi al SNC sono stati variati di ± 20%, mentre i parametri di efficacia dei trattamenti del 5% in base ai dati riportati nello studio ALEX. Questa analisi permette di valutare quanto robuste siano le conclusioni ricavate e quanto i parametri del modello decisionale incidano sull'ICER.[22,23,24,26]

Tabella IV. Costo totale teorico delle terapie in esame combinato con le probabilità di progression free e progressione al SNC

CRIZOTINIB (12 MESI) € 79.538,37			
ESITO	**COSTO**	**PROBABILITÀ**	**COSTO*PROBABILITÀ**
Senza progressione	€ 79.538,37	0,49	€ 38.973,80
Progressione + progressione al SNC	€ 85.136,97	0,2295	€ 19.538,93
Progressione + senza progressione al SNC	€ 79.538,37	0,2805	€ 22.310,51
TOTALE			**€ 80.823,25**
ALECTINIB (12 MESI) € 88.642,86			
ESITO	**COSTO**	**PROBABILITÀ**	**COSTO*PROBABILITÀ**
Senza progressione	€ 88.642,86	0,68	€ 60.277,14
Progressione + progressione al SNC	€ 94.241,46	0,0384	€ 3.618,87
Progressione + senza progressione al SNC	€ 88.642,86	0,2816	€ 24.961,83
TOTALE			**€ 88.857,85**

Costo del trattamento con Crizotinib indicizzato secondo la probabilità di successo e di progressione al sistema nervoso centrale*
Successo: 0,49; Insuccesso: 0,51
Metastasi cerebrali sì: 0,45; Metastasi cerebrali no: 0,55
Costo del trattamento con Alectinib indicizzato secondo la probabilità di successo e di progressione al sistema nervoso centrale*
Successo: 0,68; Insuccesso: 0,32
Metastasi cerebrali sì: 0,12; Metastasi cerebrali no: 0,88
*dati estrapolati dallo studio clinico ALEX[2]

Figura 2.
Analisi costo-efficacia della terapia con alectinib e crizotinib

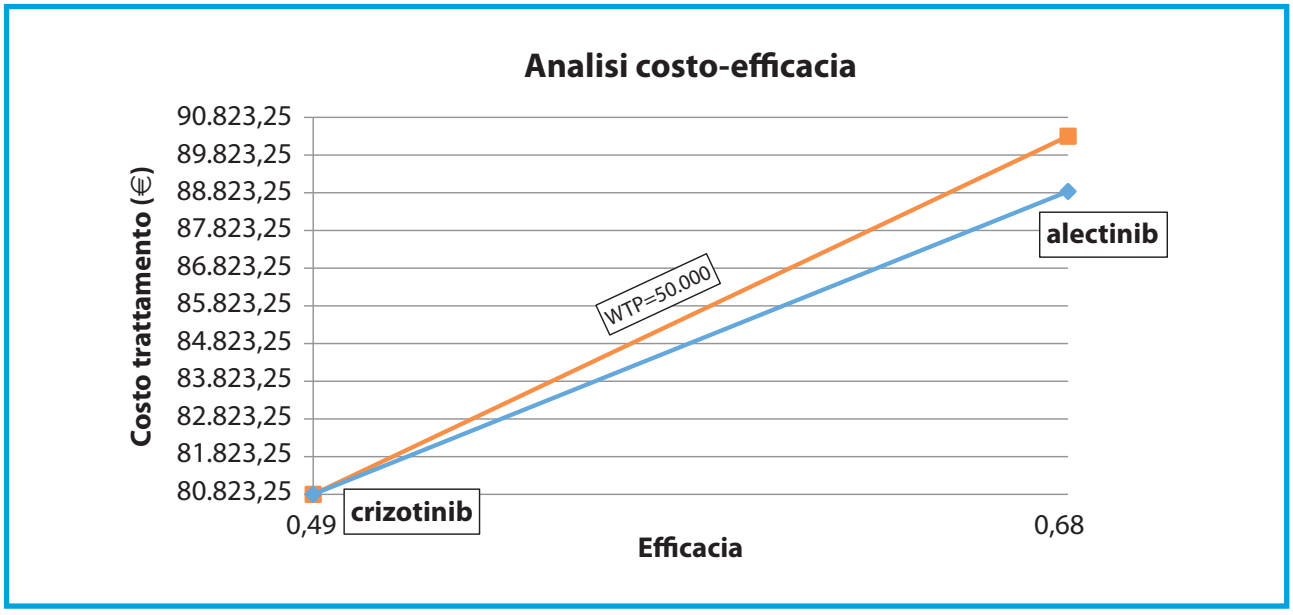


Figura 3.
Variabilità dell'INB al variare della WTP. In evidenza il valore di ICER

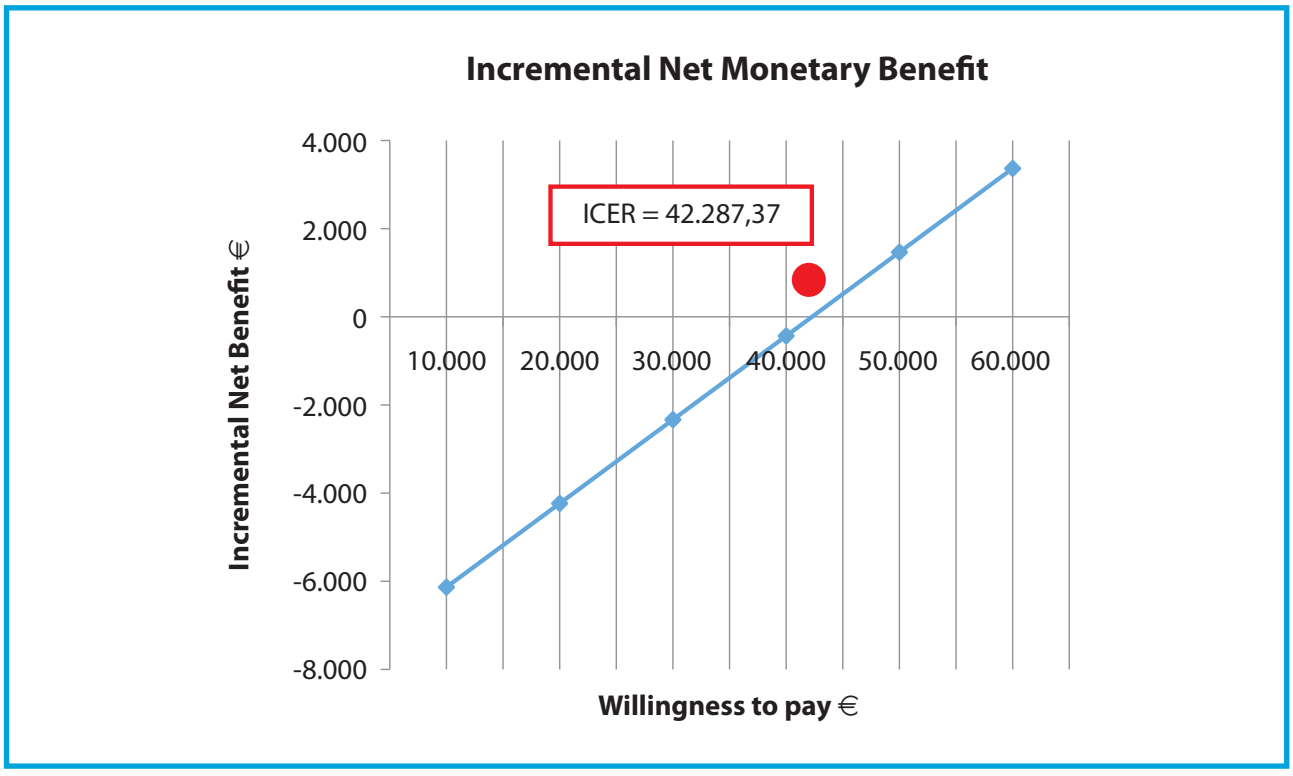
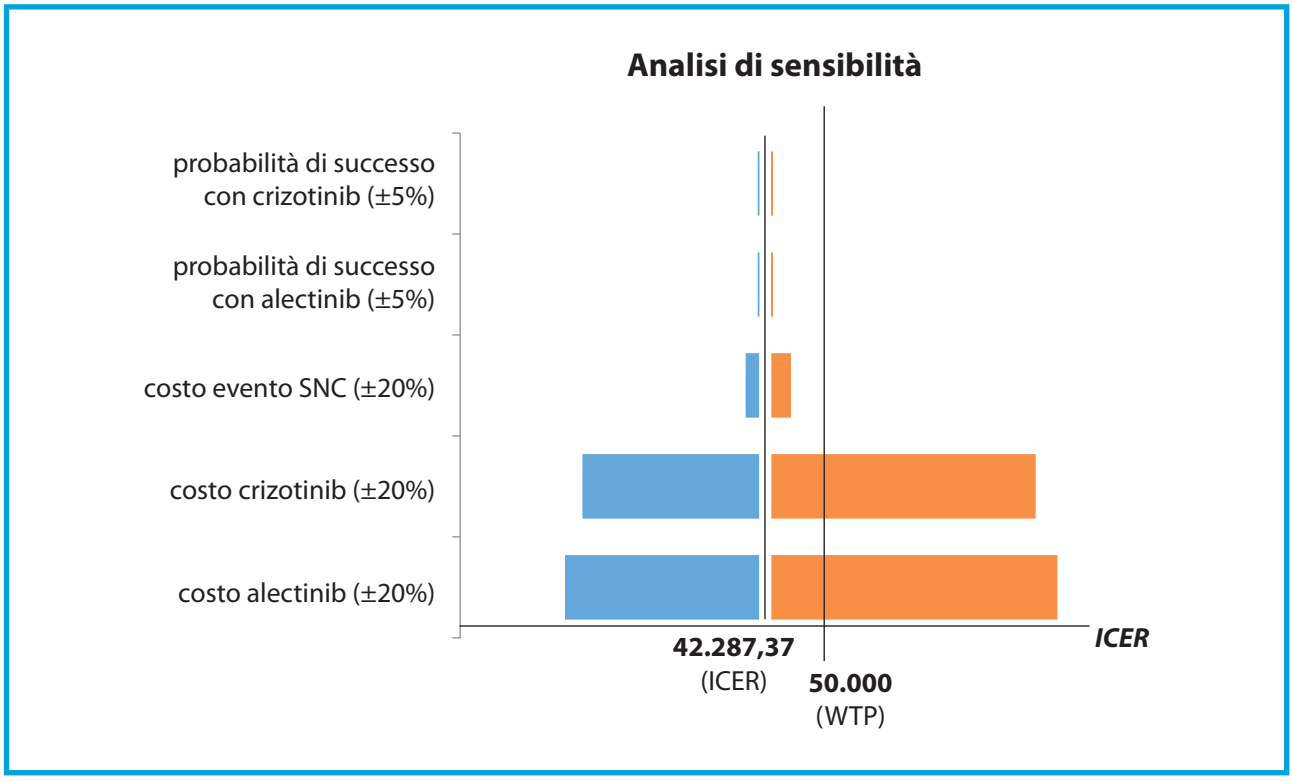


Figura 4.
Analisi di sensibilità



Discussione

Il problema prioritario dei moderni sistemi sanitari è rappresentato dalla scarsità di risorse disponibili a fronte della generale e crescente domanda di salute. L'innovazione in campo terapeutico porta a scontrarsi sempre più con la crescente richiesta di risorse per soddisfare i bisogni di salute. Risulta fondamentale in questo contesto effettuare delle valutazioni economiche, con l'obiettivo di migliorare l'efficienza allocativa delle risorse, per ottenere i migliori risultati possibili in termini di salute.

Le recenti scoperte in ambito genetico-molecolare hanno portato a terapie sempre più mirate, le *target therapy*, che riducono l'utilizzo di chemioterapici citotossici, aventi un profilo consistente di effetti collaterali. L'obiettivo dell'oncologia moderna è infatti quello di scegliere dei trattamenti *ad hoc* indirizzati a specifiche proteine espresse dal tessuto tumorale.[9] Nell'ambito dei NSCLCs, un possibile target terapeutico è la chinasi ALK, che costituisce la mutazione *driver* di un sottogruppo di pazienti. Lo studio ALEX ha recentemente dimostrato che alectinib è più efficace di un altro inibitore tirosin-chinasico, crizotinib, in termini di sopravvivenza libera da progressione, caratterizzandosi in particolare per una drastica riduzione della temibile progressione di malattia al SNC, verosimilmente per la sua maggiore capacità di penetrazione attraverso la barriera ematoencefalica. Dati i diversi costi delle due terapie, intesi non solo come costi legati al farmaco, ma anche ai possibili costi a cui si deve andare incontro in caso di progressione di malattia, diventa fondamentale un'analisi farmaco-economica al fine di valutare scientificamente il costo e il beneficio della terapia con alectinib rispetto al precedente *standard-of-care* rappresentato da crizotinib.

La metodologia di analisi impiegata in questa valutazione, prevede un approccio costo-efficacia (incrementale). Questo tipo di analisi mette in relazione l'aumento del costo con l'aumento dell'efficacia della terapia innovativa (più efficace e più costosa), rispetto al costo e all'efficacia del comparatore (meno efficace e meno costoso). Il risultato è il costo incrementale per un'unità aggiuntiva di salute (ICER). Per verificare se il costo aggiuntivo per un'unità in più di salute sia accettabile per gli Organi Decisori (es.: SSN) l'ICER è stato confrontato con un valore-soglia di € 50.000 (WTP), accettato a livello internazionale.[23-26] I risultati dell'analisi indicano un rapporto costo-beneficio favorevole dell'adozione di alectinib rispetto a crizotinib, in quanto l'ICER derivato è inferiore alla soglia di WTP presa come riferimento.

Anche il NMB positivo indica che la spesa aggiuntiva incrementale da sostenere è accettabile al fine di mettere a disposizione dei pazienti un trattamento più costoso, ma più efficace, rispetto ad uno già in commercio.

Nell'analisi di sensibilità si evidenzia come le variabili che più incidono sull'ICER siano i costi dei medicinali.

Il presente studio mostra, tuttavia, dei limiti: innanzitutto, il costo teorico di trattamento della progressione al SNC è stato calcolato come valore medio non ponderato dei costi relativi ai trattamenti delle metastasi cerebrali limitate ed estese e potrebbe pertanto non rispecchiare totalmente il costo medio del trattamento della ricaduta, anche se alectinib sembra suggerire un ipotetico risparmio dovuto alla minore incidenza di progressione al SNC con sviluppo di metastasi da trattare.

In secondo luogo il costo dei due medicinali può subire delle variazioni significative in base ai *Managed Entry Agreements* (MEA), accordi di rimborso condizionato stipulati tra le aziende farmaceutiche e le autorità regolatorie, risultando piuttosto complesso da quantificare. Tali variazioni giocano però un importante ruolo sulle conclusioni di uno studio farmaco-economico, come dimostrato nell'analisi di sensibilità.

Inoltre il calcolo del costo teorico totale annuale delle terapie non tiene conto dei costi sanitari diretti legati al monitoraggio clinico, strumentale e laboratoristico del paziente, al costo sostenuto per eventuali soggetti deceduti nell'arco dei 12 mesi e ai costi indiretti.

Infine, gli Organi Decisori potrebbero scegliere una soglia di *Willingness To Pay* diversa da € 50.000 per garantire la sostenibilità del proprio Sistema Sanitario e questo cambierebbe la prospettiva della valutazione.

Conclusioni

L'analisi condotta suggerisce che il trattamento farmacologico con alectinib presenta un favorevole rapporto costo-efficacia rispetto a crizotinib nell'ambito del trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato ALK positivo e dovrebbe pertanto essere meritevole di una valutazione farmaco-economica più approfondita.

Bibliografia

1. Linee Guida: neoplasia del polmone. Associazione Italiana Oncologia Medica - AIOM (2018). Disponibile all'indirizzo: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Polmone.pdf. (Ultima consultazione il 12/09/2019).
2. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 377: 829-38.
3. Palmirotta R, Acquafredda S, Argentiero A, et al. Genomica dell'adenocarcinoma polmonare: significato patogenetico e applicazioni cliniche. Recenti Prog Med 2016;107:652-72.

4. Tomasini P, Egea J, Souquet-Bressand M et al. Alectinib in the treatment of ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience with a focus on brain metastases. Ther Adv Respir Dis 2019; 13:1753466619831906.
5. Christopoulos P, Budczies J, Kirchner M et al. Defining molecular risk in ALK+ NSCLC. Oncotarget 2019;10(33): 3093-103.
6. Aubry A, Galiacy S, Allouche M. Targeting ALK in Cancer: Therapeutic Potential of Proapoptotic Peptides. Cancers (Basel) 2019; 11(3).
7. Karachaliou N, Fernandez Bruno M, Bracht JWP et al. Profile of alectinib for the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): patient selection and perspectives. Onco Targets Ther 2019;12:4567-75.
8. Wrona A. Management of CNS disease in ALK-positive non-small cell lung cancer: Is whole brain radiotherapy still needed? Cancer Radiother 2019;23(5):432-8.
9. Zhang Z, Guo H, Lu Y et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a meta-analysis. J Thorac Dis 2019; 11(4):1397-409.
10. Masuda N, Ohe Y, Gemma A et al. Safety and effectiveness of alectinib in a real-world surveillance study in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer in Japan. Cancer Sci 2019;110(4):1401-7.
11. Carlson JJ, Suh K, Orfanos P, et al. Cost Effectiveness of Alectinib vs Crizotinib in First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Pharmacoeconomics 2018;36(4):495-504.
12. Guan H, Sheng Y, Guo W et al. Cost-Effectiveness of Alectinib for Patients with Untreated ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in China. Adv Ther 2019; 36(5):1114-25.
13. GU Serie Generale n.118 del 23-05-2018. Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana. Disponibile all'indirizzo: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/05/23/18A03529/sg. (Ultima consultazione il 10/08/2019).
14. GU Serie Generale n.176 del 31-07-2018. Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana. Disponibile all'indirizzo: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2018/07/31/176/sg/pdf. (Ultima consultazione il 10/08/2019).
15. Linee guida AIRO per il trattamento delle neoplasie primitive e secondarie del sistema nervoso centrale. Associazione italiana di Radioterapia Oncologica - AIRO. Disponibile all'indirizzo: https://www.radioterapiaitalia.it/wp-content/uploads/2016/09/linee-guida-snc-1-1.pdf. (Ultima consultazione il 10/08/2019).
16. Nomenclatore tariffario di specialistica ambulatoriale. 01 Genn 2015. Disponibile all'indirizzo: http://www.asst-nordmilano.it/en/comunicazione-agli-utenti/-/document_library_display/fT3m/view/1391586;jsessionid=C2C14F4B64D968F5C1255145196AEB4B?p_p_state=pop_up&controlPanelCategory=portlet_110_INSTANCE_fT3m&_110_INSTANCE_fT3m_scrollBottomDocHook=true. (Ultima consultazione il 17/02/2020).
17. GU Serie generale n. 23 del 28-1-2013, Supplemento ordinario n. 8. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Disponibile all'indirizzo: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/01/28/13A00528/sg. (Ultima consultazione il 17/02/2020).
18. Trippoli S. Incremental cost-effectiveness ratio and net monetary benefit: Current use in pharmacoeconomics and future perspectives. Eur J Intern Med 2017 Sep; 43:e36.
19. Guide to the methods of technology appraisal 2013; National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Disponibile all'indirizzo: https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword. Ultima consultazione il 25/11/2019.
20. Trueman P, Drummond M, et al. Developing guidance for budget impact analysis. Pharmacoeconomics 2001; 19: 609-21
21. Klarenbach S, Cameron C, Singh S, et al. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. CMAJ 2011. Appendix 3. Disponibile all'indirizzo: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3216433/bin/supp_183_16_E1213__index.html. (Ultima consultazione il 16/02/2020).
22. Mauskopf, JA, Sullivan SD, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the IS-POR task force on good research practices - budget impact analysis. Value Health 2007;10(5):336-47.
23. Shafrin J, May SG, Skornicki M et al. Use of Net Monetary Benefit Analysis to Comprehensively Understand the Value of Innovative Treatments. Value in Health 2019;19(7): A731.
24. Net Monetary Benefit [online]. York 2016; York Health Economics Consortium. Disponibile all'indirizzo: https://www.yhec.co.uk/glossary/net-monetary-benefit/. (Ultima consultazione il 27/11/2019).
25. Appleby J, Devlin N, Parkin D. NICE's cost effectiveness threshold. BMJ 2007;335(7616):358-9.
26. Barham L. Three NICE thresholds for cost-effectiveness: does that make sense? Pharmaphorum. 2016-11-25. Retrieved 2017-01-10. Disponibile all'indirizzio: https://pharmaphorum.com/views-and-analysis/three-nice-thresholds-for-cost-effectiveness-does-that-make-sense/. (Ultima consultazione il 27/11/2019).
27. Ravasio R. ABC di farmacoeconomia. I Quaderni di PharmaStar. Disponibile all'inidirizzo: https://www.pharmastar.it/binary_files/quaderni/ABC_Farmacoeconomia_53122.pdf. (Ultima consultazione il 26/11/2019).

Indirizzo per la corrispondenza:
Elena Viglione
Specializzanda SSFO
Università degli Studi di Milano
E-mail: ele.viglione@gmail.com

GIFaC 2020; 34(1): 11-18

Analisi Costo Utilità di 5 farmaci oncologici, sulla base dei dati pubblicati in letteratura

Ruggero Lasala

Farmacista dirigente, UO Farmacia Ospedaliera, Presidio Ospedaliero della Murgia, ASL BA

L'autore ha rilasciato dichiarazione di assenza di conflitto di interesse verso soggetti portatori di interessi in campo sanitario, conservata agli atti della segreteria del CURE.

Riassunto. Introduzione. Il prezzo di un farmaco deriva dalla negoziazione tra l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e industria farmaceutica, sulla base di alcuni criteri, tra cui il costo efficacia, prezzi di riferimento esteri, prezzi di farmaci già commercializzati in Italia per le stesse indicazioni. I dossier di valutazione dei nuovi farmaci e la negoziazione in Italia sono secretati, per cui effettivamente non si conosce sulla base di quali elementi venga assegnato il prezzo a un farmaco. L'obiettivo di questo studio è valutare il profilo di costo utilità di 5 farmaci oncologici per il trattamento dell'NSCLC sulla base dei dati di letteratura e dei prezzi del mercato italiano. **Materiali e metodi.** Per l'analisi sono stati considerati Afatinib, Alectinib, Ceritinib, Crizotinib, Osimertinib. I Quality Adjusted Life Years (QALY) necessari per l'analisi costo utilità sono stati estrapolati da studi presenti in letteratura, mentre per i costi si è considerato il prezzo *ex-Factory* pubblicato in gazzetta. Sono stati calcolati i costi per QALY ed è stato costruito un cost effectiveness plan. Per determinare il profilo costo efficacia dei farmaci è stato usato il threshold a 50.000 € per QALY. Per i farmaci con profilo costo efficacia sfavorevole, si è calcolato di quanto dovrebbe essere ridotto percentualmente il prezzo, per rientrare nel *threshold* indicato. **Risultati.** Su 16 analisi costo utilità considerate, 8 hanno dato un profilo costo efficacia favorevole, 8 sfavorevole. Afatinib ha sempre un profilo favorevole. Osimertinib in prima linea risulta non avere un profilo favorevole, in seconda linea il profilo cambia in base al lavoro da cui sono stati estrapolati i QALY. Crizotinib e Ceritinib non hanno profilo costo efficacia favorevole. Alectinib in prima linea *versus* Crizotinib ha profilo sfavorevole, in seconda linea *versus* Ceritinib ha profilo favorevole. Il prezzo, per i farmaci con profilo sfavorevole, dovrebbe essere mediamente più basso del 50% per rientrare sotto il *threshold* di 50000 € per QALY. **Conclusioni.** La metà degli studi considerati danno come risultato un profilo costo efficacia sfavorevole; tuttavia ci sono limitazioni in questa analisi, poiché i prezzi esatti a cui il Servizio Sanitario Nazionale paga i farmaci non sono conosciuti, per questo sarebbe desiderabile avere maggiore trasparenza a riguardo. Inoltre i dati di efficacia considerati derivano da studi clinici pre commercializzazione, dando una stima che può essere lontana dal beneficio in real life. Sarebbe quindi di grande utilità avere dati di efficacia in real practice.

Parole chiave: Cost effectiveness, NSCLC, threshold, prezzo.

Cost Analysis Utility of 5 cancer drugs, based on data published in the literature

Summary. Introduction. The price of a drug comes from the negotiation between AIFA Italian Medicine Agency (AIFA) and the pharmaceutical industry, based on some criteria, including cost effectiveness, foreign reference prices, prices of drugs already available in Italy for the same indications. The dossiers for the evaluation of new drugs and the negotiation in Italy are confidential, so we do not know on what elements are assigned the price of a drug. The objective of this study is to evaluate the utility cost profile of 5 cancer drugs for the treatment of NSCLC, based on literature data and prices on the Italian market. **Materials and methods.** For the analysis, Afatinib, Alectinib, Ceritinib, Crizotinib, Osimertinib were considered. The Quality Adjusted Life Years (QALY) for the cost utility analysis have been extrapolated from studies in the literature, while for the costs the *ex-factory* price published in the gazette has been considered. Costs for QALY were calculated and a cost effectiveness plan was built. The *threshold* of € 50,000 for QALY was used to determine the cost effectiveness profile of the drugs. For drugs with an unfavorable cost-effectiveness profile, it has been calculated how much the price should be reduced in percentage terms, to be within the indicated threshold. **Results.** Out of 16 cost utility analyzes considered, 8 have a favorable cost effectiveness profile, 8 unfavorable. Afatinib always has a favorable profile. Osimertinib in the first line hasn't a favorable profile, in the second line the profile changes according to the work from which the QALYs were extrapolated. Crizotinib and Ceritinib have no favorable cost-effectiveness profile. Alectinib in the first line *versus* Crizotinib has an unfavorable profile, in the second line *versus* Ceritinib has a favorable profile. The price, for drugs with an unfavorable profile, should be lowered of an average of 50% to fall below the *threshold* of € 50,000 for QALY. **Conclusions.** Half of the studies considered result in an unfavorable cost effectiveness profile; however there are limitations in this analysis: the actual prices to which the National Health Service pays drugs are not known, so it would be desirable to have more transparency in this regard; furthermore, the efficacy data considered have been extrapolated from pre-marketing clinical studies, giving an estimate that can be far from the real life benefit. It would therefore be very useful to have efficacy data in real practice.

Key words: Cost effectiveness, NSCLC, threshold, italian price.

Introduzione

Il prezzo di un medicinale in Italia è frutto di una contrattazione tra l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e le aziende farmaceutiche produttrici. La delibera CIPE n. 3/2001 stabilisce che il prezzo dei farmaci debba essere determinato secondo alcuni criteri, tra cui il profilo costo efficacia, il rapporto rischio-beneficio rispetto alle terapie già disponibili per le stesse indicazioni, il costo terapia rispetto a prodotti con pari efficacia (Internal Reference Pricing), il confronto con i prezzi e i consumi degli altri paesi (External Reference Pricing), così come avviene per la maggior parte delle nazioni appartenenti all'Unione Europea.[1,2,3]

In Italia i dossier di valutazione dei nuovi farmaci non sono disponibili, così come non è disponibile il prezzo finale effettivo che il Servizio Sanitario Nazionale paga per acquistare i farmaci al netto di eventuali scontistiche basate sulla performance (outcome o beneficio clinico), quali Payment by Rxesults, Risk Sharing, e accordi finanziari quali Cost-Sharing, pay-back e capping.

Non essendo accessibili i dossier redatti dalla Commissione Tecnico Scientifica e il Comitato Prezzi e Rimborsi che valutano rimborsabilità e determinano il prezzo dei farmaci, non è dato sapersi su quali reali argomentazioni viene effettivamente affrontata e conclusa la negoziazione.

Sebbene il prezzo sia protetto da clausole di riservatezza in molti paesi, spesso, soprattutto nei paesi del Nord Europa, sono reperibili i dossier di valutazione relativi alle nuove tecnologie, farmaci compresi, che gli operatori sanitari devono tenere in considerazione durante l'espletamento delle loro attività e in cui sono evidenziati tutti gli aspetti che vanno dall'efficacia, la sicurezza e i costi, eventuali raccomandazioni su ulteriori ricerche.[4,5]

L'aspetto della costo efficacia dei nuovi trattamenti viene trattato intensamente in tali dossier, tanto che gli viene dedicato un intero paragrafo, all'interno del capitolo delle "considerations of the evidence"; le analisi relative ai costi sono di tipo costo utilità, che rapportano l'incremento dei costi all'incremento in Quality Adjusted Life Years (QALY) di un nuovo trattamento rispetto al gold standard già commercializzato. I QALY in effetti sono largamente usati nelle analisi dei profili di costo efficacia delle nuove tecnologie sia in semplici analisi che nei dossier di valutazione di alcuni enti governativi.[6]

Sebbene non vi sia una soglia ufficiale e universalmente accettata, si è visto come alcuni Servizi Sanitari Nazionali, quali per esempio il National Health System (NHS) inglese, per mano del National Institute of Clinical Excellence (NICE) tenda a rimborsare maggiormente terapie con un valore al di sotto di 30.000 £ per QALY guadagnato, la cosiddetta *willingness to pay*, mentre in generale 20.000 £, 30.000 £ e 50.000 $ sono i *threshold* più comunemente applicati in analisi farmacoeconomiche.[7] Cinquanta mila (€ o $ in base alla valuta) è diventato col tempo una sorta di *threshold* abituale, che resiste negli anni nelle analisi costo efficacia.[8]

Nei report di Health Technology Assessment è reso pubblico solo il costo/QALY, ma sono secretati sia l'aumento di costo della nuova terapia rispetto alla standard che i QALY guadagnati.

In letteratura esistono però valutazioni di costo efficacia in cui, grazie a sistemi matematici quali simulazioni di Montecarlo e catene di Markov e sulla base dei dati di tollerabilità estrapolati dagli studi clinici randomizzati o in real life, è possibile calcolare i QALY dei vari trattamenti, rendendo in questo modo disponibile il dato.[9]

L'obiettivo dello studio è fare una valutazione costo utilità di 5 farmaci antitumorali target therapy orali in commercio in Italia per il trattamento del Carcinoma Polmonare non a piccole cellule (NSCLC), sulla base dei QALY presenti in letteratura.

Materiali e metodi

Farmaci considerati: Per l'analisi sono state considerate le seguenti target therapy orali per la cura dell'NSCLC in commercio in Italia: Afatinib, Alectinib, Ceritinib, Crizotinib, Osimertinib.

Il dato di efficacia: Il beneficio clinico è stato espresso in differenza in QALY (ΔQALY), che rappresenta la differenza di QALY tra il trattamento sperimentale e quello di controllo, estratta da studi pubblicati in letteratura, ricercati nella banca dati Pubmed, o da report di valutazioni costo/efficacia presenti nelle valutazioni di Agenzie Nazionali (NHS principalmente). La ricerca nella banca dati Pubmed è stata eseguita usando la stringa: (afatinib OR alectinib OR ceritinib OR crizotinib OR osimertinib) AND QALY.

Costi considerati nell'analisi: Il prezzo di riferimento per i farmaci è l'*Ex-factory* pubblicato in Gazzetta Ufficiale. Il costo della terapia è stato calcolato in base alla posologia standard del farmaco (non considerando quindi le ipotetiche riduzioni e interruzioni di dosaggio), alla durata del trattamento estrapolato come mediana dallo studio clinico di riferimento per l'analisi costo efficacia; quando non presente esplicitamente nello studio, la durata è stata sostituita con la Progression Free Survival (PFS) indicata nello studio stesso, supponendo che il trattamento sia stato continuato fino a progressione. Per ciascun farmaco sono stati considerati:

- terapia di confronto;
- studio clinico di riferimento dell'analisi di costo efficacia;

- durata sia del trattamento d'interesse che del confronto;
- prezzi *ex-factory*;
- QALY guadagnati.

Per i calcoli è stato usato un foglio di lavoro excel. I risultati sono stati espressi come costo in € per QALY guadagnato, mentre graficamente è stato costruito un istogramma che rappresenta il costo per QALY e un cost effectiveness plan in cui è rappresentato, per ogni singolo trattamento, sia l'aumento in termini di QALY che l'aumento in termini di costo.

Sul cost effectiveness plan è stato tracciato il *threshold* "storico" di riferimento a 50.000 €/QALY; in base a questa ipotetica *willingness to pay* si è poi evidenziato quali trattamenti hanno un profilo costo efficacia favorevole e quali sfavorevole, stabilendo di quanto, in valore percentuale, debbano essere ridotti i prezzi dei farmaci per rientrare nel *threshold* indicato.

Risultati

Dalla ricerca bibliografica sono stati scremati 16 studi di farmacoeconomia relativi ai farmaci considerati.

La Tabella I riporta i QALY, che vanno da un minimo di 0,094 dell'Afatinib *versus* Erlotinib nel trattamento dell'NSCLC in seconda linea dopo un trattamento a base di platino nell'analisi di Pignata ed al. fino ad un massimo di 1,54 QALY guadagnati dall'Osimertinib *versus* una doppietta di chemioterapia a base di platino nel trattamento in seconda linea dell'NSCLC mutato all'EGFR-T790M. I costo per QALY, vanno da un minimo di 3435 € dell'Alectinib *versus* Ceritinib nell'NSCLC avanzato ALK positivo, in seconda linea dopo il trattamento con Crizotinib, fino ad un massimo di 164768 € per QALY dell'Osimertinib *versus* Gefitinib e Erlotinib nel trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC EGFR mutato.

Il cost effectiveness plan in Figura 1 mostra il *threshold* a 50.000 € per QALY, separando i farmaci che hanno un profilo costo efficacia favorevole (sotto la soglia) da quelli con profilo non favorevole (sopra la soglia). La Figura 2 invece mostra, in ordine crescente, il costo per QALY di ciascun trattamento.

Tutte le analisi relative al farmaco Afatinib risultano avere un profilo costo efficacia favorevole, tutte le analisi relative al farmaco Osimertinib tranne una, le due analisi del Ceritinib, l'unica del Crizotinib e 1 su 2 dell'Alectinib risultano non avere un profilo costo efficacia favorevole.

Tenendo in considerazione il *threshold* di 50.000 € per QALY, 8 trattamenti su 16 (50% del totale) risultano avere un profilo costo efficacia favorevole, gli altri, per rientrare nel threshold, dovrebbero avere prezzi inferiori in percentuali che vanno dal 39 % dell'Alectinib *versus* Crizotinib nella prima linea dell'NSCLC positivo alla mutazione EGFR al 229 % dell'Osimertinib *versus* Gefitinib e Erlotinib nella prima linea dell'NSCLC positivo alla mutazione EGFR, come mostrato in Tabella II.

Limitazioni

Il prezzo *ex-factory* non corrisponde al costo effettivamente impegnato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per l'acquisto dei farmaci, poiché può variare in base agli accordi negoziali, allo stesso tempo è l'unico dato obiettivo e trasparente di cui si dispone facilmente per l'analisi economica.

L'analisi di costo utilità presentata tiene conto solo dei costi legati al farmaco.

Non sempre la PFS corrisponde alla durata del trattamento, che può essere sospeso definitivamente anche per insorgenza di effetti collaterali gravi.

I dati considerati per le valutazioni economiche derivano da studi di fase III che non rappresentano la popolazione italiana, su cui invece lo studio vuole andare a dare indicazioni in merito al prezzo, per cui la trasferibilità dell'efficacia dal trial clinico alla popolazione italiana non è certamente immediato, tuttavia sono gli unici dati disponibili.

Discussioni

Stando ai risultati di questa analisi, col beneficio clinico espresso in letteratura e il prezzo *ex-Factory*, la maggior parte dei farmaci considerati dovrebbero costare meno di quanto costano. Da questo si deduce che, qualora il S.S.N. rimborsasse in base al prezzo *Ex-Factory*, il prezzo non sarebbe congruo al beneficio che ne deriva.

Afatinib risulta avere un profilo costo efficacia favorevole rispetto a Erlotinib, Gefitinib e Pemetrexed + Cisplatino nel trattamento in prima linea, in accordo con i risultati di altri studi realizzati in altre nazioni,[13] Osimertinib in prima linea non ha mai un profilo costo efficacia favorevole, in linea con altri studi internazionali, per esempio un gruppo di ricerca spagnola conclude un lavoro sostenendo che Osimertinib è più efficace rispetto a Erlotinib e Gefitinib, ma per avere un profilo costo efficace favorevole, dovrebbe essere scontato di circa il 60%,[22] in seconda linea in base all'analisi farmaco-economica considerata, il profilo può essere favorevole o sfavorevole, poiché diversi gruppi di ricerca hanno ricavato diversi QALY.[19,20] Ceritinib in prima linea non risulta conveniente né *versus* Pemetrexed nè *versus* Crizotinib con i prezzi *ex-factory* considerati, diversamente dallo studio di Zhou, da cui i QALY sono

Tabella I. Trattamenti d'interesse e di confronto, con relativi costi, durate di terapia, QALY e cost per QALY

Molecola	Referenza	Indicazione	Studio clinico	Controllo	Δ QALY	Δ COST	COST/ QALY	Persistenza controllo	Costo controllo	Persistenza sperimentale	Costo sperimentale
AFATINIB	Tan PT 2018 [10]	First-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer	LUX-LUNG 3	Pemetrexed/ cisplatin	0,11	2727,6	€ **24.796,36**	6,9	24212,1	11,1	26939,7
AFATINIB	Chouaid C 2017 [11]	First-line treatment of advanced EGFR-Mutaded Advanced Non-Small Cell Lung Cancers	LUX-LUNG 7	Gefitinib	0,17	5339,4	€ **31.408,24**	11,5	27910,5	13,7	33249,9
AFATINIB	Pignata M 2017 [12]	After platinum-based therapy for the treatment of squamous non-small-cell lung	LUX-LUNG 8	Erlotinib	0,094	2384,8	€ **25.370,21**	1,9	3925,4	2,6	6310,2
AFATINIB	Gu X 2019 [13]	First-line treatments for advanced non-small cell lung cancer	LUX-LUNG 3 - 6 - 7	Pemetrexed/ cisplatin	0,382	2727,6	€ **7.140,31**	6,9	24212,1	11,1	26939,7
AFATINIB	Gu X 2019 [13]	First-line treatments for advanced non-small cell lung cancer	LUX-LUNG 3 - 6 - 7	Gefitinib	0,216	5339,4	€ **24.719,44**	11,5	27910,5	13,7	33249,9
AFATINIB	Gu X 2019 [13]	First-line treatments for advanced non-small cell lung cancer	LUX-LUNG 3 - 6 - 7	Erlotinib	0,174	2384,8	€ **13.705,75**	1,9	3925,4	2,6	6310,2
ALECTINIB	Carlson JJ 2018 [14]	First-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer	ALEX	Crizotinib	0,87	60464,10571	€ **69.498,97**	10,7	69950,18	17,9	130414,2857
ALECTINIB	Carlson JJ 2017 [15]	Anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) advanced NSCLC previously treated with crizotinib	ASCEND 1 e 2, NP28761 & NP28673	Ceritinib	0,44	1511,428571	€ **3.435,06**	8,8	58960	8,3	60471,42857
CERITINIB	Zhou ZY 2018 [16]	Previously untreated anaplastic lymphoma kinase-positive metastatic non-small cell lung cancer	ASCEND-4 e PROFILE 1014	Crizotinib	0,55	39962,34	€ **72.658,80**	10,9	71257,66	16,6	111220
CERITINIB	Zhou ZY 2018 [16]	Previously untreated anaplastic lymphoma kinase-positive metastatic non-small cell lung cancer	ASCEND-4 e PROFILE 1014	Chemioterapia (pemetrexed [500 mg/m^2] più cisplatino [75 mg/m^2] o carboplatino)	0,87	82797,1	€ **95.169,08**	8,1	28422,9	16,6	111220
CRIZOTINIB	Djalalov S 2014 [17]	First-line crizotinib treatment for patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer	Ontario Cancer Registry and Cancer Care Ontario	Chemioterapia (pemetrexed [500 mg/m^2] più cisplatino [75 mg/m^2] o carboplatino)	0,379	40512,78	€ **106.893,88**	2,8	9825,2	7,7	50337,98
OSIMERTINIB	Aguiar PN 2018 [18]	Osimertinib in the First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	FLAURA	Gefitinib e Erlotinib	0,594	97872,30086	€ **164.768,18**	11,7	26959,842	19,1	124832,1429
OSIMERTINIB	Wu B 2017 [19]	EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer after Progression following First-Line EGFR TKI Therapy	AURA 3	Chemotherapy	0,359	39363,94286	€ **109.648,87**	4,8	16843,2	8,6	56207,14286

(segue)

Tabella I. Segue

Molecola	Referenza	Indicazione	Studio clinico	Controllo	Δ QALY	Δ COST	COST/ QALY	Persistenza controllo	Costo controllo	Persistenza sperimentale	Costo sperimentale
OSIMERTINIB	Wu B 2017 [19]	With central nervous system metastases and an EGFRT790M mutation	AURA 3	Chemotherapy	0,313	39363,94286	€ **125.763,40**	4,8	16843,2	8,6	56207,14286
OSIMERTINIB	Bertranou E 2018 [20]	EGFR-T790M mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor	AURA - AURA 2 - IMPRESS	Platinum-based doublet chemotherapy	1,541	67322,82857	€ **43.687,75**	5,4	18948,6	13,2	86271,42857
OSIMERTINIB	Cai H 2019 [21]	First-line Treatment for EGFR Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer	FLAURA	Gefitinib e Erlotinib	0,96	97872,30086	€ **101.950,31**	11,7	26959,842	19,1	124832,1429

stati estratti, che considera un *threshold* di costo efficacia differente;[16] Crizotinib a sua volta non è conveniente nei confronti del Pemetrexed.[17] Alectinib ha un profilo favorevole in prima e in seconda linea *versus* Certinib, ha un profilo sfavorevole in prima linea *versus* chemioterapia, Gefitinib, Erlotinib.[10-13]

Interessante è il caso dell'Alectinib che in prima linea ha un profilo costo efficacia sfavorevole rispetto al Crizotinib, e in seconda linea ha un profilo favorevole rispetto al Ceritinib.[15] Questo invita a ragionare sulla possibilità di determinare prezzi differenziali per diverse indicazioni dello stesso farmaco, sulla base delle evidenze disponibili.

È necessario evidenziare che un'analisi identica svolta da gruppi di ricerca diversi produce diversi risultati, a causa di diverse variabili considerate e diverse modalità di analisi statistica, come succede nella valutazione dell'Afatinib *versus* Gefitinib in prima linea, che in due differenti analisi risulta avere ΔQALY di 0,17 e di 0,216,[11,13] o dell'Afatinib *versus* Pemetrexed associato a Cisplatino che in 2 analisi dà ΔQALY 0,11 e 0,382.[10,13] In questo caso il profilo costo efficacia rimane favorevole per le diverse analisi.

Nel caso dell'Osimertinib invece, 2 valutazioni fatte per la stessa indicazione ma prendendo in considerazione dati derivanti da 2 diversi Trial clinici, AURA 2 e AURA 3, danno ΔQALY molto differenti tra loro, rispettivamente 1,541 e 0,359,[19,20] per cui nella nostra analisi risulta che Osimertinib per il trattamento in seconda linea del NSCLC ha un profilo favorevole laddove il ΔQALY è più alto e sfavorevole laddove il ΔQALY è più basso.

Considerato il ventaglio di opzioni terapeutiche a disposizione del clinico nella cura dell'NSCLC, analisi di farmaco utilità come queste potrebbero risultare utili per orientare la scelta del trattamento non solo sulla base dell'efficacia, ma anche in termini di costo efficacia.

Sarebbe fondamentale, per le analisi costo utilità avere dei dati più precisi sia dei costi che dell'efficacia dei vari trattamenti. Per quanto riguarda i costi una maggiore trasparenza sul prezzo finale dei farmaci, al netto delle varie scontistiche secretate, è assolutamente desiderabile, e un passo avanti è stato fatto nel maggio del 2019, quando l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha approvato una risoluzione che aumenta la condivisione dei dati sui prezzi effettivi pagati dagli Stati per i farmaci; per quanto riguarda l'efficacia, sono state evidenziate differenze in termini di QALY, in base all'analisi statistica utilizzata e allo studio clinico preso in considerazione, probabilmente l'*optimum* sarebbe rappresentato da QALY derivanti dalla real life, in cui poter ottenere dati di effectiveness e qualità della vita rappresentativi della realtà nazionale di riferimento, e non soltanto da studi clinici.

FIGURA 1.
Cost Effectiveness plan dei trattamenti considerati e presentati nella Tabella 1 (l'asse delle ascisse corrisponde alla colonna "differenza in QALY", l'asse delle ordinate corrisponde alla colonna "Costo incrementale")

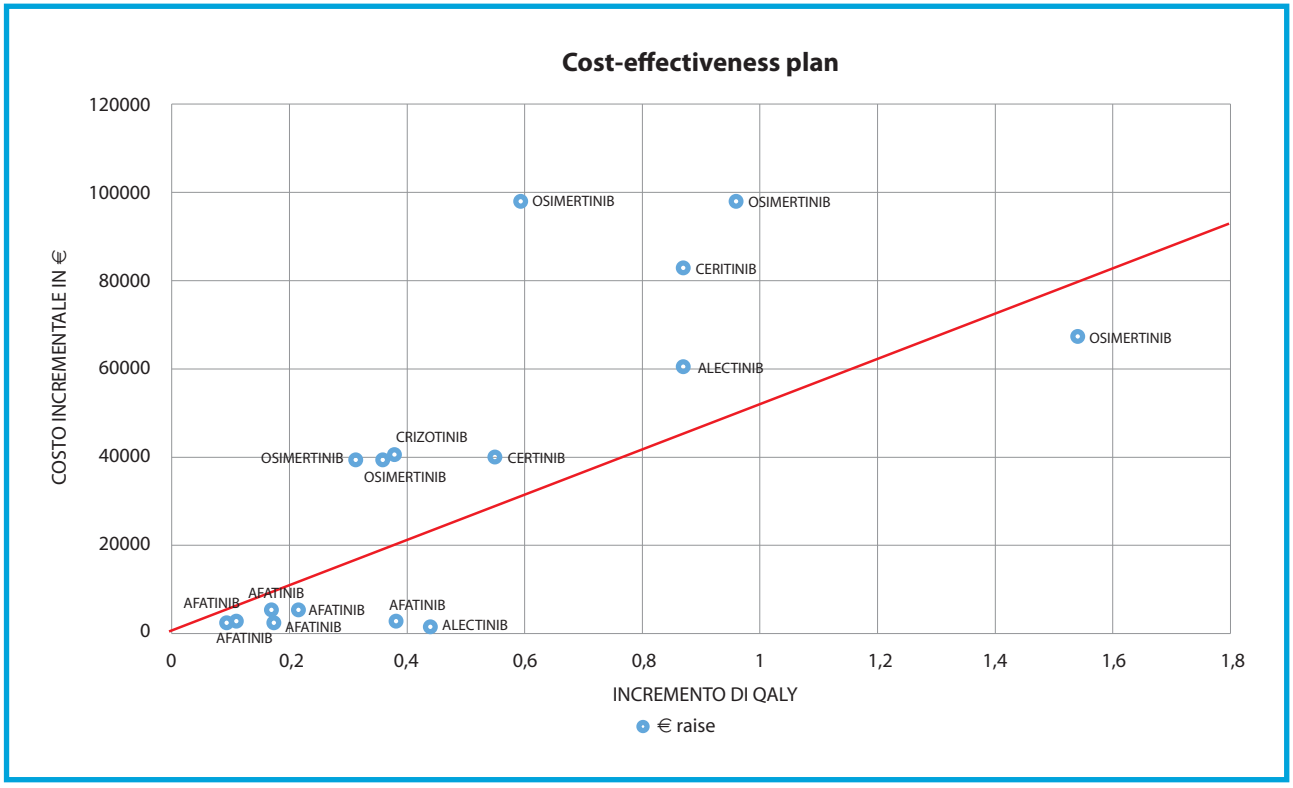


FIGURA 2.
Costo per QALY relativi a tutti gli studi considerati per l'analisi

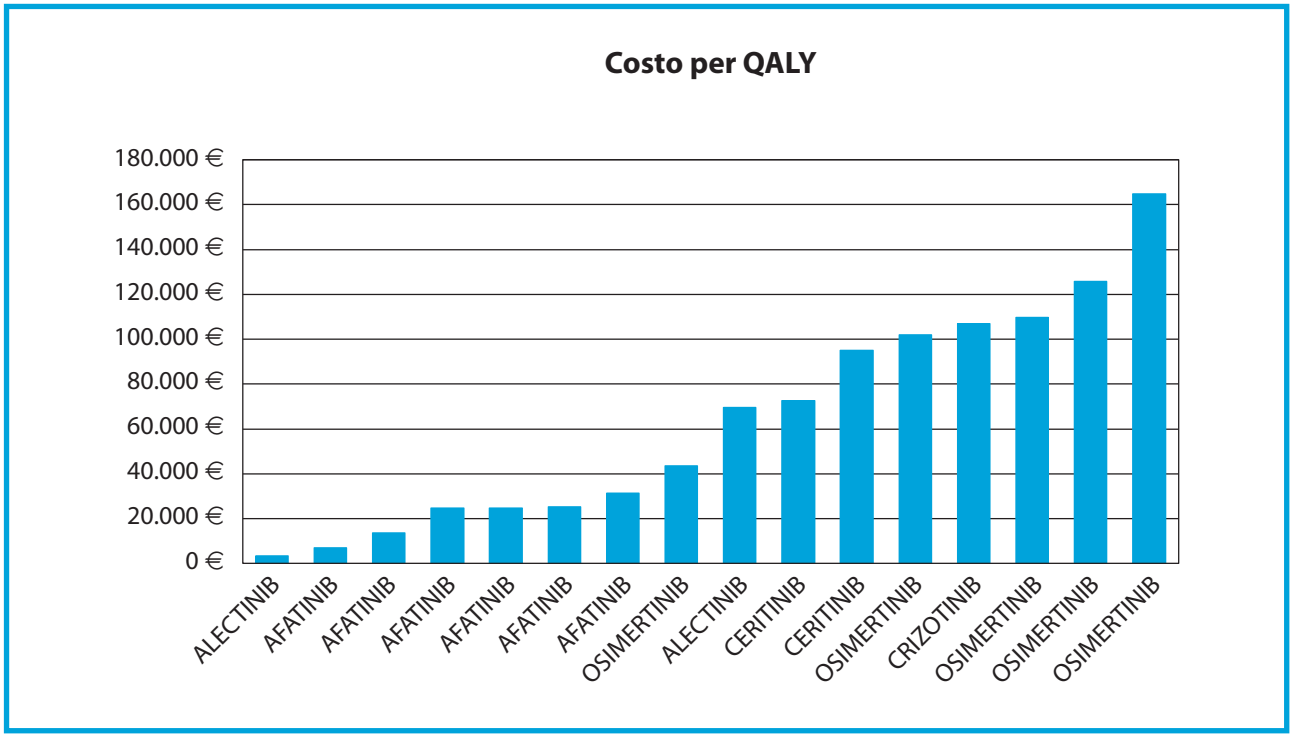


Tabella II. Riduzione dei prezzi del trattamento per rientrare sotto il *threshold* di 50.000 € per QALY

Farmaco	Costo per QALY	Riduzione % per rientrare nel *threshold* di 50.000 €/QALY
ALECTINIB	**69.498,97** €	28,06
CERITINIB	**72.658,80** €	31,19
CERITINIB	**95.169,08** €	47,46
OSIMERTINIB	**101.950,31** €	50,96
CRIZOTINIB	**106.893,88** €	53,22
OSIMERTINIB	**109.648,87** €	54,40
OSIMERTINIB	**125.763,40** €	60,24
OSIMERTINIB	**164.768,18** €	69,65

Conclusioni

La metà delle analisi considerate suggerisce che il prezzo *Ex-Factory* considerato per l'analisi è elevato rispetto al beneficio in QALY che la terapia apporta. Per il prossimo futuro sarebbe interessante effettuare delle analisi di verifica su quanto esplicitato sia in termini di costi che di efficacia, poiché i costi potrebbero variare nel tempo, in base per esempio a nuovi accordi negoziali, e l'efficacia potrebbe essere aggiornata da nuovi studi, follow-up e analisi post-hoc che possono confermare o confutare l'efficacia. Bisognerebbe pensare ad un sistema che possa valutare il valore della terapia nella pratica clinica, così da poter stabilire effettivamente se quello che il Servizio Sanitario Nazionale investe in termini economici per l'acquisto dei farmaci, sia proporzionale e congruo al beneficio clinico in termini di salute che ne deriva. Infine sarebbe desiderabile che i dossier di negoziazione vengano resi pubblici.

Ringraziamenti
Al gruppo di Farmacoutilizzazione della SIFO e al professor Gregorio Papadia.

Bibliografia

1. Deliberazione 1 febbraio 2001 Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci. (Deliberazione n. 3/2001). (GU Serie Generale n.73 del 28-03-2001).
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Negoziazione e rimborsabilità. https://www.aifa.gov.it/negoziazione-e-rimborsabilit%C3%A0 (ultima consultazione in data 15/02/2020).
3. Panteli D, Arickx F, Cleemput I, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries review. Health Syst Transit 2016;18(5):1-122.
4. Morgan SG, Vogler S, Wagner AK. Payers' experiences with confidential pharmaceutical price discounts: A survey of public and statutory health systems in North America, Europe, and Australasia. Health Policy 2017;121(4):354-62. doi:10.1016/j.healthpol.2017.02.002
5. Nice technology appraisal guidance. https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance (ultima consultazione in data 15/02/2020).
6. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull 2010;96:5-21. doi:10.1093/bmb/ldq033
7. Woods B, Revill P, Sculpher M, Claxton K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. Value Health 2016;19(8):929-35. doi:10.1016/j.jval.2016.02.017
8. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the $50,000-per-QALY threshold. N Engl J Med 2014;371(9):796-7. doi: 10.1056/NEJMp1405158
9. Ades AE, Sculpher M, Sutton A, et al. Bayesian methods for evidence synthesis in cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics 2006;24(1):1-19. doi:10.2165/00019053-200624010-00001
10. Tan PT, Aziz MIA, Pearce F et al. Cost effectiveness analysis of afatinib *versus* pemetrexed-cisplatin for first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer from the Singapore healthcare payer's perspective. BMC Cancer 2018;18(1):352. Published 2018 Mar 27. doi:10.1186/s12885-018-4223-y
11. Chouaid C, Luciani L, LeLay K, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Afatinib *versus* Gefitinib for First-Line Treatment of Advanced EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancers. J Thorac Oncol 2017;12(10):1496-502. doi:10.1016/j.jtho.2017.07.013

12. Pignata M, Chouaid C, Le Lay K, et al. Evaluating the cost-effectiveness of afatinib after platinum-based therapy for the treatment of squamous non-small-cell lung cancer in France. Clinicoecon Outcomes Res 2017;9:655-68. Published 2017 Oct 25. doi:10.2147/CEOR.S136657
13. Gu X, Zhang Q, Chu YB, et al. Cost-effectiveness of afatinib, gefitinib, erlotinib and pemetrexed-based chemotherapy as first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer in China. Lung Cancer 2019;127:84-9. doi:10.1016/j.lungcan.2018.11.029
14. Carlson JJ, Suh K, Orfanos P et al. Cost Effectiveness of Alectinib vs. Crizotinib in First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Pharmacoeconomics 2018;36(4):495-504. doi:10.1007/s40273-018-0625-6
15. Carlson JJ, Canestaro W, Ravelo A et al. The cost-effectiveness of alectinib in anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) advanced NSCLC previously treated with crizotinib. J Med Econ 2017;20(7):671-7. doi:10.1080/13696998.2017.1302453
16. Zhou ZY, Mutebi A, Han S, et al. Cost-effectiveness of ceritinib in previously untreated anaplastic lymphoma kinase-positive metastatic non-small cell lung cancer in the United States. J Med Econ 2018;21(6):577-86. doi:10.1080/13696998.2018.1443111
17. Djalalov S, Beca J, Hoch JS, et al. Cost effectiveness of EML4-ALK fusion testing and first-line crizotinib treatment for patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2014;32(10):1012-9. doi:10.1200/JCO.2013.53.1186
18. Aguiar PN Jr, Haaland B, Park W et al. Cost-effectiveness of Osimertinib in the First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol 2018;4(8):1080-4. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1395
19. Wu B, Gu X, Zhang Q. Cost-Effectiveness of Osimertinib for EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer after Progression following First-Line EGFR TKI Therapy. J Thorac Oncol 2018;13(2):184-93. doi:10.1016/j.jtho.2017.10.012
20. Bertranou E, Bodnar C, Dansk V et al Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. J Med Econ 2018;21(2):113-21. doi:10.1080/13696998.2017.1377718
21. Cai H, Zhang L, Li N, et al. Cost-effectiveness of Osimertinib as First-line Treatment and Sequential Therapy for EGFR Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer in China. Clin Ther 2019;41(2):280-90. doi:10.1016/j.clinthera.2018.12.007
22. Aguilar-Serra J, Gimeno-Ballester V, Pastor-Clerigues A, et al. Osimertinib in first-line treatment of advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis. J Comp Eff Res 2019;8(11):853-63. doi:10.2217/cer-2019-002

Indirizzo per la corrispondenza:
Ruggero Lasala
Farmacista Dirigente,
UO Farmacia ospedaliero, PO della Murgia,
Azienda Sanitaria Locale
70100 Bari
E-mail: lasaruggero@gmail.com

GIFaC 2020; 34(1): 19-27

Registro osservazionale REGBEV: Analisi dei risultati clinici di Bevacizumab in combinazione con chemioterapia nella prima linea del carcinoma colon-retto metastico

Leonardo Gianluca Lacerenza,[1] Lorenzo Laurenti,[2] Luciana Messuti,[3] Maria Astorino,[3] Aldo Chioni,[3] Omar Guidi,[4] Michele Bindi,[4] Emilia Falcone,[5] Tommaso Biondi,[5] Marco Lunghetti,[6] Fabio Lena,[7] Angelo Martignetti,[8] Carmelo Bengala,[9] Simona Dei[10]

1. Sostituto Direttore U.O.C. Farmaceutica Ospedaliera - Azienda USL Toscana Sud Est
2. Tirocinante, Università degli Studi di Siena
3. Medico U.O.C. Oncologia Medica - Azienda USL Toscana Sud Est
4. Farmacista Data Manager - Azienda USL Toscana Sud Est
5. Farmacista U.O.C. Farmaceutica Ospedaliera - Azienda USL Toscana Sud Est
6. Direttore U.O.C. Processi e Flussi USL TSE - Estar
7. Direttore Dipartimento del Farmaco - Azienda USL Toscana Sud Est
8. Direttore U.O.C. Oncologia Medica - Azienda USL Toscana Sud Est
9. Direttore Area Funzionale Oncologia Medica - Azienda USL Toscana Sud Est
10. Direttore Sanitario - Azienda USL Toscana Sud Est

Gli autori hanno rilasciato dichiarazione di assenza di conflitto di interesse verso soggetti portatori di interessi in campo sanitario, conservata agli atti della segreteria del CURE.

Riassunto. Introduzione. Il tumore del colon-retto è il secondo più frequente sia negli uomini, dopo quello prostatico, sia nelle donne, dopo quello della mammella. In Italia la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è pari al 66% per il colon e al 62% per il retto, omogenea tra uomini e donne. L'obiettivo primario che intendiamo valutare è quello di confrontare il dato mediano di Progression Free Survival (PFS) e di Overall Survivor (OS) in real life dei pazienti trattati con Bevacizumab nella prima linea metastatica del colon retto con quelli dello studio sperimentale. L'obiettivo secondario è verificare se la sede di localizzazione delle metastasi può influenzare la durata della PFS e della OS. **Materiali e metodi.** I dati di real life sono ottenuti analizzando le schede pazienti presenti nel Registro AIFA. Sono stati analizzate le schede dei pazienti arruolati nel periodo 2014-2018 con almeno una somministrazione di farmaco e con la scheda di fine trattamento terminata con la motivazione di progressione di malattia. La sede di localizzazione delle metastasi è ricavata dai criteri di eleggibilità presenti nel Registro AIFA. Il calcolo della PFS è ottenuto considerando le date d'inizio e di fine trattamento con Bevacizumab. Il dato di OS è calcolato considerando la data di arruolamento al trattamento farmacologico e la data di morte ed è stato indicato in mesi. Le date di decesso sono state ottenute consultando il software Anagrafe Pazienti Centralizzata (APC). Il protocollo di studio (codice REGBEV) è stato sottomesso al Comitato Etico di Area Vasta Sud Est (CEAVSE) con esito favorevole. Il protocollo REGBEV è uno studio osservazionale, descrittivo, retrospettivo, monocentrico, no-profit ed è stato sottomesso anche ad AIFA. **Risultati.** Le schede pazienti analizzate rientranti nei criteri definiti sono state 53. L'età mediana è di 70 anni (min 36 anni-max 85) con una prevalenza di femmine 60% rispetto ai maschi 40%. La principale sede tumorale è il colon con 36 pazienti trattati ossia il 68% del totale. Il tumore nel colon-retto è presente in 14 pazienti, mentre la localizzazione solo nel retto è stata registrata in 3 pazienti. Le ulteriori metastasi a polmone e fegato sono molto frequenti e

Observational register REGBEV: Analysis of the clinical results of Bevacizumab in combination with chemotherapy in the first line of metastatic colorectal cancer

Summary. Introduction. Colorectal cancer is the second most common type of cancer both in men, after prostate cancer, and in women, after breast cancer. In Italy, the 5-year survival from the time of diagnosis is 66% for the colon and 62% for the rectum, homogeneous between men and women. The primary objective we intend to evaluate is to compare the median Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) in real life of patients treated with Bevacizumab in the first metastatic line of the colorectal with the PFS and OS of the experimental study. The secondary objective is to verify if the site of metastasis localization can influence the duration of the PFS and OS. **Materials and methods.** Real life data is obtained by analyzing the patient records in the AIFA (the Italian medicines agency) register. We analyzed the records of the patients enrolled in the 2014-2018 period with at least one drug administration and with the treatment terminated with the motivation of disease progression. The metastases localizations are derived from the eligibility criteria in the AIFA register. The calculation of PFS is obtained by considering the start and end dates of treatment with Bevacizumab. The calculation of OS is obtained by considering the start of eligibility to the treatment and death of patients. The date of death is obtained by consulting the software Anagrafica Pazienti Centralizzata (APC). The study protocol (code REGBEV) was submitted to the Ethics Committee of Area Vasta South East (CEAVSE) with a favorable outcome. The REGBEV protocol is an observational, descriptive, retrospective, monocentric, non-profit study and was also submitted to AIFA. **Results.** 53 patients records have been analyzed according to the defined criteria. The median age is 70 years (min 36 anni-max 85) with a prevalence of females 60% compared to males 40%. The main tumor site is the colon with 36 patients treated or 68% of the total. Colorectal cancer is present in 14 patients, whereas localization only in the rec-

in circa il 91% dei casi sono localizzate in una delle due sedi o in entrambe. Sono presenti anche 15 casi di interessamento metastatico del peritoneo e 13 casi d'interessamento linfonodale. La PFS mediana è di 9,6 mesi, risultando sovrapponibile a quella osservata in letteratura che è 9,4 mesi, mentre il sottogruppo con metastasi peritoneali ha una PFS di 4,4 mesi. La mediana di OS è di 20 mesi, risultando sovrapponibile a quella dello studio sperimentale che è di 21,3 mesi. I pazienti con metastasi peritoneali mostrano un dato di OS di 11 mesi inferiore rispetto al valore mediano. **Discussione.** Diversi studi clinici hanno dimostrato che il trattamento con farmaci anti-EGFR in associazione a chemioterapia, in assenza di mutazioni RAS, determina una PFS ed una OS superiore rispetto ai geni RAS mutati. Nei casi in cui sono previste mutazioni, gli anti-VEGF sono farmaci da utilizzare in quanto il meccanismo d'azione del recettore VEGF non prevede l'attivazione dei geni RAS. Lo stato mutazionale di K-RAS è abbastanza frequente nel carcinoma del colon retto e colpisce il 44,5% dei pazienti. I codoni maggiormente interessati sono il 12 nel 75,1% dei casi ed il codone 13 nel 19,3% dei casi. In uno studio osservazionale retrospettivo condotto in Australia su oltre 5000 pazienti affetti da tumore del colon retto, sono state analizzate le OS dei pazienti con metastasi epatiche, polmonari, peritoneo. Dall'analisi si è osservato che le OS migliori si riscontravano in pazienti con metastasi epatiche e polmonari mentre quelle peggiori si sono riscontrate in pazienti con metastasi al peritoneo, cerebrali ed ossee. Inoltre osserviamo che il dato di PFS e di OS è migliore nei pazienti con metastasi polmonari, mentre è peggiore in quelli con metastasi peritoneali. I pazienti con metastasi epatiche mostrano valori di OS superiori ai pazienti con metastasi peritoneali, ma inferiori al valore mediano complessivo. Per i restanti sottogruppi di pazienti non si è osservato nessun ulteriore dato degno di nota. **Conclusioni.** I dati di real life ottenuti dal Registro AIFA risultano preziosi per poter effettuare ipotesi cliniche che spesso trovano riscontro in dati di letteratura. Avere un quadro chiaro delle caratteristiche cliniche dei pazienti può determinare un miglior approccio terapeutico e diagnostico oltre a un utilizzo più appropriato dei farmaci oncologici.

Parole chiave: Bevacizumab, Tumore colon retto, VEGF, EGFR, RWE.

tum was recorded in 3 patients. Additional lung and liver metastasis are very frequent and in about 91% of cases they are located in one of the two sites or both. There are also 15 cases of metastasis in the peritoneum and 13 cases in the lymph nodes. The median PFS is 9.6 months, which is similar to the value observed in the literature which is 9.4 months, while the subgroup with peritoneal metastases has a PFS of 4.4 months. The median OS in our analysis is 20 months comparable to the value of literature, while the subgroup with peritoneal metastases has a OS of 11 months. **Discussion.** Several clinical studies have shown that treatment with anti-EGFR drugs in combination with chemotherapy, in the absence of RAS mutations, determines higher PFS and OS compared to the mutated RAS genes. In cases where mutations are expected, anti-VEGFs are the drugs of choice since the mechanism of action of the VEGF receptor does not involve the activation of the RAS genes. The mutational status of K-RAS is quite frequent in colorectal cancer and affects 44.5% of patients. The most affected codons are #12 in 75.1% of cases and codon #13 in 19.3% of cases. In a retrospective observational study conducted in Australia on over 5,000 colorectal cancer patients, the OS of patients with liver, lung, and peritoneum metastases was analyzed. The analysis showed that the best OS were found in patients with liver and lung metastases while the worst OS were found in patients with peritoneum, brain and bone metastases. We also look that the PFS and OS in the subgroup of patients with peritoneal metastasis are respectively 4.4 and 11 months, lower than the median PFS of 9.4 months and OS 20 months. The patients whit pulmonary metastases show a better PFS and OS. The patient whit hepatic metastases show a higher OS than patients whit peritoneal metastases, but lower than the total median months. For the remaining patients subgroups no further noteworthy data were observed. **Conclusions.** The real life data obtained from the AIFA registry are valuable to be able to perform clinical hypotheses that are often reflected in literature data. Having a clear picture of the clinical characteristics of patients can determine a better therapeutic and diagnostic approach as well as a more appropriate use of oncology medications.

Key words: Bevacizumab, colon-rectal cancer, VEGF, EGFR, RWE.

Introduzione

Ogni anno si registrano circa 50.000 casi di tumori del colon-retto risultando per numero di casi il terzo tumore maschile dopo prostata e polmone ed il secondo femminile dopo il tumore della mammella. La sopravvivenza a 5 anni è circa del 60% dei casi. La maggior parte dei pazienti si ammala dopo i 40 anni ed il picco si riscontra in pazienti con età superiore a 60 anni. Tra le cause di rischio si riscontrano obesità, smoderato eccesso di bevande alcoliche, tabagismo e consumo di alimenti ricchi in grassi animali oltre ad elevati consumi di carne rossa. Le fibre vegetali svolgono invece un ruolo protettivo.[1]

Negli stadi da I a III il trattamento di prima scelta è la chirurgia, ma possono essere effettuati trattamenti chemioterapici e radioterapici in adiuvante. Lo stadio IV è quello metastatico e prevede un uso della chemioterapia in associazione a farmaci anti-VEGF o anti-EGFR. Il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) è un fattore di crescita prodotto dalle cellule tumorali per generare nuovi vasi sanguigni ed è presente in due isoforme VEGF-A e VEGF-B che agiscono legandosi ai recettori VEGFR tirosi-

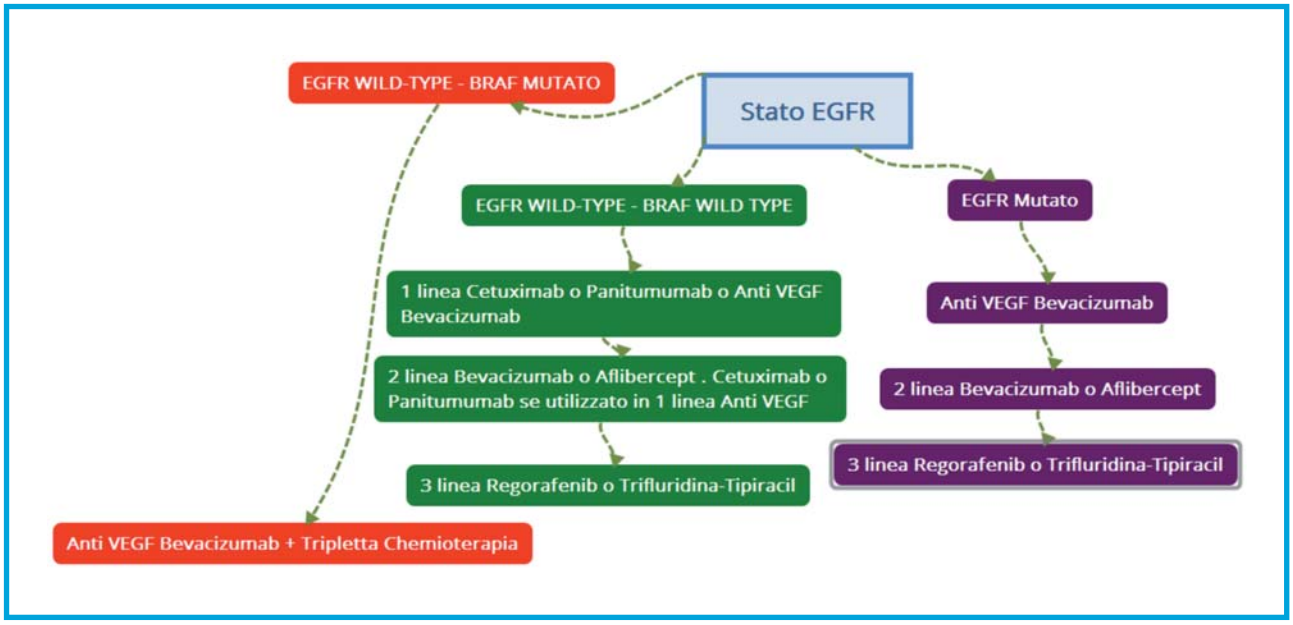
na-chinasi ad alta affinità VEGFR -1 VEGFR-2 e VEGFR-3 che portano all'attivazione di cascate di segnale regolate da fosfatidilinositolo 3-chinasi (Phospholmostide 3-Kinase, PI3K) e Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) che promuovono la migrazione, la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali.

VEGFR-1 e VEGFR-2 regolano l'angiogenesi e la permeabilità vascolare, VEGFR-3 regola principalmente la linfangiogenesi.[2]

La famiglia ERBB rappresenta una serie di recettori ad attività tirosin-chinasi distinta nei fattori di crescita epidermico EGFR (ERBB1), HER2 (ERBB2), HER3 (ERBB3) e HER4 (ERBB4).

Nel colon-retto riveste grande importanza il recettore EGFR che attiva a cascata una serie di geni che portano alla proliferazione cellulare. Le EGFR attivano il gene RAS che a sua volta attiva RAF. I farmaci che agiscono come anti-EGFR per poter essere efficaci devono interagire con i geni RAS e RAF wild-type (WT) ossia non mutati. Da quanto sopra esposto le strategie farmacologiche possono essere due, la prima prevede l'utilizzo degli inibitori di VEGF (Bevacizumab e Aflibercept), che inibiscono l'angiogenesi, mentre la seconda prevede l'uso degli Anti-EGFR (Cetuximab e Panitumumab), che inibiscono la proliferazione cellulare. Gli inibitori delle VEGF possono essere utilizzati sia se il recettore EGFR è WT e sia non, mentre quando si riscontrano mutazioni del recettore EGFR i farmaci specifici per questo recettore sono inefficaci (Figura 1).

Figura 1.
Algoritmo terapeutico, EGFR Wild-Type/BRAF mutato preferibile, ma non esclusiva, una tripletta di chemioterapia a base di FOLFOXIRI in quanto particolarmente aggressiva verso il tumore, in associazione ad anti-VEGF come Bevacizumab (Aflibercept è indicato solo in seconda linea). In casi di EGFR Wild-Type/BRAF si può utilizzare in prima linea o l'anti-EGFR come Cetuximab o Panitumumab o in alternativa l'anti-VEGF come Bevacizumab. In seconda linea l'anti-VEGF come Bevacizumab o Aflibercept oppure anti-EGFR come Cetuximab o Panitumumab se in prima linea è stato utilizzato anti VEGF. In caso di EGFR mutato si utilizza in prima linea Anti-VEGF come Bevacizumab ed in seconda linea Bevacizumab o Aflibercept. Le terze linee di trattamento prevedono l'uso di Regorafenib o della Trifluridina-Tipiracil.[3]



L'obiettivo primario del presente lavoro è quello di valutare la correlazione tra la Progression Free Survival (PFS) e la Overall Survival (OS) dello studio sperimentale registrativo con i dati ottenuti da pazienti con diagnosi da tumore del colon-retto in prima linea metastatica. L'obiettivo secondario è quello di verificare se la presenza di ulteriori metastasi possano influenzare o meno la durata della PFS e della OS a seconda della sede di localizzazione del tumore.

Materiali e metodi

I dati di real life sono ottenuti analizzando i criteri di eleggibilità dei pazienti presenti nel Registro AIFA. I pazienti complessivi registrati al 31 dicembre 2018 nel Registro con l'indicazione della diagnosi di tumore al colon in trattamento con Avastin sono complessivamente 171, senza distinzione tra prima e seconda linea di trattamento. Il periodo temporale analizzato è com-

preso tra gennaio 2014 e dicembre 2018 ed in questo arco temporale i pazienti, per essere arruolati, devono aver effettuato almeno un ciclo di Bevacizumab. Inoltre la scheda di fine trattamento nel Registro AIFA deve essere stata compilata con la motivazione di progressione di malattia. I parametri di confronto tra lo studio sperimentale registrativo e i dati di real life sono stati ottenuti utilizzando i criteri di eleggibilità presenti nel Registro AIFA. I dati estrapolati sono stati inseriti in una tabella creata con excel. I criteri confrontati sono stati: numero di pazienti, numero di maschi e di femmine, età mediana, numero di pazienti con ECOG 0 e 1, localizzazione primaria del tumore, colon, colon-retto o retto, diagnosi metastatica, numero di metastasi e loro principale localizzazione, PFS e OS. La Progression Free Survival (PFS), ossia il tempo intercorso tra la data di arruolamento al trattamento farmacologico, e la data di registrazione come progressione di malattia è stata indicata in mesi. Il dato della Overall Surivival (OS), ossia il tempo intercorso tra la data di arruolamento al trattamento farmacologico e la data di morte ed è stato indicato in mesi. La data di decesso è stata ottenuta dal software Anagrafe Pazienti Centralizzata (APC) in dotazione al Dipartimento Tecnologie Informatiche dell'Ente di Supporto Tecnico-Amministrativo Regionale (ESTAR). L'ulteriore dato di eventuale presenza di metastasi è stato ricavato dai criteri di eleggibilità previsti nel Registro AIFA, mentre questo dato non è noto nello studio sperimentale. Per poter procedere al confronto con lo studio sperimentale registrativo "Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study" è stato necessario selezionare solo i pazienti trattati con una chemioterapia a base di oxaliplatino in combinazione con Bevacizumab con diagnosi di prima linea metastatica del colon-retto.[4]

Dei 171 pazienti presenti nel Registro AIFA sono stati selezionati 53 pazienti in quanto rispondenti ai criteri di eleggibilità, escludendo pertanto tutte le seconde linee di trattamento ed i pazienti che hanno effettuato in prima linea cicli con chemioterapia a base di Irinotecan. Per poter procedere ad un confronto dei dati quanto più simile possibile, in un foglio di lavoro in excel sono stati estrapolati i dati dello studio registrativo raggruppante i dati del trattamento di Bevacizumab in associazione ai protocolli terapeutici FOLFOX (oxaliplatino+ 5-Fluorouracile in bolo seguito da 5-Fluorouracile in elastomero per 48 ore) o XELOX (Oxaliplatino + Capecitabina). Gli schemi di trattamento utilizzati prevedono l'utilizzo di Bevacizumab alla dose di 5 mg/kg ogni due settimane o 7,5 mg/kg ogni 3 settimane diluito in 100 ml di soluzione fisiologica somministrato in infusione intravenosa per un tempo di 90 minuti al primo ciclo, 60 minuti al secondo e 30 minuti successivamente dal terzo ciclo. La somministrazione di Bevacizumab anticipa quella di Oxaliplatino diluito in 500 ml di soluzione glucosata al 5% alla posologia di 130 mg/m^2 somministrato il giorno 1 di un ciclo di 14 giorni se la dose di Bevacizumab è di 5 mg/kg o di 21 giorni se la dose di bevacizumab è di 7,5 mg/kg. La Capecitabina nello schema XELOX è somministrata alla posologia di 1000 mg/m^2 due volte al giorno per 14 giorni per complessive 28 dosi in un ciclo di 21 giorni. Mentre il 5-Fluorouracile nello schema FOLFOX è somministrato in una siringa in bolo alla posologia di 400 mg/m^2 e successivamente somministrato in pompa elastomerica alla posologia di 2400 mg/m^2 per 48 ore. Per la creazione della curva di Kaplan-Meier sono stati utilizzati i dati di PFS e di OS definendo due colonne in un foglio Excel, nella prima l'indicazione progressiva dei mesi e nella seconda la somma dei pazienti "censored", ossia che hanno interrotto il trattamento farmacologico con Bevacizumab in quello specifico mese. Successivamente sono state calcolate le probabilità cumulative per ogni singolo intervallo e poi costruite in un foglio excel le curve di sopravvivenza riportando sull'asse delle ordinate la sopravvivenza cumulativa e sull'asse delle ascisse l'intervallo di tempo in mesi.[5]

Il protocollo di studio (codice REGBEV) è stato sottomesso al Comitato Etico di Area Vasta Sud Est (CEAVSE) della regione Toscana in data 16 dicembre 2019. Il CEAVSE, con nota protocollo numero 178 del 17 dicembre 2019 ha espresso parere favorevole. Il protocollo REGBEV è uno studio osservazionale, descrittivo, retrospettivo, monocentrico, no-profit. Lo studio è stato comunicato ad AIFA all'indirizzo e-mail: info_rso@aifa.gov.it allegando i moduli compilati relativi al Registro degli Studi Osservazionali nella modalità transitoria.[6]

Risultati

I pazienti inclusi sono 53, di questi 21 maschi e 32 femmine con un'età media di 70 anni (range 36 -85 anni) con una prevalenza di femmine 60% rispetto ai maschi 40%. Il valore di ECOG di 0 è stato registrato in 48 pazienti, ossia nel 90,5% pazienti analizzati, 5 pazienti presentano ECOG 1 ossia il 9,5% dei casi e nessuno ECOG 2. La sede di malattia è localizzata nel colon in 36 pazienti ossia nel 68% dei casi, nel retto in 3 pazienti ossia 6% dei casi, mentre nei restanti 14 pazienti ossia nel 26% dei casi è localizzata nel colon-retto. I pazienti presentano una ulteriore sede di metastasi in 31 casi e 22 pazienti invece in due o più sedi. Le ulteriori metastasi a polmone e fegato sono molto frequenti e in circa il 91% dei casi sono localizzate in una delle due sedi o in entrambe. Il valore mediano della PFS è di 9,6 mesi, sovrapponibile a quella dello studio sperimentale che è di 9,4 mesi (Tabella I).

Tabella I. Confronto dati tra pratica clinica e studio registrativo

Numero di metastasi	Studio registrativo	Real Life
Maschi	418	21
Femmine	281	32
età	60	70
ECOG 0	405	48
ECOG 1	289	5
ECOG 2	1	0
Tipo di tumore		
colon	459	36
retto	180	3
colon retto	60	14
Numero di metastasi		
0	1	0
1	284	31
maggiore di 1	414	22
PFS	9,4	9,6
OS	21,3	20
Chemioterapia Oxaliplatino	699	53
fegato		32
polmone		16
peritoneo		15
osso		1
encefalo		0
linfonodi		13
altro		1
ignoto		0
Oxaliplatino XELOX		13
Oxaliplatino 5-Fluorouracile		40

La chemioterapia per tutti i pazienti selezionati è a base di oxaliplatino e per 40 pazienti gli oncologi hanno optato per lo schema FOLFOX, mentre per 13 pazienti per lo schema XELOX. Nello studio sperimentale non sono note le eventuali ulteriori metastasi, mentre nei criteri di eleggibilità del Registro AIFA questi dati sono noti ed estrapolabili. Le sedi ulteriori di metastasi sono localizzate principalmente nel fegato e nel polmone complessivamente in 48 pazienti. In 15 pazienti sono presenti metastasi al peritoneo ed in 13 sono interessati i linfonodi.

Sono stati analizzati i sottogruppi di pazienti con presenza di una o più metastasi. È stata analizzata la mediana di PFS a seconda del sito di localizzazione della metastasi indipendentemente dalla presenza o meno di una o più metastasi in quel paziente (Tabella II).

Il sottogruppo di 15 pazienti con ulteriori metastasi al peritoneo mostra una PFS di 4,4 mesi, dato mediano inferiore rispetto a quello complessivo. Per i restanti sottogruppi di pazienti non si è osservato nessun ulteriore dato degno di nota (Figura 2).

Il dato di sopravvivenza (Overal Survivall, OS) conferma il presupposto del dato di PFS. I 15 pazienti con ulteriori metastasi al peritoneo mostrano un valore di OS di 11 mesi, di gran lunga inferiore rispetto al valore di OS di 20 mesi osservato nella mediana complessiva dei 53 pazienti (Figura 3).

I pazienti che presentano un dato di OS maggiore, 21 mesi, sono i pazienti con metastasi polmonari seguiti da quelli con interessamento dei linfonodi con 19 mesi, mentre i pazienti con metastasi al fegato mostrano un valore di OS di 16 mesi, leggermente inferiore alla mediana di OS complessiva, ma superiore al dato di OS osservato per i pazienti con metastasi al peritoneo. L'unico paziente con sede di metastasi ossee ha registrato una OS di 13 mesi. (Tabella III). Per quanto riguardano gli effetti collaterali relativi agli schemi terapeutici Bevacizumab + XELOX e Bevacizumab + FOLFOX si sono registrati casi di grado 1 e 2 di neutorossicità, mielotossicità e tossicità gastrointestinale che hanno previsto trattamento curativo dei sintomi senza interruzioni di terapia oncologica. Non si sono registrati casi di grado 3 e 4 secondo i criteri previsti dalla Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0.7

Discussione

Nei pazienti con tumore del colon retto metastatico prima d'iniziare un trattamento chemioterapico in associazione con un farmaco biologico è fondamentale effettuare lo stato mutazionale di K-RAS e N-RAS. Mutazioni in uno dei due geni sono alla base dei meccanismi di resistenza ai farmaci anti-EGFR come Cetuximab e Panitumumab. Infatti la via di trasmissione di EGFR prevede l'attivazione dei geni RAS ed una loro mutazione rende inefficace il blocco del recettore EGFR. Una metanalisi, comprendente vari studi clinici sul colon retto metastico come FIRE,

Figura 2.
Curva di Kaplan Meier. Confronto curve di PFS tra il complessivo dei pazienti trattati con Bevacizumab nel colon retto 1 linea metastatico e tra i pazienti con metastasi peritoneali

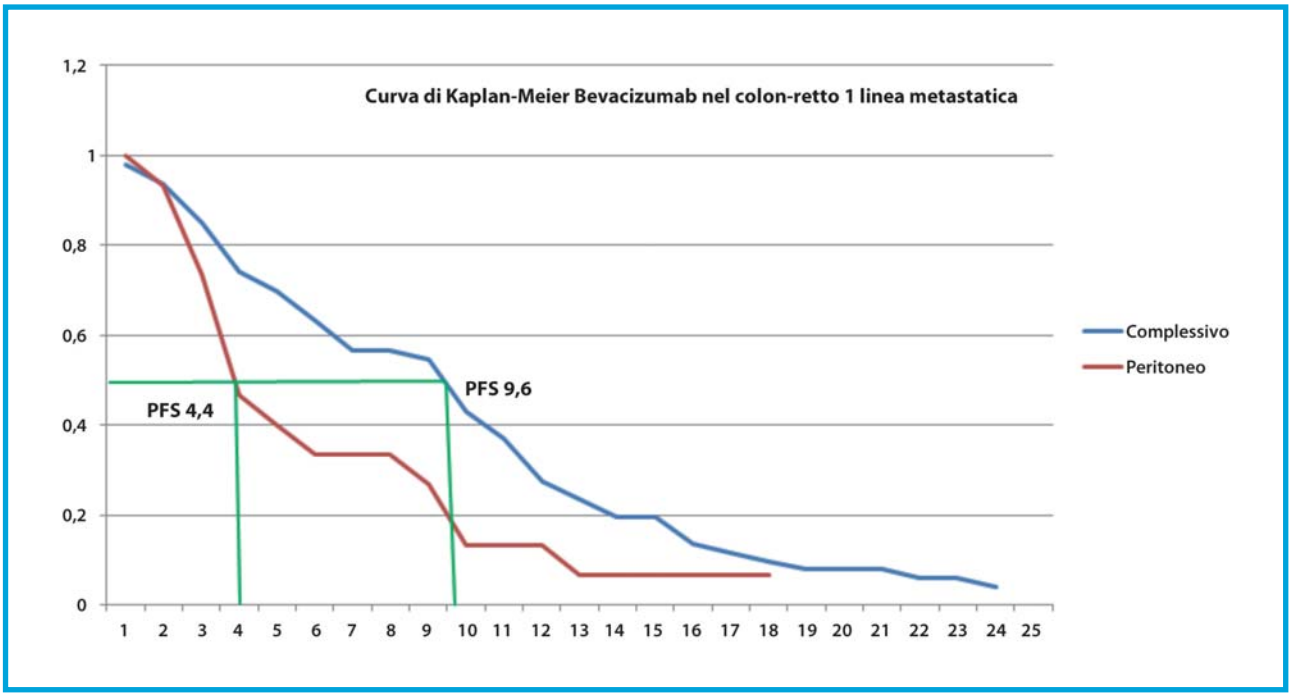


Tabella II. Calcolo della PFS nei pazienti con tumore del colon retto metastatico con una o più metastasi

Sede Metastasi	Numero di Casi	% Casi sul Totale	PFS
Peritoneo	15	19%	4,4
Fegato	32	42%	10,2
Polmone	16	21%	10
Encefalo	0	0%	0
Osso	1	1%	9,8
Linfonodi	13	17%	11,9

OPUS, COIN, CRYSTAL, PEAK, ha dimostrato che il trattamento con farmaci anti-EGFR, in assenza di mutazioni RAS, determina una PFS ed una OS superiore rispetto ai geni RAS mutati.[9,12]

I vantaggi terapeutici dei farmaci anti-EGFR sono stati osservati in combinazione con chemioterapia a base di 5-Fluorouracile. Questo spiega come AIFA abbia reso eleggibili ai farmaci anti-EGFR solo i pazienti che presentano lo stato di RAS Wild Type ossia non mutato. Questa indicazione non è prevista per gli anti-VEGF come Bevacizumab, in quanto il meccanismo d'azione del recettore VEGF non prevede l'attivazione dei geni RAS. La chemioterapia a base di oxaliplatino con 5-Fluorouracile per via infusionale rappresenta un'opzione terapeutica da privilegiare in corso di trattamento polichemioterapico in associazione ad un anticorpo monocolonale anti EGFR o anti VEGF. L'Irinotecan è una valida opzione terapeutica al posto di oxaliplatino nello schema FOLFIRI o in associazione con oxaliplatino nello schema FOLFOXIRI. Lo schema terapeutico XELOX dato dall'associazione di oxaliplatino per via endovenosa con capecitabina per via orale è risultato in uno studio di fase III promosso da Cassidy sovrapponibile in termini di PFS al FOLFOX.[8]

Figura 3.
Curva di Kaplan Meier. Confronto curve di OS tra il complessivo dei pazienti trattati con Bevacizumab nel colon retto 1 linea metastatico e tra i pazienti con metastasi peritoneali

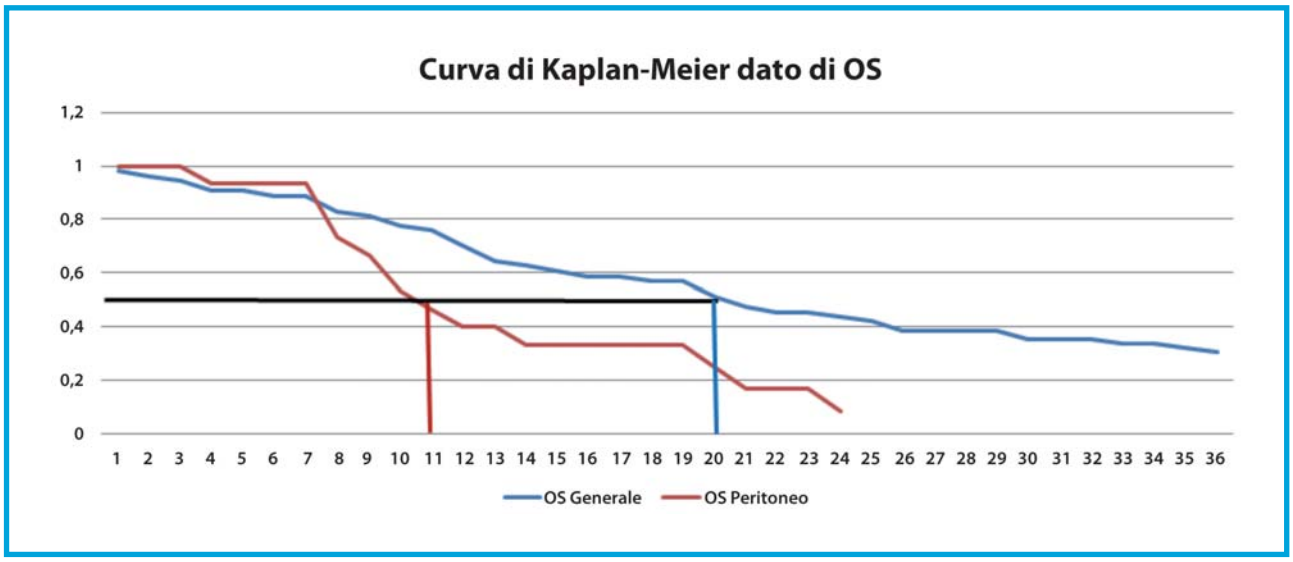


Tabella III. Calcolo della OS nei pazienti con tumore del colon retto metastatico con una o più metastasi

Sede Metastasi	Numero di Casi	% Casi sul Totale	OS
Peritoneo	15	19%	11
Fegato	32	42%	16
Polmone	16	21%	21
Encefalo	0	0%	0
Osso	1	1%	13
Linfonodi	13	17%	19

Sono state osservate differenze di tossicità: nello schema XELOX prevalentemente diarrea e sindrome mano-piede di grado 3, mentre nel protocollo FOLFOX un maggior grado di neutropenia di grado 3 e 4. Nello studio COIN invece si sconsiglia l'associazione di Capecitabina con anti EGFR come Cetuximab in quanto si sono osservati un incremento di tossicità gastrointestinale. Per questo motivo con gli inibitori di EGFR è consigliabile l'associazione di schemi contenenti il 5-Fluorouracile evitando gli schemi con Capecitabina, mentre quanto detto non è applicabile con Bevacizumab.[9]

Lo stato mutazionale di RAS è importante per la scelta terapeutica da effettuare. Gli inibitori di EGFR come Panitumumab e Cetuximab sono utilizzati esclusivamente in casi Wild Type, mentre gli inibitori di VEGF possono essere utilizzati in ogni caso. Lo stato mutazionale di K-RAS è abbastanza frequente nel carcinoma del colon retto e colpisce il 44,5% dei pazienti. I codoni maggiormente interessati sono il 12 nel 75,1% dei casi ed il codone 13 nel 19,3% dei casi.[10]

La mutazione di N-RAS è molto più rara. Lo studio di fase III FIRE-3 ha dimostrato che utilizzando in prima linea gli inibitori di EGFR (Cetuximab) in combinazione con Folfiri si ottiene una maggiore sopravvivenza rispetto agli inibitori di VEGF (OS 33,1 vs 25,6 mesi). Non si osservano particolare differenze di PFS tra gli antiEGFR e gli antiVEGF (10 vs 10,3). Lo studio PEAK ha confermato i dati dello studio FIRE-3, confrontando l'associazione FOLFOX-Bevacizumab con FOLFOX-Panitumumab che mostra una sostanziale sovrapposizione di PFS tra i due bracci e una OS migliore per gli inibitori di EGFR.[8]

Nello studio di fase III CALGB non si sono avute le conferme osservate negli studi FIRE-3 e nel PEAK, in quanto sia i dati di PFS che i valori di OS sono risultati sovrapponibili. Pertanto nei RAS Wild Type non è possibile ad oggi definire con certezza quale sia la migliore combinazione di attacco in prima linea, di sicuro sia gli inibitori di VEGF che gli inibitori di EGFR sono opzioni terapeutiche valide.[9]

In uno studio osservazionale retrospettivo condotto in Australia su oltre 5000 pazienti affetti da tumore del colon retto, sono state analizzate le OS dei pazienti con metastasi epatiche, polmonari, peritoneo ecc. Dall'analisi si è osservato che le OS migliori si riscontravano in pazienti con metastasi epatiche e polmonari mentre quelle peggiori si sono riscontrate in pazienti con metastasi al peritoneo, cerebrali ed ossee.[11]

I pazienti con metastasi peritoneali sono quelli che mostrano una prognosi peggiore con un valore di PFS di 4,4 mesi, valore inferiore rispetto alla PFS mediana di 9,6 mesi ed un valore di OS di 11 mesi, anch'esso inferiore rispetto alla OS mediana di 20 mesi. Il dato osservato sembra rispecchiare quanto indicato nello studio osservazionale di Prasanna.[11] La motivazione del valore prognostico negativo dei pazienti con metastasi al peritoneo, sottile membrana sierosa che riveste i visceri e l'addome, potrebbe essere data dalla difficoltà di aggressione al sito tumorale da parte dei farmaci chemioterapici. Inoltre buona parte dei pazienti con metastasi del peritoneo presenta mutazione di BRAF, quindi pazienti con condizione prognostica sfavorevole che necessita, in buona parte dei casi, di un trattamento chemioterapico aggressivo con FOLFOXIRI in associazione a Bevacizumab. Il dato che è stato riscontrato e che costituisce uno degli endpoints primari che sono stati definito è la sovrapponibilità dei dati di PFS e di OS tra lo studio sperimentale e i dati di real life, confermando l'importanza strategica dei risultati clinici. Il paziente inserito in uno studio clinico deve avere requisiti specifici che permettono l'arruolamento, mentre un paziente che è curato quotidianamente presso un day hospital oncologico mostra criteri di eleggibilità a volte molto diversi e variabili. Il riuscire pertanto a confermare i valori di PFS permette ai medici di svolgere l'attività clinica e terapeutica con un certo grado di certezza di efficacia e sicurezza farmacologica. In ogni caso è necessario precisare che la PFS è stata calcolata analizzando la data di registrazione della progressione di malattia all'interno del Registro AIFA, dando per assunto che la data di compilazione della scheda di fine trattamento coincida con la reale progressione di malattia. L'approssimazione temporale, più o meno marcata a seconda del livello di qualità d'inserimento del dato da parte del clinico nel Registro AIFA, potrebbe generare un bias di errore determinando nella coorte oggetto dello studio valori di PFS superiori a quelli reali.

Conclusioni

Il Registro AIFA è una importante fonte di dati clinici, basti infatti pensare all'elevato numero di informazioni reperibili circa le recenti terapie farmacologiche che vi sono state raccolte nel corso degli ultimi anni, alcune anche innovative, in grado di aver migliorato il corso degli eventi clinici di molti trattamenti.

Il flusso di informazioni deve, però, essere implementato correttamente; sensibilizzando i clinici ad aggiornare il Registro costantemente in modo da avere dati sempre più vicini al reale. Il Registro AIFA, infatti, non è una piattaforma per gli studi clinici, bensì uno strumento di appropriatezza prescrittiva.

Sarebbe quindi consono che le informazioni raccolte possano essere usufruite in maniera completa da tutti gli utenti registrati, medici, farmacisti e direttori sanitari. Ad oggi i dati inseriti nel Registro AIFA sono consultabili mediante reportistica solo dai referenti regionali. Clinici e farmacisti possono consultare i dati analizzandoli separatamente ed uno per volta.

I dati di Real World sono dati importanti. Negli studi clinici abbiamo criteri di eleggibilità ben determinati, quindi i risultati sono rivolti ad una classe omogenea di pazienti. Nei dati di Real World invece il trattamento farmacologico è esteso ad una classe eterogenea di pazienti e quindi diventa interessante studiarne gli effetti clinici, farmacologici e di sicurezza. Il risultato riscontrato ci conferma come il dato sperimentale della PFS e della OS possa essere esteso nella pratica clinica a tutti i pazienti in trattamento nella prima linea metastatica del colon retto.

La conoscenza di dettagli e parametri clinici, come la localizzazione di ulteriori siti di metastasi, ha permesso di comprendere, come nel caso di quelle del peritoneo che il risultato prognostico in termini di PFS e OS possa essere negativo rispetto ai rispettivi valori mediani. I dati di real life ottenuti dal Registro AIFA risultano preziosi per poter effettuare ipotesi cliniche che spesso trovano riscontro in dati di letteratura. Avere un quadro chiaro delle caratteristiche cliniche dei pazienti può determinare un miglior approccio terapeutico e diagnostico oltre a un utilizzo più appropriato dei farmaci oncologici.

Ringraziamenti

Si ringrazia per la collaborazione il Dott. Vincenzo Paolillo dell'istituto MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas (USA).

Bibliografia

1. Ciardiello F, et al. Oncologia medica II edizione. Napoli: Edizioni Idelson-Gnocchi; 2017.
2. Baumgarten B, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor A, its receptors VEGFR-1, -2, and

-3 and co-receptors neuropilin-1 and -2 does not predict bevacizumab response in human astrocytomas. Neuro Oncol 2016 Feb;18(2):173-83.
3. Aglietta M, et al. Manuale di oncologia medica. Saluzzo: Edizioni Minerva Medica; 2018.
4. Saltz LB, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008 Apr 20;26(12):2013-9.
5. Tripepi G, Catalano F. L'analisi di sopravvivenza con il metodo di Kaplan-Meier. Giornale Italiano di Nefrologia 2004;6: 540-6.
6. Modulistica Sperimentazione Clinica AIFA. https://www.aifa.gov.it/modulistica-sperimentazione-clinica. (Data ultima consultazione 18/01/2020).
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf. (Data ultima consultazione 18/01/2020).
8. Cassidy J et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004 Jun 1;22(11):2084-91.
9. Linee guida neoplasia del Colon-Retto 2018. AIOM. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Colon.pdf. (Data ultima consultazione 18/01/2020).
10. Tong JH, et al. Characterization of rare transforming KRAS mutations in sporadic colorectal cancer. Cancer Biol Ther 2014 Jun1;15(6):768-76.
11. Prasanna T, et al. The survival outcome of patients with metastatic colorectal cancer based on the site of metastases and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern. Acta Oncol 2018 Nov;57(11):1438-44.
12. Sorich MJ, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Oncol 2015 Jan;26(1):13-21.

Indirizzo per la corrispondenza:
Leonardo Gianluca Lacerenza
Via Senese, 161
58100 Grosseto
E-mail: gianluca.lacerenza@uslsudest.toscana.it

GIFaC 2020; 34(1): 28-34

La Tabella n. 3 della Farmacopea Ufficiale Italiana dopo i decreti ministeriali del 2018: dubbi e incertezze

Mariarosa Moneghini,[1] Stefano Macchiavelli,[2] Marisa Dal Zotto,[3] Nicola Realdon[2]

1. Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche, Università degli Studi di Trieste
2. Ufficio servizi in outsourcing, Università degli Studi di Trieste
3. Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova

Riassunto. Il Decreto 24 luglio 2018 del Ministero della Salute, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 188 del 14 agosto 2018, ha provveduto all'aggiornamento della Tabella n. 3 della XII edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana, generando nei Farmacisti alcune incertezze sulla corretta gestione delle sostanze tradizionalmente chiamate "veleni". Il presente articolo esamina alcuni aspetti del vigente testo della Tabella n. 3 allo scopo di fornire al Farmacista indicazioni sulle misure tecnico-organizzative da attuare, proponendo altresì un intervento da parte del legislatore.

Parole chiave: Tabella n. 3 della Farmacopea Ufficiale Italiana, Farmacia, sostanze pericolose.

Table 3 of the Italian Official Pharmacopoeia after the ministerial decrees of 2018: doubts and uncertainties

Summary. The Decree of 24 July 2018 of the Ministry of Health, published in the Official Journal n. 188 of 14 August 2018, updated Table 3 of the Official Pharmacopoeia (XII edition) of the Italian Republic, generating in Pharmacists some uncertainties on the correct management of substances traditionally called "poisons". This article examines some aspects of the current text of Table 3 in order to provide the Pharmacist with indications on the technical-organizational measures to be implemented, also proposing an intervention by the legislator.

Key words: Table 3 of the Italian Official Pharmacopoeia, Pharmacy, dangerous substanc.

Introduzione

Il Decreto 24 luglio 2018 del Ministero della Salute, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 188 del 14 agosto 2018, prevede l'*aggiornamento della Tabella n. 3 della XII edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana, approvata con decreto 3 dicembre 2008 e rettifica delle Tabelle nn. 2 e 6 del decreto 17 maggio 2018, recante: «Aggiornamento e revisione di alcuni testi della XII edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana»*.

Scopo del presente articolo è quello di esaminare alcuni aspetti del vigente testo della Tabella n. 3 che hanno generato nei Farmacisti alcune incertezze sulla corretta gestione delle sostanze tradizionalmente chiamate "veleni". Tali dubbi sono principalmente ascrivibili alla complessa e articolata interpretazione sull'applicazione del combinato disposto:

- dalla Tabella n. 3;
- dal Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio n. 1272/2008, più conosciuto come Regolamento Classification, Labelling and Packaging (CLP), relativamente alla classificazione e alla gestione delle sostanze chimiche pericolose;
- dal Titolo IX - Sostanze pericolose, Capo I - Protezione da agenti chimici del Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81, e in particolare, in questo caso, relativamente alla corretta conservazione e stoccaggio delle sostanze e miscele chimiche pericolose.

Discussione

L'attuale Tabella n. 3 della Farmacopea Ufficiale Italiana (FUI), intitolata «*Sostanze da tenere in armadio chiuso a chiave*», *risulta modificata* rispetto alla precedente versione del 2010, che era intitolata "*Sostanze, le cui monografie sono presenti nella FU, da tenere in armadio chiuso a chiave*".

Rispetto all'edizione 2010, infatti, numerose sostanze sono state eliminate: acido nitrico, acido solforico, acido tricloroacetico, belladonna, chinina cloridrato, cloralio idrato, colchicina, cresolo, digossina, efedrina, emetina cloridrato, eparina, fenolo, fisostigmina solfato, gallamina trietilioduro, imipramina cloridrato, iosciamina solfato, lindano, lobelina cloridrato, merbromina, mercurio dicloruro, metilatropina, noscapina, omatropina metilbromuro, ouabaina, pilocarpina, scopolamina bromidrato, scopolamina solfato, tiomersal, tubocurarina cloruro.

Le sostanze oggi elencate nella Tabella n. 3 (Figura 1) per effetto del succitato aggiornamento sono ridotte a 22 e comprendono: adrenalina, apomorfina cloridrato, argento nitrato, atropina solfato, chinidina solfato, digitossina, ergometrina maleato, ergotamina tartrato, fisostigmina salicilato, iodio, ipecacuana, isotretinoina, istamina, lidocaina, mercurio ossido giallo, neostigmina metilsolfato, noradrenalina, omatropina bromidrato, reserpina, sodio fluoruro, suxametonio cloruro, tetracaina cloridrato.[1]

Figura 1.
Tabella 3 della FUI approvata con Decreto del Ministero della Salute del 24 luglio 2018

Tabella 3. Sostanze da tenere in armadio chiuso a chiave.
(Art. 146, comma 2 del TULS 27 luglio 1934, n. 1265. Art. 730 del codice penale)

Adrenalina
Apomorfina cloridato
Argento nitrato
Atropina solfato
Chinidina solfato
Digitossina
Ergometrina maleato
Ergotamina tartrato
Fisostigmina salicilato
Iodio (1)
Ipecacuana
Isotretinoina
Istamina
Lidocaina
Mercurio ossido giallo
Neostigmina metilsolfato
Noradrenalina
Omatropina bromidrato
Reserpina
Sodio floruro
Suxametonio cloruro
Tetracaina cloridrato

Limitatamente alle sostanze organiche devono ritenersi inclusi nel presente elenco anche le basi libere dei sali elencati e viceversa, nonché altri sali delle stesse.

Note:
1) le prescrizioni dell'art. 146 del TULS si applicano all'elenco delle sostanze di cui alla presente tabella e non ai medicinali che le contengono sia nel caso di preparati soggetti ad AIC che di preparati magistrali ed officinali;
2) ferma restando l'osservanza dei simboli e delle indicazioni presenti sulle etichette delle sostanze, per la vendita delle sostanze incluse nella presente tabella e delle sostanze che presentano in etichetta il pittogramma del teschio o la dizione letale (se ingerito o a contatto con la pelle o se inalato) classificate con i codici H300, H310 e H330, nonché per la dispensazione delle loro preparazioni galeniche eseguite integralmente in farmacia, vanno rispettate le disposizioni d legge per quanto riguarda le norme relative alla spedizione delle ricette (art. 123, lettera c) e 147 del TULS; artt. 39 e 40 del R.D. 30 settembre 1938, n. 1706);
3) le sostanze, i loro sali e preparazioni ad azione stupefacente di cui alla sez. A della Tabella Medicinali vanno tenuti in armadio chiuso a chiave, separati dalle sostanze incluse nella presente tabella. Le aziende autorizzate al commercio all'ingrosso e le officine farmaceutiche devono conservare i medicinali di cui alla tabella dei medicinali sezione A in una struttura solida con porta blindata all'interno del deposito, munita di serratura di sicurezza o di sistemi elletronici ad accesso controllato o, in alternativa, in armadi - cassaforte resi inamovibili.

(1) Le preparazioni «Iodio soluzione cutanea», «Iodio soluzione orale», «Iodio unguento», «Iodio ed acido salicilico soluzione cutanea» non soggette alle disposizioni di cui al punto 2) delle Note.

Obblighi di custodia

A tali sostanze va applicato il comma 2 dell'art. 146 del Testo Unico delle Leggi Sanitarie (TULS) del 1934[2] che reca le indicazioni relative agli obblighi di custodia e agli aspetti sanzionatori che possono derivare dalla mancata osservanza di tali obblighi.[2] Tale comma recita infatti che: *"i farmacisti, i droghieri, i fabbricanti di prodotti chimici autorizzati a tenere sostanze velenose e coloro che per l'esercizio della loro arte o professione ne fanno uso, se non tengono tali sostanze custodite in armadi chiusi a chiave e in recipienti con l'indicazione del contenuto e con il contrassegno delle sostanze velenose, sono puniti con l'arresto fino a un anno o con l'ammenda non inferiore a lire duemila"*.

Analogamente alla precedente edizione del 2010, anche nella Tabella n. 3 attualmente in vigore vi è la spe-

cificazione che: *"Limitatamente alle sostanze organiche devono ritenersi inclusi nel presente elenco anche le basi libere dei sali elencati e viceversa, nonché altri sali delle stesse"*. Tale precisazione è seguita quindi da tre note che assumono particolare rilevanza ai fini della azione professionale.

La nota 1) riporta che *"le prescrizioni dell'art. 146 del TULS si applicano all'elenco delle sostanze di cui alla presente tabella e non ai medicinali che le contengono sia nel caso di preparati soggetti ad AIC che di preparati magistrali e officinali"*, indicando che l'obbligatorietà di custodia in armadio chiuso a chiave è limitato esclusivamente alle 22 sostanze elencate nella tabella, opportunamente conservate in contenitori provvisti sia dell'indicazione del contenuto sia del contrassegno di sostanza velenosa e, come già sancito nelle precedenti edizioni della Tabella n. 3, essa non è estesa ai medicinali che le contengono.

La seconda parte della nota 1) della Tabella n. 3 del 2010 prevedeva che *"Le prescrizioni dell'art. 146 del TULS devono essere osservate anche per tutte le sostanze tossiche o molto tossiche che sono o non sono iscritte in Farmacopea"*, così classificate secondo le direttive CEE sulle sostanze pericolose (67/548/CEE) e sui preparati pericolosi (1999/45/CE), direttive poi abrogate dal Regolamento CLP.[3]

Premesso che le 22 sostanze elencate in Tabella n. 3 devono essere obbligatoriamente custodite in un armadio chiuso a chiave, il Farmacista, per orientarsi nella gestione delle altre sostanze/miscele chimiche pericolose ed in particolare per definire le modalità di custodia, deve fare riferimento alla scheda di sicurezza/etichetta della sostanza/miscela nel rispetto degli obblighi prevenzionistici.

Le disposizioni di legge in materia di salute e sicurezza sul lavoro stabiliscono infatti, a tale proposito, che l'uso degli armadi di sicurezza per sostanze pericolose e infiammabili, quali Dispositivi di Protezione Collettiva (DPC), riducono notevolmente i rischi in relazione ai prodotti conservati.[4]

A titolo di esempio, il principio attivo piroxicam non è presente tra le 22 sostanze della Tabella n. 3, tuttavia riporta in etichetta e nella scheda di sicurezza il pittogramma del teschio, l'indicazione di pericolo "H301 - Tossico se ingerito" e, tra i consigli di prudenza, il "P405 - Conservare sotto chiave". Dunque, per ottemperare alle norme prevenzionistiche, il piroxicam dovrà essere conservato, in via precauzionale, in armadio idoneo chiuso a chiave (P405), ma ciò non nel rispetto degli obblighi di custodia stabiliti dall'art. 146 del TULS, per la detenzione delle 22 sostanze comprese nella Tabella n. 3.

Per contro, la lidocaina cloridrato riporta in etichettata/scheda di sicurezza l'indicazione di pericolo "H302 - Nocivo se ingerito" e non presenta consiglio di prudenza "P405 - Conservare sotto chiave", tuttavia, essendo inclusa tra le 22 sostanze della Tabella n. 3, essa deve essere tassativamente custodita in armadio chiuso a chiave nel rispetto degli obblighi previsti dall'art. 146 del TULS.

Ancora, l'acido solforico non è più presente in Tabella n. 3, tuttavia è una sostanza corrosiva che reca in etichetta/scheda di sicurezza un'indicazione di pericolo "H314 - Provoca gravi ustioni cutanee e gravi lesioni oculari". Pur non essendo riportato il consiglio di prudenza "P405 - Conservare sotto chiave", nel rispetto delle norme prevenzionistiche, trattandosi di sostanza corrosiva, esso andrà conservato in un armadio di sicurezza per acidi e basi.

Un altro esempio può essere rappresentato dalla Valeriana tintura madre titolo alcolico 55°, anch'essa non presente in Tabella n. 3, che riporta l'indicazione di pericolo "H225 - Liquido e vapori facilmente infiammabili". Pur non presentando in etichetta/scheda sicurezza il consiglio di prudenza "P405 - Conservare sotto chiave", nel rispetto delle norme prevenzionistiche, trattandosi di una miscela infiammabile, essa andrà conservata in un armadio di sicurezza per infiammabili.

Da tali considerazioni deriva un dubbio, ovvero se la farmacia debba disporre o meno di più di un armadio chiuso a chiave per la conservazione e la custodia delle diverse tipologie di sostanze e miscele pericolose detenute in farmacia.

Per ottemperare alla norma sulla sicurezza negli ambienti di lavoro, che costituisce una norma primaria, la farmacia dovrebbe idealmente essere dotata di armadi di sicurezza idonei per la conservazione di sostanze/miscele pericolose e, più in dettaglio, dovrebbe dotarsi di un armadio chiuso a chiave dedicato alla custodia delle 22 sostanze della Tabella n. 3 e di uno o più armadi idonei a conservare le sostanze/miscele pericolose (acidi/basi, infiammabili, ecc.) detenute in farmacia.

Tuttavia, dopo un'accurata valutazione del rischio chimico e presumendo la detenzione di modesti quantitativi di sostanze pericolose sufficienti alla comune attività galenica, considerando disponibilità in commercio di armadi di sicurezza per acidi/basi già dotati di blocchetto serratura, in alternativa, la farmacia potrebbe dotarsi di un armadio di sicurezza per acidi/basi, chiuso a chiave, in cui custodire:

- in uno scomparto/ripiano dedicato, contraddistinto dall'indicazione "Sostanze Tabella 3 FUI", le 22 sostanze della Tabella n. 3 ripartite in contenitori con l'indicazione del contenuto e con il contrassegno di veleno, come disposto dall'art. 146 del TULS;
- in altri scomparti/ripiani le sostanze/miscele pericolose, comprese ovviamente quelle che prevedono il consiglio di prudenza P405.

Diversamente, in relazione alla valutazione del rischio chimico, le sostanze/miscele infiammabili dovrebbero essere conservate in armadio dedicato.

Norme relative alla dispensazione e alla vendita

La nota 2) della vigente Tabella n. 3 prevede che: *"ferma restando l'osservanza dei simboli e delle indicazioni presenti sulle etichette delle sostanze, per la vendita delle sostanze incluse nella presente tabella e delle sostanze che presentano in etichetta il pittogramma del teschio o la dizione letale (se ingerito o a contatto con la pelle o se inalato) classificate con i codici H300, H310 e H330 nonché per la dispensazione delle loro preparazioni galeniche eseguite integralmente in farmacia, vanno rispettate le disposizioni di legge per quanto riguarda le norme relative alla spedizione delle ricette (art. 123, lettera c, e 147 del TULS; artt. 39 e 40 del R.D. 30.9.1938, n. 1706)"*.

Tale nota richiama principalmente la normativa in materia di vendita diretta di sostanze velenose per uso artigianale e professionale (art. 147 del TULS) e le modalità di prescrizione di medicinali galenici contenenti sostanze velenose (artt. 39 e 40 del Regio Decreto (R.D.). 30.09.1938, n. 1706), tuttavia pone una premessa che rimanda al Regolamento CLP, in vigore nell'Unione Europea, relativo alla classificazione delle sostanze e miscele chimiche in funzione del grado di pericolo, nonché alle prescrizioni generali in materia di etichettatura e imballaggio delle stesse, richiamando l'attenzione del farmacista all'osservanza dei simboli e delle indicazioni presenti sulle etichette delle sostanze.

La nota 2) prevede l'applicazione di quanto disposto dagli artt. 123, lettera c, e 147 del TULS, e dagli artt. 39 e 40 del R.D. 30.9.1938, n. 1706 per la vendita delle sostanze a suo tempo definite velenose e per la dispensazione delle loro preparazioni galeniche.[2,5]

Tali norme vanno sempre applicate alle 22 sostanze incluse nella Tabella n. 3, ma anche, come indicato nella nota 2), alle *"sostanze che presentano in etichetta il pittogramma del teschio o la dizione letale (se ingerito o a contatto con la pelle o se inalato) classificate con i codici H300, H310 e H330"*.

Dovranno quindi essere gestite secondo le norme stabilite per la vendita e la dispensazione delle 22 sostanze elencate, anche altre sostanze non comprese nella Tabella n. 3.

Il campo di applicazione di tali norme ha generato tuttavia qualche dubbio e il ricorso a qualche esempio può essere utile per approfondire il problema e individuare le tipologie di sostanze a cui applicarle.

Un primo esempio può essere costituito dalla pilocarpina che, pur non essendo compresa tra le sostanze della Tabella n. 3 FUI, presenta in etichetta e nella scheda di sicurezza l'indicazione di rischio "H300 + H330 - Letale se ingerito o inalato" e il pittogramma del teschio; essa dovrà pertanto senza dubbio sottostare agli obblighi di dispensazione e prescrizione previsti dalla nota 2) della Tabella n. 3.

Analogamente, il mercurio cloruro, che presenta in etichetta l'indicazione di rischio "H300 - Letale se ingerito", sarà assoggettato agli obblighi di prescrizione e di vendita previsti da tale normativa.

Diversamente, per il piroxicam, che presenta l'indicazione di rischio "H301 - Tossico se ingerito" e il pittogramma del teschio, sussiste il dubbio se debba o meno essere necessariamente prescritto secondo le norme previste dalla nota 2) della Tabella n. 3.

Altre sostanze potrebbero essere riportate per esemplificare i dubbi per il farmacista nel decidere quali norme applicare all'atto della vendita o della dispensazione di sostanze non incluse nella Tabella n. 3, quando *presentano in etichetta il pittogramma del teschio*.

La pericolosità di una sostanza (o miscela) dipende dalle sue caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche e i criteri per la classificazione ed etichettatura delle sostanze o miscele pericolose sono stabiliti nell'allegato I del CLP. Gli "Orientamenti per l'etichettatura e l'imballaggio a norma del regolamento (CE) n. 1272/2008 - ed. Luglio 2017 - Versione 3.0" prevedono che alle sostanze con tossicità acuta per via orale, per via cutanea, per inalazione vengano attribuite, in base alla categoria di pericolo (da 1 a 4), le indicazioni di pericolo riportate nella Figura n. 2.[6]

Come si può notare, alla categoria di pericolo 4 (sostanze nocive per via orale, per via cutanea e per inalazione) non è attribuito il pittogramma del teschio, attribuito invece alle categorie di pericolo 1, 2, 3 (sostanze letali o tossiche per via orale, per via cutanea, per inalazione).

Prendendo in considerazione le sostanze con tossicità acuta a cui è attribuito il pittogramma del teschio, esse comprendono sostanze con le seguenti indicazioni di pericolo:

- H300 Letale se ingerito
- H301 Tossico se ingerito
- H310 Letale per contatto con la pelle
- H311 Tossico per contatto con la pelle
- H330 Letale se inalato
- H331 Tossico se inalato

Gli Orientamenti per l'etichettatura e l'imballaggio stabiliscono che alle sostanze classificate come letali di categoria 1 e 2 vada sempre attribuito il pittogramma del teschio; a tali sostanze/miscele, che riportano anche una o più delle indicazioni di rischio H300, H310, H330, vanno quindi senza dubbio applicate le norme di prescrizione e vendita previste dalla nota n. 2, analoghe a quelle imposte per le sostanze della Tabella n. 3.

Tuttavia, la frase presente nella nota 2) *"…e delle sostanze che presentano in etichetta il pittogramma del teschio* ***o*** *la dizione letale (se ingerito o a contatto con la pelle*

Figura 2.
Indicazioni di pericolo e relativi pittogrammi definiti per le sostanze/miscele chimiche secondo il grado di tossicità

	Categoria di pericolo	Indicazione di pericolo	Pittogramma
Tossicità acuta - per via orale	1	H300 Letale se ingerito	
	2	H300 Letale se ingerito	
	3	H301 Tossico se ingerito	
	4	H302 Nocivo se ingerito	
Tossicità acuta - per via cutanea	1	H310 Letale per contatto con la pelle	
	2	H310 Letale per contatto con la pelle	
	3	H311 Tossico per contatto con la pelle	
	4	H312 Nocivo per contatto con la pelle	
Tossicità acuta - per inalazione	1	H330 Letale se inalato	
	2	H330 Letale se inalato	
	3	H331 Tossico se inalato	
	4	H332 Nocivo se inalato	

o se inalato) classificate con i codici H300, H310 e H330…" non appare esaustiva nello stabilire chiaramente se anche sostanze non classificate come letali, ma che presentano comunque il pittogramma del teschio, quali ad esempio le sostanze tossiche di categoria 3 con indicazione di pericolo H301, H311 e H331, debbano soggiacere alle medesime norme per la vendita e dispensazione.

Benché la seconda parte della nota 2) sembri voler specificare che dette norme debbano essere estese in via cautelare a tutte le sostanze che in etichetta presentano il pittogramma del teschio **oppure (o)** che presentano la dizione letale (se ingerito o a contatto con la pelle o se inalato) classificate con le indicazioni di pericolo H300, H310 e H330, sarebbe auspicabile un chiarimento da parte del legislatore.

Più chiaramente, se nella scrittura della nota 2) l'intenzione del legislatore fosse stata quella di disporre l'applicazione dei formalismi per la vendita e la dispensazione alle 22 sostanze in elenco della Tabella n. 3, estendendole solo a quelle **che sono letali classificate con le indicazioni di pericolo H300, H310 e H330**, sarebbe stato più esaustivo formulare la seconda parte della nota 2) nel seguente modo: ***"…e delle sostanze che presentano in etichetta la dizione letale (se ingerito o a contatto con la pelle o se inalato) classificate con i codici H300, H310 e H330"***.

Se, invece, con la nota 2) l'intenzione del legislatore fosse stata quella di disporre l'applicazione dei formalismi per la vendita e la dispensazione per le 22 sostanze della Tabella n. 3 e per **tutte le sostanze che presentano il pittogramma del teschio**, sarebbe stato più esaustivo formulare la seconda parte della nota 2) nel seguente modo: ***"…e di tutte le sostanze che presentano in etichetta il pittogramma del teschio"***.

Conclusioni

In conclusione, auspicando un intervento chiarificatore da parte del legislatore, si ritiene che il farmacista attualmente debba:

- custodire in un armadio chiuso a chiave dedicato le 22 sostanze elencate in Tabella n. 3, oppure, in alternativa, custodirle in un armadio per acidi/basi chiuso a chiave assieme ad altre sostanze pericolose detenute in farmacia, in un ripiano dedicato, contraddistinto dall'indicazione "Sostanze Tabella n. 3 FUI";

– rispettare le disposizioni di legge per quanto riguarda le norme relative alla vendita per uso industriale o artigianale e alla spedizione delle ricette (art. 123, lettera c) e 147 del TULS; artt. 39 e 40 del R.D. 30 settembre 1938, n. 1706) per le 22 sostanze elencate in Tabella n. 3, per le sostanze che riportano sulla scheda di sicurezza o in etichetta almeno una delle indicazioni di pericolo H300, H310 e H330 e, in via precauzionale, per tutte le sostanze che riportano sulla scheda di sicurezza o in etichetta il pittogramma del teschio.

Resta ovviamente fondamentale rispettare le norme per la tutela della salute e della sicurezza sul lavoro effettuando la valutazione del rischio chimico e attuando di conseguenza tutte le misure idonee a ridurre il rischio ad un livello accettabile.

Riferimenti bibliografici

1. Ministero della Salute, Decreto 24 luglio 2018 "Aggiornamento della Tabella n. 3 della XII edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana, approvata con decreto 3 dicembre 2008 e rettifica delle Tabelle nn. 2 e 6 del decreto 17 maggio 2018, recante: «Aggiornamento e revisione di alcuni testi della XII edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana»", G.U. Serie Generale n. 188 del 14 agosto 2018.
2. Regio Decreto 27 luglio 1934, n. 1265 "Approvazione del testo unico delle leggi sanitarie", G.U. Suppl. Ordinario n. 186 del 9 agosto 1934.
3. Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006, G.U. dell'Unione europea, L 353 del 31 dicembre 2008.
4. Dereani S, Loiacono S, Macchiavelli S, Maestro A, Maximova N, Moneghini M, Nigri N, Provasi R, Volpato C. In: Vademecum per il farmacista che lavora in un laboratorio galenico. A cura dell'Area Galenica Clinica e Nutrizione Clinica SIFO. Pisa: Edizioni Il Campano, 2017.
5. Regio Decreto 30 settembre 1938, n. 1706 "Approvazione del regolamento per il servizio farmaceutico", G.U. n. 259 del 14 novembre 1938.
6. Orientamenti per l'etichettatura e l'imballaggio a norma del regolamento (CE) n. 1272/2008 - ed. Luglio 2017 - Versione 3.0 (ECHA - European CHemical Agency).

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Mariarosa Moneghini
Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche
Università degli Studi di Trieste
Piazzale Europa, 1
34127 Trieste
E-mail: moneghin@units.it

Appendice

REGIO DECRETO 27 LUGLIO 1934, N. 1265
APPROVAZIONE DEL TESTO UNICO DELLE LEGGI SANITARIE

Art. 123
Il titolare della farmacia deve curare:
[omissis]
c) che sia conservata copia di tutte le ricette e, qualora si tratti di veleni somministrati dietro ordinazione di medico chirurgo o veterinario, siano conservate le ricette originali, prendendo nota del nome delle persone alle quali furono consegnate e dandone copia all'acquirente che la domandi. Il contravventore è punito con l'ammenda da lire cento a duemila.
[omissis]

Art. 146
Chiunque, non essendo farmacista o commerciante di prodotti chimici, di droghe e di colori, fabbrica, detiene per vendere, vende o in qualsiasi modo distribuisce sostanze velenose, è punito con la reclusione da sei mesi a tre anni e con la multa da lire cinquecento a cinquemila. i farmacisti, i droghieri, i fabbricanti di prodotti chimici autorizzati a tenere sostanze velenose e coloro che per l'esercizio della loro arte o professione ne fanno uso, se non tengono tali sostanze custodite in armadi chiusi a chiave e in recipienti con l'indicazione del contenuto e con il contrassegno delle sostanze velenose, sono puniti con l'arresto fino a un anno o con l'ammenda non inferiore a lire duemila.

Art. 147
I farmacisti, i droghieri, i fabbricanti di prodotti chimici e chiunque in qualsiasi modo faccia commercio di colori o di prodotti chimici per uso industriale e agricolo non possono vendere sostanze velenose che a persone conosciute o che, non essendo da loro conosciute, siano munite di un attestato dell'autorità di pubblica sicurezza, indicante il nome e cognome, l'arte o la professione del richiedente, e dimostrino di aver bisogno delle sostanze stesse per l'esercizio dell'arte o della professione. In ogni caso debbono notare in un registro speciale da presentarsi all'autorità sanitaria a ogni richiesta, la quantità e la qualità delle sostanze velenose vendute, il giorno della vendita col nome e cognome e domicilio, arte o professione dell'acquirente. Il contravventore è punito con l'ammenda da lire duecento a duemila. A detta pena può essere aggiunta la sospensione dall'esercizio della professione o dell'arte fino a tre mesi.

REGIO DECRETO 30 SETTEMBRE 1938, N. 1706
APPROVAZIONE DEL REGOLAMENTO PER IL SERVIZIO FARMACEUTICO

Art. 39
Quando i farmacisti spediscono veleni dietro ordinazione di un medico chirurgo o di un veterinario, dovranno trattenere e conservare presso di loro le ricette originali, notandovi il nome delle persone cui furono spedite e dandone copia all'acquirente se le domandi. Quando le ricette contengano la prescrizione di materie velenose anche in minime dosi, queste ultime devono essere segnate in tutte lettere.

Art. 40
Qualora il farmacista nello spedire veleni sopra ordinazione di un medico chirurgo o di veterinario riconosca in una ricetta la prescrizione di sostanze velenose a dosi non medicamentose o pericolose, deve esigere che il medico, il chirurgo o il veterinario dichiari per iscritto, nella ricetta stessa, che la somministrazione è sotto la sua responsabilità ed a quale uso deve servire.

34(1): 35-36

Le parole come farmaco off label
Discorso per un'analisi complessa in medicina narrativa

Umberto Mauro Salvatore Caraccia

Psicologo, Psicoanalista, Esperto in Medicina Narrativa Applicata
Coordinatore dell'Ambulatorio di Medicina Narrativa per l'ASL di Rieti
E-mail: umbertocaraccia@gmail.com

Riassunto. Il discorso che segue vuole fornire un contributo profondo per creare un'analisi ed un ascolto complesso delle storie di malattia. Un discorso che vuole introdurre l'attenzione al simbolico custodito nelle parole fattuali. Poiché esse hanno e trattengono il vissuto di ogni paziente. Leggere ed ascoltare la storia di malattia non solo in termini di senso logico-deterministico ma scorgere anche il simbolico nel senso. Un approccio alle narrazioni che dia rilievo a ogni parola come complessa, ogni parola come farmaco *off label*, ogni parola come anima, unica, poiché esse esprimono l'unicità del paziente e la sua complessità. Un nodo d'analisi come contributo per entrare nel cuore di ogni storia vissuta.

Parole chiave: Medicina Narrativa, Psicologia Narrativa, Parole, Cura, Simbolo, Off Label, Farmaco.

Words as an off-label drug

Summary. The author's aims at a more complex and deeper analysis of illness histories, in an effort to focus attention to the symbols hidden behind words, as they witness what each patient has experienced through his illness. Histories of illness shouldn't be red only in a standardized, deterministic logic, but also seen from a symbolic point of view. When adopting this new perspective, each history, even each word can be perceived as an off-label drug because every single word has a soul of its own and expresses the complexity and uniqueness of a single patient.

Key words: Narrative Medicine, Narrative Psychology, Words, Care, Symbol, Off-label, Drug.

Scopo

Il discorso contenuto in questo articolo ha lo scopo di riportare in vita il sapere sepolto dentro la parola e di donargli significato, oltre che scorgere da tale lettura profonda un fatto clinico assistenziale e programmare strategie ed interventi di cura e supporto appropriati e personalizzati. Questo discorso vuole proporre inoltre un nuovo stream d'analisi per le storie di malattia in medicina narrativa, qui chiamato da me **Nodo Ermes**, accanto ai diversi nodi di analisi già riconosciuti dalla letteratura in merito.[1-4]

Discorso per un'analisi complessa dei simboli in medicina narrativa

Questo discorso sulle storie di malattia fonda la sua essenza nella profonda convinzione che ogni parola fornisce modelli di condotta umana e conferisce significato all'esistenza interiore. Essa è farmaco per ampliare la nostra percezione degli eventi e per tanto bisogna tornare alla preziosità di ogni parola. Un'analisi complessa delle storie di malattia in medicina narrativa necessita del fatto di ritornare a ridefinire le parole a dare loro il senso che meritano e pertanto ogni parola che compone ogni narrazione dovrebbe essere presa in carico come reticolato di significati e simboli che esprimono il vissuto. Partendo da questa considerazione, ogni narrazione fattuale è anche simbolica, in quanto da ogni parola emerge un fatto psichico che svela, dietro il suo mantello, la voce del sussulto interiore della persona. Sussulto interiore che si trasforma in vissuto, necessità sociale e bisogno assistenziale. Le parole in questo discorso vengono considerate per la loro struttura sentimento in grado dettare il nostro esserci al mondo come azione. Le parole come simbolo con la funzione di accorciare la distanza, legare, nel suo uso attuale lega o collega il significante al significato.[5]

Segreto e *segreta* che apre al dramma, che s'apre alla multi dimensionalità della narrazione, una multi dimensionalità dove la *ratio* è solo una particella che la compone. Ogni parola è un principio di realtà, un principio di realtà che fonda, feconda e inonda, crea e trasforma, e allo stesso tempo uno scrigno che dà luogo ad un popolo di risorse adattive. Ogni parola è una moltitudine di principi di realtà. La narrazione come *pathos* multipolare che tende ad esprimersi nel lamento e nel pianto di sofferenze di ogni paziente. In ogni parola si esprime una vita, e questa vita necessita d'essere presa in considerazione per attingere dalla sua forza un rinnovo adattivo. Pertanto si impone da sé a non fermarsi solo all'accoglienza delle parole stesse in senso fattuale. A non fermarsi solo in un senso concretizzante, concettuale, ma proseguire anche verso il loro senso simbolico contenuto nel fattuale, nell'ordinario: "Una mattina d'inverno prestai attenzione ad una narrazione casuale. Un luogo quotidiano, un salone da barbiere. Seduto aspettavo il mio turno, un giovane onorava la sua bellezza, e mentre il suo acconciatore contribuiva al suo desiderio, il giovane si lamentava della *falsità* delle persone che egli incontrava ogni giorno". Questa brevissi-

ma narrazione, esprimeva un fatto esistenziale, una dinamica di sé tra sé: il giovane stava mettendo in campo inconsapevolmente un aspetto della sua dinamica profonda, proiettando come un cinematografo il suo aspetto di *falsità* sugli individui da esso chiamati in causa, e questo a prescindere se gli individui chiamati in causa presentavano un aspetto di *falsità*. Fatti esistenziali che molto spesso sono celati nelle narrazioni di malattia, nascosti da frasi, parole e singole sillabe, cui noi non attribuiamo sentimento biologico, psicologico, sociale e culturale e, che se non portati alla luce, possono assumere il valore di variabili di disturbo in grado di contribuire in maniera non consona al processo di cura.

Ascolto ed analisi delle narrazioni di malattia vuol dire, ad un livello generale, prendere in carico quelle narrazioni come se si prendesse in carico la persona, perché esse sono le realtà della persona e possono essere farmaco. Non solo prendere in carico la sfera dei significati biologici, sociali, psicologici, culturali, ma anche i processi di simbolizzazione intuibili dalle storie e nel linguaggio fattuale. Prendere in considerazione ogni parola anche come immagine, simbolo, significa immaginare quelle parole, immaginare la sua esistenza, l'esistenza a volte cessata a causa della malattia. Dando rilievo a ogni parola come unica diamo rilievo all'unicità del paziente, in quanto ogni parola esprime le unicità della persona.

Mediante questo approccio si potrebbero cogliere, intuire e differenziare le classi di narrazione che fanno capo ad un esprimersi della persona in qualità creative e razionali, e quindi osservare il potenziale capace di stimolare comportamenti tesi alla risoluzione dei problemi, in quanto risulta evidente che il livello creativo ha il potenziale di non farci fermare solo ad una soluzione, ma fornisce un ventaglio di soluzioni e scelte. Siamo però alla soglia della porta. Stiamo entrando, ma stiamo ancora alla soglia della porta. Se vogliamo veramente varcarla, dobbiamo andare oltre il fattuale per scoprire i simboli che emergono dalle narrazioni di malattia, poiché è evidente che la malattia per il paziente non ha solo senso clinico, ma anche dimensione simbolica. In tal senso, la relativa analisi dei simboli delle parole fattuali dovrebbe essere condotta richiamando il senso ontologico del simbolo emerso, sempre però in linea con la risonanza emotiva del paziente. Questo fa in modo, da una parte, di non snaturare il simbolo con interpretazioni che spesso lasciano il retrogusto di una proiezione psichica del vissuto dell'operatore sul paziente, e dall'altra fa in modo di non perderci nell'universo simbolico a priori che ci discosta dalla realtà vissuta dal paziente e dal suo sentire. Quindi si dovrà optare per non interpretare, ma codificare il simbolo in quanto tale, ovvero per ciò che rappresenta per la persona e per ciò che rappresenta in sé. Immaginiamo, ad esempio, una narrazione dove emerge, dall'analisi del contenuto, che la congiunzione *E*,[6] ha una frequenza marginale e tale frequenza nel paziente è un dato che conferma e fa risuonare nel paziente la solitudine di una rete di supporto sociale ed assistenziale, di amicizie, del suo aprirsi all'altro, della capacità di mettersi in contatto con sé e la consapevolezza riguardo la sua malattia. Questo rappresenta un riscontro narrativo che conduce e dice che il paziente vive la sua congiunzione con gli altri da sé con solitudine e con sofferenza. Una sofferenza che ha congiunzione col suo mondo personale e sociale.

Brevi conclusioni per iniziare

Per concludere, ma anche per aprire ad un'altra modalità di classificare le storie di malattia si potrebbe dire che le narrazioni che si osservano durante l'empiria della pratica di cura, denotano una direzione connaturata con la modalità di essere nel mondo e vedere e percepire gli eventi ed in base a tali visioni le storie potrebbero essere classificate in «parole a contenuto logico deterministico, parole a contenuto emotivo, parole a contenuto sensoriale, parole a contenuto metaforico». Questa classificazione delle narrazioni di malattia frutto della pratica di cura è in grado di differenziare ogni parola dando così la percezione dell'evento malattia su 4 direzioni fondamentali. Tale classificazione accanto al Nodo Ermes qui trattato offre una modalità di analisi che vuole dare attenzione al quel cuore nascosto dietro la scorza del sintomo, per dare ancor più valore alla storia, alle parole di ogni paziente, colme di un vissuto di sofferenza e di coraggio, per stare davanti alle parole come si sta davanti all'abisso, e stando davanti all'abisso come si sta difronte alle parole.

Bibliografia

1. Frank A. The Wounded Storyteller. Chicago, IL: University of Chicago, 1995.
2. Launer J. New stories for old: narrative-based primary care in Great Britain. Families, Systems and Health, 2006.
3. Plutchik R. The psychology and Biology of Emotion. New York: Harper Collins College, 1984.
4. Kleinmann A. The illness narrative, suffering, healing and the human condition. New York: Basic Book, 1989.
5. Morel C. Dizionario dei simboli dei miti e delle credenze. Firenze: Giunti Edizioni, 2016.
6. Dizionario etimologico. Genova: Edizioni Rusconi, 2011.

Le riviste 2020
www.pensiero.it/riviste

	ISSN	Uscite	Abb. Priv. (print+online)	Abb. Ist. (print+online)	Abb. Estero (print+online)
ANNALI DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ www.annali-iss.eu	0021-2571	4	57,00	67,00	67,00
AREA PEDIATRICA www.area-pediatrica.it	1591-0075	4	70,00	120,00	180,00
ASSISTENZA INFERMIERISTICA E RICERCA www.air-online.it	1592-5986	4	80,00	180,00	250,00
C.A.R.E. www.careonline.it	1128-5524	9	90,00	120,00	200,00
ECOLOGIA DELLA MENTE www.ecologiadellamente.it	0394-1310	2	80,00	160,00	200,00
GIORNALE PREVENZIONE INFEZIONI ORGANIZZAZIONI SANITARIE www.gimpios.it	1122-407X	4	80,00	160,00	200,00
GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA www.giornaledicardiologia.it	1827-6806	11	140,00	250,00	300,00
GIORNALE ITALIANO DI FARMACIA CLINICA www.farmaciaclinica.it	1120-3749	4	100,00	180,00	300,00
BOLLETTINO SIFO online (l'abbonamento è sottoscrivibile esclusivamente da coloro che siano già abbonati al Giornale Italiano di Farmacia Clinica)	-	-	80,00	80,00	80,00
THE ITALIAN JOURNAL OF GENDER-SPECIFIC MEDICINE www.gendermedjournal.it	2421-7212	4	80,00	160,00	250,00
NOOS www.e-noos.com	1590-0711	3	80,00	160,00	220,00
PEDIATRIA sip.it/sezioni/pediatria-magazine	2240-3183	8	40,00	80,00	120,00
POLITICHE SANITARIE www.politichesanitarie.it	1590-069X	4	90,00	160,00	250,00
RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA www.recentiprogressi.it	0034-1193	11	120,00	250,00	300,00
RICERCA & PRATICA www.ricercaepratica.it	1120-379X	6	90,00	160,00	250,00
RICHARD E PIGGLE www.richardepiggle.it	1121-9602	4	80,00	140,00	220,00
RIVISTA DI PSICHIATRIA www.rivistadipsichiatria.it	0035-6484	6	100,00	180,00	250,00
RIVISTA ITALIANA DI CURE PALLIATIVE www.ricp.it	1972-6481	4	100,00	180,00	250,00
TRAPIANTI www.trapiantionline.com	1590-072X	4	90,00	160,00	250,00

Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma

Andrea De Fiore
Ufficio abbonamenti
06.86282324 - 800259620
andrea.defiore@pensiero.it

Il Pensiero Scientifico Editore

D/EP/Lazio
Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale Regione Lazio

SALUTE LAZIO
SISTEMA SANITARIO REGIONALE

forward

Know what's weird? Day by day, nothing seems to change. But pretty soon, everything's different.
— Bill Watterson

www.forward.recentiprogressi.it

01 *Medicina di Precisione*
02 *Valore/Valori*
03 *Pazienti*
04 *Big data*
05 *Innovazione*
06 *Scelte e decisioni*
07 *Management della ricerca*
08 *Intelligenza artificiale*
09 *Rarità*
10 *Tempo*
11 *Fake e postverità*
12 *Priorità*
13 *Sostenibilità*
14 *Paura/Coraggio*
15 *Network/Reti*
16 *(R)evolution*

Partecipano al progetto Forward

AMGEN · AstraZeneca · Bayer · Celgene · Chiesi · CSL Behring Biotherapies for Life™ · Fondazione MSD

GILEAD · gsk · ViiV Healthcare · KYOWA KIRIN · MERCK · Pfizer · SERVIER · Takeda