

Palonosetron nella prevenzione della CINV in Italia: aspetti farmacologici clinici e farmacoeconomici



Lorenzo Pradelli ⁽¹⁾, Mario Eandi ⁽²⁾

ABSTRACT

Despite considerable improvements in the last two decades, chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) remains a frequent and very bothersome medical problem. It is estimated that about one half to two thirds of all chemotherapy-treated patients experience CINV, the frequency depending on the chemotherapy regimen used and on patient-specific features. The impact of CINV, which may be acute, delayed or even anticipatory in experienced patients, on health-related quality of life (HRQoL) is substantial in all domains. Until recently, effective treatment choices included corticosteroids and first-generation 5-HT₃ antagonists, which have been supported by aprepitant, the first clinically available NK1 antagonist, and by palonosetron, considered the first second-generation 5-HT₃ antagonist for its high receptor-subtype selectivity and affinity and long plasmatic half-life. In this paper, clinical pharmacology of the latter drug is briefly outlined and recent Italian papers on the epidemiology and HRQoL impact of CINV are reviewed, as well as national pharmacoeconomic evaluations conducted on palonosetron. The role in therapy of palonosetron and its potential for improved clinical, HRQoL and economic outcomes is discussed.

Keywords: chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), HRQoL, palonosetron
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2007; 8(2): 71-80

La nausea e il vomito indotti da chemioterapia (*Chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) sono tra gli effetti collaterali più comuni e gravosi correlati alla terapia antineoplastica. Circa i tre quarti di tutti i pazienti sottoposti a chemioterapia ne soffrono. L'incidenza di questi sintomi dipende in gran parte dal farmaco antineoplastico scelto e dal suo dosaggio; il cisplatino, ad esempio, uno dei chemioterapici più frequentemente usati, è altamente emetizzante: senza un trattamento di profilassi adeguato, dosi superiori a 50 mg/m² causano vomito nella quasi totalità dei pazienti (Tabella I) [1].

La comparsa di questi effetti collaterali è inoltre condizionata da fattori individuali del paziente: è più frequente nelle donne, nei soggetti con età < 50 anni, nei pazienti con nausea pregressa e in quelli in cui un precedente trattamento chemioterapico ha causato nausea e vomito.

La nausea e il vomito associati alla chemioterapia vengono sovente classificati in base alla loro relazione cronologica con il trattamento:

- acuti: hanno inizio da pochi minuti ad alcune ore dopo il trattamento chemioterapico e, per definizione, si concludono entro 24 ore

dalla somministrazione della chemioterapia. Nausea e vomito sono in genere di intensità maggiore nelle prime 5-6 ore;

- ritardati: insorgono dopo almeno 24 ore dalla somministrazione (quindi il secondo giorno) e durano fino a 5-7 giorni. La frequenza degli attacchi può essere addirittura maggiore rispetto a quella osservata il giorno stesso del trattamento chemioterapico;
- anticipatori: si manifesta nel giorno o nelle ore che precedono la chemioterapia.

La corretta gestione della CINV, essenzialmente rappresentata da un'adeguata profilassi, riveste un'importanza estrema per fornire al paziente maggior benessere e per consentire una maggiore aderenza alla terapia. È cruciale che la profilassi venga attuata con i farmaci più efficaci e adeguati allo schema chemioterapico già dal primo ciclo, in quanto l'esperienza di emesi e nausea è di per sé un fattore favorente lo sviluppo di CINV ritardato nei cicli successivi [1].

La patogenesi della CINV non è completamente chiarita e coinvolge probabilmente molti differenti siti d'azione, anche in funzione del particolare agente chemioterapico utilizzato

⁽¹⁾Centro di ricerche farmacoeconomiche, Advanced Research srl, Torino

⁽²⁾Dipartimento di Farmacologia clinica, Università di Torino

Corresponding author

Lorenzo Pradelli
l.pradelli@seed-online.it

Rischio (incidenza di emesi senza sommministrazione di antiemetico)	Agente antineoplastico
HEC (Chemioterapia a elevato potere emetizzante) Rischio alto ($\geq 90\%$)	- Cisplatino - Mecloretamina - Streptozotocina - Ciclofosfamide $> 1,500 \text{ mg/m}^2$ - Carmustina - Dacarbazina - Dactinomomicina
MEC (Chemioterapia a moderato potere emetizzante) Rischio moderato (dal 30 al 90%)	- Oxaliplatino - Citarabina $> 1 \text{ g/m}^2$ - Carboplatino - Ifosfamide - Ciclofosfamide $< 1,500 \text{ mg/m}^2$ - Doxorubicina - Daunorubicina - Epirubicina - Idarubicina - Irinotecan
LEC (Chemioterapia a basso potere emetizzante) Rischio basso (dal 10 al 30%)	- Paclitaxel - Docetaxel - Mitoxantrone - Topotecan - Etoposide - Pemetrexed - Metotrexate - Mitomicina - Gemcitabina - Citarabina $< 1 \text{ g/m}^2$ - Fluorouracile - Bortezomib - Cetuximab - Trastuzumab
Chemioterapia a minimo potere emetizzante Rischio minimo ($< 10\%$)	- Bevacizumab - Bleomicina - Busulfan - 2-Clordeossadenosina - Fludarabina - Rituximab - Vinblastina - Vincristina - Vinorelbina

Tabella I
Rischio emetico correlato alla somministrazione di agenti antineoplastici [1]

[2]. I meccanismi coinvolti comprendono la stimolazione diretta o indiretta del centro del vomito (CTZ – *Chemoreceptor Trigger Zone*), la stimolazione periferica del tratto gastrointestinale, interferenza con le regolazioni vestibolari, meccanismi corticali e alterazioni del gusto e dell'olfatto. Per la maggior parte dei chemioterapici, si ritiene che l'effetto emetizzante venga mediato principalmente dal CTZ, situato nell'area postrema e stimolato dai neurotrasmettitori diffusibili circolanti nel sangue o nel liquor. Tra questi, sono stati chiamati in causa dopamina, serotonina, istamina, norepinefrina, apomorfina, neurotensina, angiotensina II, VIP (peptide intestinale vasoattivo), TRH, leuocencefalina e sostanza P [1]. Le maggiori informazioni sono tuttavia disponibili per i recettori della serotonina e della sostanza P, la cui modulazione è alla base dell'effetto farmacologico delle opzioni terapeutiche ad oggi disponibili ed efficaci: gli inibitori del recetto-

re serotoninergico 5-HT₃ e gli antagonisti della neurochinina 1 (NK1).

Il rilascio di alte concentrazioni di serotonina in seguito al danno cellulare da chemioterapico di cellule enterocromaffini sembra essere il meccanismo patogenetico meglio chiarito della CINV, mentre la stimolazione diretta del CTZ da parte della sostanza P (bloccata dagli antagonisti NK1) appare essere coinvolta nel meccanismo del vomito indipendentemente dalla causa originatrice.

Dal punto di vista terapeutico, l'avvento degli inibitori 5-HT₃ (cosiddetti setroni) e dell'unico antagonista NK1 ad ora disponibile ha comportato un significativo progresso nella gestione della CINV, che da recenti dati pubblicati, ottenuti sia in condizioni sperimentali sia di pratica clinica, appare tuttavia essere una problematica tutt'altro che risolta soprattutto in presenza di regimi chemioterapici altamente emetogeni. In una recente meta-analisi condotta sui risultati aggregati di tre trial in cui è stato utilizzato il protocollo di profilassi antiemetica in regimi altamente emetogeni con la combinazione di un setrone, del corticosteroide desametasone e dell'antagonista NK1 aprepitant, la percentuale di risposte complete (assenza di nausea e/o vomito nel giorno e nella settimana successiva al trattamento) è risultata compresa tra il 63% e il 73%, indicando che anche in condizioni "ideali" il controllo completo della CINV non è possibile per tutti i pazienti con i mezzi finora disponibili [3]. Se poi si esaminano i dati derivanti dalla pratica clinica quotidiana, la situazione appare ancora più difficile.

Il progetto ETEO (*Epidemiology of Antiemetic Treatments in Oncology*), promosso dalla SIFO e condotto in collaborazione con medici e infermieri, ha rilevato che complessivamente il 51,5% dei pazienti sottoposti a chemioterapia hanno sofferto di CINV in fase acuta o ritardata. Questo studio osservazionale prospettico e multicentrico, nato con lo scopo di valutare la gestione dell'emesi chemioterapia-correlata nell'ambito del contesto quotidiano dei centri assistenziali italiani, ha preso in esame un campione di 662 pazienti oncologici, reclutati in 35 reparti di Day Hospital di 23 ospedali distribuiti sul territorio nazionale [4]. Per il controllo della CINV in fase acuta, il 95% (626/662) dei pazienti è stato trattato con farmaci antiemetici: gli antiemetici più usati sono stati i setroni (87% dei pazienti trattati), sia in monoterapia (38%) che come terapia di combinazione (49%), prevalentemente in associazione a corticosteroidi (44%).

Durante la permanenza in Day Hospital, il 18% dei pazienti ha sofferto di CINV e ha richiesto un trattamento antiemetico aggiuntivo ("rescue therapy"). Alla dimissione, la terapia antiemetica a domicilio è stata prescritta a 517 pazienti (78%): gli antagonisti dei 5-HT₃ sono stati prescritti a tutti i pazienti trattati con che-

mioterapie ad elevato o moderato potere emetizzante (HEC, chemioterapia a elevato potere emetizzante e MEC, chemioterapia a moderato potere emetizzante). Nausea e vomito, rilevati attraverso un diario compilato dai pazienti stessi, hanno continuato a manifestarsi (Figura 1) con un'intensità medio-alta in circa il 40% dei soggetti, con un grado di interferenza con la vita quotidiana definita medio-alta in circa il 35%.

I risultati non soddisfacenti, secondo gli autori dello studio, non sono da imputare esclusivamente alle strategie terapeutiche, ma anche alle strategie assistenziali. Spesso il problema della CINV è sottovalutato dal personale sanitario stesso: medici e infermieri, pur gestendo di solito bene gli attacchi acuti, non sono talvolta in grado di predire con una certa accuratezza gli episodi di CINV in fase tardiva.

Nello studio la nausea è stato il sintomo più frequente, mentre il vomito, benché meno frequente, è stato considerato più gravoso, compromettendo significativamente la qualità della vita del paziente oncologico [4].

Benché non vi sia accordo su quale sintomo sia maggiormente correlato con la perdita di qualità di vita (da alcuni studi [5] pare essere la nausea), i dati dello studio ETEO sono in accordo con la letteratura internazionale pubblicata al riguardo, sia in termini di frequenza di CINV, sia come impatto complessivo sulla qualità di vita. Grunberg et al. hanno pubblicato uno studio di popolazione in cui riportano una frequenza pari a 13% per emesi e 37% per nausea nella fase acuta, e pari al 28% per vomito e al 53% per nausea nei giorni successivi [6]. Altri dati pubblicati dimostrano che anche in condizioni cliniche in cui vengono applicati i protocolli raccomandati dalle linee guida di autorevoli organismi internazionali quali la MASCC (*Multinational Association of Supportive Cancer Care*) o la ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), il tasso di CINV in fase tardiva non scende sotto al 50% [7,8].

Quando misurato sulle scale di valutazione della qualità di vita correlabile alla salute (HR-QoL), l'impatto della CINV è significativo in tutti i domini: fisico, emozionale, cognitivo e sociale [10,11]. Dal lavoro di Sun et al. [9], ad esempio, emerge che i pazienti con precedenti esperienze di trattamento chemioterapico a base di cis- o carboplatino più paclitaxel equiparano l'importanza del controllo completo della CINV acuta e ritardata alla remissione della malattia oncologica e al raggiungimento della salute perfetta, mentre, di converso, assegnano alla CINV scarsamente controllata un punteggio simile a quello relativo alla morte. Risulta dunque evidente un bisogno non coperto nella terapia della CINV, che potrebbe essere colmato, almeno in parte, dall'introduzione in terapia del già citato aprepitant e dal primo setrone di seconda generazione, il palonosetron. Scopo di questa rassegna è delineare un profilo farmacologico

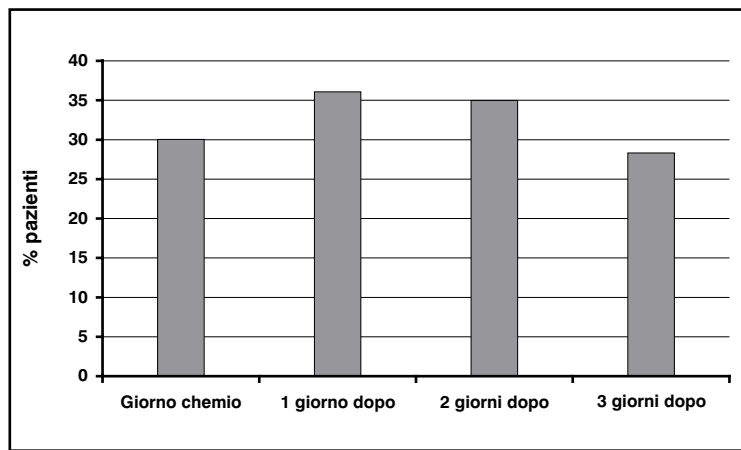


Figura 1

Presenza di CINV nei giorni del follow-up nello studio ETEO. Modificato da [4]

clinico ed economico di quest'ultima molecola, di recente introduzione sul mercato italiano e caratterizzata da una durata di azione decisamente maggiore dei *competitor* della stessa classe. Per questo motivo può essere sufficiente un'unica somministrazione per la copertura profilattica sia in fase acuta che tardiva, con una più facile gestione della terapia sia per i professionisti sanitari che per i pazienti.

FARMACOLOGIA CLINICA

Farmacocinetica e farmacodinamica

Palonosetron è un nuovo antagonista selettivo dei recettori 5-HT₃, considerato di seconda generazione per l'elevato grado di selettività e affinità sul sottotipo recettoriale target e per l'emivita plasmatica decisamente prolungata rispetto ai predecessori.

I recettori serotoninergici identificati sono molteplici, ma sembra che il sottotipo recettoriale denominato 5-HT₃ sia quello maggiormente implicato nella patogenesi dell'emesi. A differenza della maggior parte degli altri recettori serotoninergici, appartenenti alla superfamiglia dei recettori accoppiati a proteine G, questo recettore, dopo attivazione da parte del ligando, funge da canale ionico per Na⁺ e K⁺, regolando la polarizzazione transmembrana. L'esatto meccanismo d'azione degli antagonisti recettoriali non è comunque chiaramente identificato, per quanto si ritenga possano agire antagonizzando sia i recettori periferici, che attraverso afferenze vagali stimolano il centro del vomito, sia i recettori centrali situati direttamente nel CTZ del midollo allungato [12].

Il profilo farmacocinetico del palonosetron nell'uomo è caratterizzato da un calo iniziale delle concentrazioni plasmatiche dopo somministrazione endovenosa, conseguente alla distribuzione nei tessuti, seguito dalla lenta eliminazione dall'organismo, con un t_{1/2} di circa 40 ore (quindi considerevolmente maggiore dei 5-HT₃ di prima generazione) e con una cinetica compatibile con

il riciclo entero-epatico. La relazione tra i parametri AUC e Cmax e singole dosi somministrate per via endovenosa è pressoché proporzionale nell'intervallo di dosi somministrate comprese tra 0,3-90 µg/kg. Somministrazioni ravvicinate hanno indotto concentrazioni plasmatiche più elevate che dopo la singola somministrazione, tuttavia gli studi clinici pivotali hanno dimostrato che tali concentrazioni sono ancora ben tollerate. Il palonosetron viene metabolizzato in parte a livello epatico, con produzione di metaboliti farmacologicamente inattivi; il 40% della dose viene escreto a livello renale senza modificazioni. L'insufficienza epatica e quella renale non comportano comunque variazioni del profilo farmacocinetico tali da richiedere un aggiustamento posologico. I vari studi condotti per esplorare il potenziale di interazione farmacologica con altre molecole (tra cui induttori enzimatici come desametasone e rifampicina e inibitori quali ranitidina, amiodarone, ritonavir, sertralina e altri) non hanno evidenziato interferenze che ne controindichino l'uso concomitante o richiedano aggiustamenti posologici [12].

Efficacia clinica

Il programma di sviluppo clinico del palonosetron ha compreso due studi di *dose-finding* e tre grandi trial randomizzati e controllati contro trattamenti attivi (dolasetron e ondansetron).

Gli studi di ricerca del dosaggio ottimale hanno evidenziato un tetto massimo di efficacia nella curva dose-risposta, fenomeno noto per questa classe di farmaci. La dose raccomandata di 0,25 mg, pari a circa 0,3 µg/kg, corrisponde alla dose minima in grado di raggiungere e mantenere tale *plateau* della curva dose-risposta per il periodo di 120 ore (5 giorni) di copertura richiesta [12].

Il disegno dei tre trial randomizzati in doppio cieco prevedeva la dimostrazione della non inferiorità di una singola dose endovenosa di 0,25 mg di palonosetron rispetto a ondansetron 32 mg nella profilassi della CINV associata a MEC e HEC o dolasetron 100 mg nella profilassi della CINV indotta da MEC (Tabella II). Tale risultato è stato raggiunto in tutti gli studi; in uno di essi, inoltre, la differenza di efficacia osservata è risultata sufficiente a dimostrare la

superiorità statistica di palonosetron su ondansetron in termini di risposta completa (fase acuta e ritardata senza CINV) nella prevenzione di CINV da MEC [13 -15].

Da questi studi è emerso che palonosetron è efficace nella prevenzione di nausea e vomito acuti. Per quel che riguarda la prevenzione della CINV ritardata da HEC, i dati sull'efficacia del farmaco vanno interpretati con maggior cautela, sia perché si tratta di *endpoint* secondari, sia perché negli studi condotti sono stati usati dosaggi di ondansetron e dolasetron inadeguati rispetto a quelli raccomandati.

Sicurezza clinica

Per definire il profilo di sicurezza e tollerabilità di palonosetron sono stati analizzati i dati relativi a 3.125 pazienti arruolati in 18 trial randomizzati, di cui 2.348 assegnati a palonosetron.

Palonosetron è risultato in linea con gli altri 5-TH₃ antagonisti e non significativamente differente dal placebo; gli effetti avversi segnalati con maggiore frequenza sono stati cefalea, reazioni gastrointestinali e altri sintomi neurologici [12].

ASPETTI ECONOMICI

Costo di malattia

La CINV ha un impatto economico considerevole, classificabile nelle consuete categorie di costi diretti, indiretti e intangibili. I costi diretti includono il costo di acquisto dei farmaci antiemetici e i *devices*, le cure aggiuntive da rivolgere al paziente (quindi il tempo di lavoro impiegato da medici e infermieri) e, in alcuni casi, la riammissione in ospedale per la gestione dei sintomi più gravi e difficilmente controllabili. I costi indiretti, derivanti soprattutto da CINV in fase ritardata, derivano dalla ridotta produttività o dalle assenze dal lavoro connesse alla patologia.

Benché la quantificazione dei costi e dell'impatto di CINV nella pratica clinica sia di estrema importanza per l'allocazione delle risorse nei confronti di nuove terapie antiemetiche, gli studi che trattano il costo di malattia sono abbastanza ridotti [16-20], mentre la maggior

Tabella II
Tassi di risposta completa a 24 ore (%) [IC 95%] nei trial registrativi

Studio e tipo di regime chemioterapico	Tassi di risposta completa a 24 ore (%) [IC 95%]	
Gralla et al., 2003 [13] MEC	Palonosetron 0,25 mg (N = 189) 81,0 [74,5%; 86,1%]	Ondansetron 32 mg (N = 185) 68,6 [61,4%; 75,1%]
Eisenberg et al., 2003 [14] MEC	Palonosetron 0,25 mg (N = 189) 63,0 [55,6%; 69,8%]	Dolasetron 100 mg (N = 191) 52,9 [45,6%; 60,1%]
Aapro et al., 2006 [15] HEC	Palonosetron 0,25 mg (N = 223) 59,2 [52,4%; 65,6%]	Ondansetron 32 mg (N = 221) 57,0 CI [50,2%; 63,6%]

parte dei lavori tende a prendere in esame gli aspetti farmaco-economici di un singolo antiemetico, e spesso solo in relazione alla CINV in fase acuta. L'unico studio specifico che ha valutato il costo di malattia nella realtà italiana che siamo riusciti a reperire è il lavoro di Ballatori e coll. [17], uno studio osservazionale che ha preso in esame 7 centri oncologici italiani e ha valutato incidenza, intensità e costi della CINV in 169 pazienti di età superiore ai 18 anni con neoplasie di ogni tipo a qualunque stadio purché al primo ciclo di terapia antineoplastica con cisplatino ($\geq 50 \text{ mg/m}^2$).

L'endpoint clinico adottato è stato il controllo totale dei sintomi, definito come assenza di nausea e di vomito senza necessità di terapie di salvataggio, registrato mediante diario compilato dal giorno 1 al giorno 8 di chemioterapia dal singolo paziente. Per ciascun giorno il paziente era tenuto a registrare il numero degli episodi di vomito, l'intensità della nausea e l'eventuale ricorso a farmaci per il loro controllo. La CINV si è manifestata nel 37% dei pazienti in fase acuta e nel 57% dei pazienti in fase ritardata; complessivamente il 61% dei pazienti ha avuto nausea e vomito di tipo acuto o ritardato; il controllo totale dei sintomi si è dunque ottenuto solo nel 39% dei soggetti.

I costi sono stati valutati secondo la prospettiva dell'ospedale, del paziente e dei suoi familiari, e del Sistema Sanitario Nazionale (secondo il sistema tariffario DRG). La rilevazione dei costi della CINV ha compreso sia i costi diretti, medici e non medici, che i costi indiretti (Tabella III).

I costi sanitari diretti inclusi nell'analisi hanno compreso quelli per l'acquisto e la somministrazione (inclusi presidi) del farmaco, per la profilassi di CINV e per il trattamento di salvataggio in caso di fallita profilassi, oltre alla gestione degli effetti collaterali derivanti dalla terapia antiemetica. Infine, è stato stimato il tempo medio speso dall'infermiere per la somministrazione e il tempo medio impiegato da oncologo e infermiere per la gestione di ciascun episodio emetico.

In Italia, il peso economico della CINV acuta ricade esclusivamente sull'ospedale perché tutti i trattamenti correlati sono forniti senza costi ai pazienti, essendo inclusi nel DRG per il rimborso del trattamento chemioterapico da parte del SSN.

I costi totali medi per paziente da CINV in fase acuta nella prospettiva dell'ospedale sono risultati 17,69 €, dei quali la parte più rilevante è rappresentata dai costi di acquisizione dei farmaci (63%) per la profilassi e per il sollievo dei sintomi. I costi medi per paziente da CINV in fase ritardata nella prospettiva dell'ospedale sono stati di 12,34 €, di cui il peso maggiore è nuovamente dato dall'acquisto del farmaco (40,8%).

Tipologia	Descrizione
Costi ospedalieri	<i>Costi sanitari diretti:</i> acquisto e somministrazione del farmaco, costo della profilassi e del trattamento, eventuali giorni aggiuntivi di ospedalizzazione da CINV
Costi per il paziente	<i>Costi sanitari diretti:</i> acquisto e somministrazione del farmaco, costo della profilassi, assistenza medica a domicilio <i>Costi non sanitari diretti:</i> spese telefoniche a causa della CINV, costi di assistenza da CINV in fase tardiva <i>Costi indiretti:</i> giorni di lavoro persi da paziente e familiari a causa della CINV
Costi per l'SSN	<i>Costi sanitari diretti:</i> acquisto e somministrazione del farmaco, costo della profilassi, assistenza medica a domicilio, riospedalizzazione

Tabella III

Tipologie di costi considerate nello studio di Ballatori et al. [17]

Prospettiva di analisi	Costi (€)
Ospedale	
CINV acuta	17,69
CINV ritardata	12,34
Paziente	
Costi sanitari diretti	3,68
Costi non sanitari diretti	0,04
Costi indiretti	1,22
SSN	26,85
Totale	61,82

Tabella IV

Costi per paziente nello studio di Ballatori et al. [17]

Valori in euro, prezzi riferiti al 2003

Ciò significa che, dal punto di vista dell'ospedale, il costo totale medio per paziente è stato stimato in € 30,03 ($\pm 73,02$).

Il costo medio di CINV in fase ritardata, stimato dalla prospettiva del SSN che lo sostiene, è stato stimato in € 26,85 ($\pm 47,13$), di cui il 97% è rappresentato da costi di acquisizione dei farmaci.

Il costo medio sostenuto dal paziente è invece risultato di € 4,93 $\pm 12,48$, derivante dalla somma dei costi sanitari diretti (€ 3,68 $\pm 6,75$), dei costi diretti non sanitari (€ 0,04 $\pm 0,29$) e dei costi indiretti (€ 1,22 $\pm 7,2$).

Dall'analisi dei risultati di questo studio emerge una notevole variabilità nei costi di gestione a seconda dei centri considerati. Tale variabilità è correlata dagli Autori alla differente modalità di gestione della CINV nei diversi centri: i costi che gravano sul SSN per la profilassi della CINV in fase ritardata, ad esempio, sono 4 volte maggiori se questa è prescritta dall'oncologo e 2 volte maggiori se il centro non la prescrive affatto, rispetto ai centri in cui il farmaco antiemetico è fornito direttamente al paziente dalla farmacia ospedaliera prima della dimissione.

Il peso economico sul paziente, escludendo l'onere della sofferenza difficilmente quanti-

cabile (costi intangibili), è complessivamente basso. Il ruolo della famiglia nell'assistenza al paziente neoplastico è essenziale nel contesto italiano grazie alla frequente abitudine di fornire supporto psicologico e assistenza medico-infermieristica da parte di familiari non lavoratori che si prendono cura del malato neoplastico [17].

Altri dati sull'impatto del costo della terapia antiemetica in caso di chemioterapia in Italia si possono desumere da uno studio di Eandi [21].

In tale studio è stato sviluppato un modello markoviano per la valutazione farmacoeconomica delle alternative confrontate in ognuno dei possibili stati di malattia di un paziente affetto da neoplasia in corso di trattamento chemioterapico (remissione-stazionarietà, trattamento

di sollievo, progressione di malattia, morte). Nell'ottica di valutare le risorse impiegate per questo trattamento, è stata considerata anche la terapia antiemetica, valutando l'uso di ondansetron come terapia di base.

Il costo stimato varia da € 62,55 per un ciclo a € 250,20 nel caso di 4 cicli (come previsto nelle terapie a base di vincristina) a cui vanno aggiunti il costo del lavoro degli infermieri, direttamente proporzionale al numero dei cicli, e il costo dell'eventuale ricovero a causa del vomito.

Infine, il costo di un episodio emetico indotto dalla chemioterapia antineoplastica è stato valutato in € 30,00 nel lavoro di *pricing* di Tarricone e Girolami, descritto con maggiore dettaglio più avanti [22].

Principio attivo	Schema posologico	Confezione #	Prezzo pubbl (€)	Prezzo SSN (€)	Prezzo ex factory *	Pr max cess osp	Costo min per ospedale §	Costo max per ospedale §	Costo min/ciclo SSN§§	Costo max/ciclo SSN§§
Palonosetron	250 µg in bolo ev 30' prima della chemioterapia	1 fl 250 µg 5 ml (H)	-	-	-	68,4##	68,4	68,4	0 (MEC) n.a. (HEC)	0 (MEC) n.a. (HEC)
Granisetron	3-9 mg ev nelle prime 24 ore (acuta); 2 mg/die fino a max 7 gg (tardiva)	F acuta: 1 fiala ev 3 mg (A)	31,95	31,57	19,36	-	19,36	58,08	41,98**	146,94
		F ritard: 5 cpr 2 mg (A)	106,24	104,96	-	-				
Ondansetron	8-32 mg ev immediatamente prima della chemioterapia (acuta); 16 mg/die per 2-5 gg (tardiva)	F acuta: 1 fl sol inietti 40 mg (H)	-	-	-	42,16	8,43	33,73	49,03	122,58
		F ritard: 6 cpr 8 mg (A)	74,45	73,55	-	-				
Tropisetron	5 mg ev immediatamente prima della chemioterapia (acuta); 5 mg/die per 2-5 gg (tardiva)	F acuta: 1 fiala sc 5 mg (A)	30,22	29,86	18,31	-	18,31	18,31	42,44	106,09
		F ritard: 5 cps 5 mg (A)	107,37	106,09	-	-				
Dolasetron	100 mg ev 30' prima della chemioterapia (acuta); 200 mg/die per 1-3 gg (tardiva)	F acuta: 10 fiale ev 12,5 mg (H)	-	-	-	16,02	12,82	12,82	15,42	46,26
		F ritard: 3 cpr 200 mg (A)	46,82	46,26	-	-				

Tabella V

Costi dei 5-HT₃ antagonisti in Italia [23]

Nella valorizzazione degli schemi per la fase acuta sono state privilegiate le confezioni ad uso ospedaliero, quando disponibili. In caso di più confezioni adeguate allo schema è stata valorizzata la confezione più economica

Il prezzo effettivamente praticato negli ospedali italiani è di € 43,21

* 66,65% del prezzo al pubblico scorporato dell'IVA 10%

** Calcolato assumendo un minimo di 2 giorni di terapia per fase ritardata

§ Primo giorno

§§ Fase tardiva

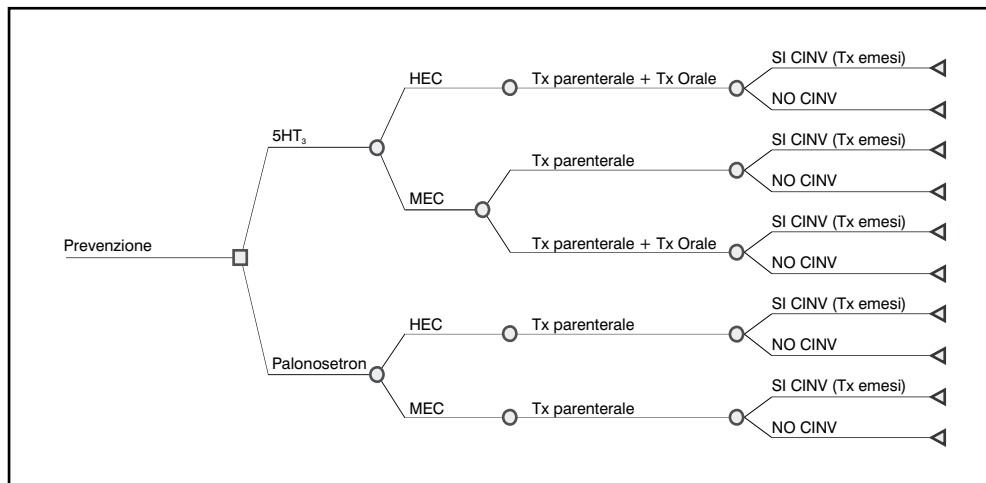


Figura 2
Albero decisionale di palonosetron vs 5-HT₃ di prima generazione in Ravasio e Lucioni [24]

Costo/efficacia

A causa dell'aumento dei costi di cura dei pazienti oncologici, la costo/efficacia continua ad essere un punto fondamentale da considerare quando si sceglie un'opzione terapeutica. Dato che, sulla base dei dati attuali, le linee guida ASCO non hanno evidenziato differenze sostanziali tra i vari 5-HT₃ antagonisti a disposizione, le considerazioni relative ai costi dei farmaci sono essenziali per guidare la scelta del medico. La Tabella V mostra una comparazione dei costi delle diverse opzioni terapeutiche attualmente disponibili, suddivisa per la fase acuta e quella ritardata, rispettivamente a carico dell'ospedale e del SSN.

Palonosetron, in quanto terapia innovativa, è stato valutato dal punto di vista farmacoeconomico già prima dell'immissione in commercio, in uno studio condotto da Tarricone e Girolami [22]. Lo scopo prefissato dalle Autrici era fornire indicazioni utili alla contrattazione del prezzo al momento dell'immissione sul mercato, mediante la valutazione del livello di costo di palonosetron, rapportato a quello di ondansetron, che azzerasse le differenze di costo complessivo di gestione della CINV in cinque Paesi europei. In altri termini, è stato indagata quale percentuale di sovrapprezzo rispetto a ondansetron sarebbe stata giustificata dalla presunta maggiore efficacia, espressa in forma di risparmio derivante da un migliore controllo degli episodi emetici e da una diminuzione del loro riproporsi. Lo studio ha utilizzato un modello decisionale analitico per la valutazione dei costi, alimentato con i dati clinici dello studio di Gralla et al. [13] e dati economici ricavati da questionari somministrati in 11 differenti centri ospedalieri europei. L'analisi è stata condotta in due scenari, uno comprendente le fasi acute e ritardata, l'altro solo i costi sostenuti dall'ospedale nella fase acuta. I risultati relativi all'Italia, nello scenario comprendente anche la fase ritardata, che risulta simile alla realtà organizzativa nel caso di terapie MEC, hanno indicato un

rapporto tra prezzi farmaceutici (palonosetron 0,25 mg / ondansetron 32 mg, entrambi e.v.) di 2,36 per il pareggio. Per lo scenario ospedaliero limitato alla fase acuta, più aderente alla realtà organizzativa della sanità italiana nel caso della HEC, tale rapporto è risultato di 1,19 [21]. Ciò significa che se il prezzo per 0,25 mg di palonosetron fosse stato fissato a un prezzo pari al 236%, nel caso della MEC, o al 119%, nelle terapie HEC, di quello pagato per 32 mg di ondansetron, i costi per la gestione della CINV sarebbero stati equivalenti con i due farmaci; a prezzi inferiori si sarebbe ottenuto un risparmio netto di risorse sanitarie, mentre per differenze di prezzo superiori i vantaggi clinici avrebbero avuto un costo netto.

Ravasio e Lucioni hanno sviluppato un modello decisionale per l'analisi dei costi di palonosetron e anti 5-HT₃ di prima generazione, considerati come classe, nella prospettiva del SSN. Il modello si è basato sul percorso clinico dei pazienti sottoposti a questo trattamento: essi possono registrare, o meno, la presenza di CINV in seguito a chemioterapia altamente (HEC) o moderatamente (MEC) emetogena (Figura 2) [24].

I percorsi si distinguono per le diverse probabilità di accadimento assegnate ai vari nodi probabilistici, basate su dati clinici e su una serie di assunzioni degli autori.

Gli Autori assumono che in caso di terapia condotta con antagonisti di prima generazione la profilassi consisterà in trattamento parenterale più trattamento orale in caso di HEC; nel caso di MEC invece sarà somministrata la terapia parenterale per tutti i pazienti, seguita da terapia orale solo in alcuni casi. Nel trattamento con palonosetron, in accordo con gli studi clinici e le indicazioni ufficiali, è prevista solo la terapia parenterale, sia in caso di MEC che in caso di HEC.

La comparsa di un episodio di CINV è intesa come fallimento del trattamento profilattico. Sono stati presi in considerazione i costi sanitari medi. Gli Autori hanno inoltre deciso di valu-

tare nello studio solo il primo ciclo di terapia, considerando il fatto che il rischio di CINV nei cicli successivi è legato all'esperienza del paziente nel primo ciclo, e si è quindi valutato un intervallo di tempo di 6 giorni che mediamente rappresenta il tempo entro il quale può esservi la comparsa di episodi di nausea e vomito.

I dati di efficacia dei due trattamenti utilizzati nel modello sono riportati in Tabella VI. Per il palonosetron, i risultati derivano dagli studi registrativi, presi singolarmente o aggregati mediante tecniche meta-analitiche nel caso delle terapie moderatamente emetogene. Per i comparators, l'estrazione dei dati di efficacia utilizzati nel modello è avvenuta con tecniche più eterogenee: l'efficacia dei 5-HT₃ antagonisti nella prevenzione di CINV dopo HEC è derivata da uno studio osservazionale multicentrico condotto in Germania [16]; per l'efficacia preventiva dopo MEC è stata utilizzata la media ponderata dei risultati di quattro diversi trial per quanto riguarda lo schema che prevede sia la somministrazione parenterale in prima giornata sia quella orale nei giorni successivi, mentre è stato utilizzato il risultato ottenuto nel ramo di controllo degli studi registrativi del palonosetron per quanto riguarda lo schema con la sola terapia parenterale. La scelta dei dati di efficacia, chiaramente condizionata dalla letteratura disponibile, si presta tuttavia a qualche dubbio sulla omogeneità dei pazienti arruolati e delle tecniche profilattiche impiegate nei vari studi.

Il contesto "reale" dello studio osservazionale multicentrico da cui derivano i dati di efficacia dei comparators nella MEC, ad esempio, è notoriamente associato a livelli di efficacia minori dei trial randomizzati; inoltre, gli Autori riportano che solo il 50% circa dei pazienti ha ricevuto una terapia antiemetica giudicata adeguata per la prevenzione della CINV ritardata in accordo con le linee guida ASCO, mentre nel modello, sul versante dei costi, tale terapia è stata imputata a tutti i soggetti inclusi nel ramo cui si riferisce il corrispondente valore di efficacia. La differenza tra le tipologie di pazienti e/o di schemi profilattici nei diversi trial è inoltre fortemente suggerita dai dati di efficacia relativi alla prevenzione di nausea e vomito MEC-correlati: dai dati presentati risulterebbe meno efficace lo schema "completo", che prevede giorni e costi aggiuntivi di terapia, rispetto a quello semplice che si basa sulla sola somministrazione parenterale di un 5-HT₃ antagonista in prima giornata.

I costi presi in considerazione sono quelli sanitari diretti e comprendono i costi farmacologici e il costo medio di gestione dell'episodio di emesi ritardata, pari a € 40,98 secondo uno studio specifico divulgato mediante presentazione congressuale. La valorizzazione del trattamento con palonosetron si è basata sui dosaggi riportati dai trial registrativi e sul costo *ex factory* del principio attivo; per gli altri 5-HT₃ antagonisti la valorizzazione si è basata sui dosaggi raccomandati nelle rispettive schede tecniche, ponderati per le frequenze relative di utilizzo dei singoli principi attivi basati su dati di mercato. Per completare il modello, sono poi state utilizzate alcune assunzioni sulla distribuzione dei pazienti tra i diversi schemi terapeutici disponibili: viene ipotizzato che il 40% dei pazienti riceva una terapia altamente emetogena e che, in caso di terapia moderatamente emetogena, il 50% dei pazienti trattati con i comparators riceva la sola terapia parenterale.

Sulla base di questi dati, il modello stima che il costo medio a carico del SSN per la gestione della CINV sia di € 118 con i 5-HT₃ antagonisti di prima generazione e di € 92, pari al 22% in meno, con il palonosetron (Tabella VII). Di conseguenza, gli Autori concludono che l'uso di palonosetron nella CINV può comportare un risparmio per il SSN.

CONCLUSIONI

Il palonosetron è un nuovo farmaco efficace nella prevenzione della CINV che, grazie alla migliorata selettività d'azione e la maggior durata d'azione, conseguente a un'emivita plasmatica molto più lunga dei precedenti farmaci della sua classe, può essere considerata come la prima (e al momento unica) molecola della seconda generazione dei 5-HT₃ antagonisti in commercio. La sua introduzione può contribuire a riempire un bisogno non soddisfatto di stra-

Trattamento	Efficacia	
	Trattamento parenterale (%)	Trattamento parenterale + orale (%)
Dopo HEC		
Palonosetron	40,8	
5-HT ₃		35,6
Dopo MEC		
Palonosetron	57,7	
5-HT ₃	42,0	39,9

Tabella VI

Dati di efficacia: palonosetron vs 5-HT₃ di prima generazione [24]

HEC = chemioterapia altamente emetogena;

MEC = chemioterapia moderatamente emetogena

Descrizione	Costo medio atteso per caso profilassato			
	Palonosetron		5-HT ₃ 1ª generazione	
	(€)	%	(€)	%
Costo medio farmacologico	72,00	78,2	93,24	78,8
Costo medio emesi	20,10	21,8	25,08	21,2
Costo totale	92,10	100,0	118,32	100,0

Tabella VII

Costo medio atteso per caso profilassato: palonosetron vs 5-HT₃ di prima generazione [24]

tegia medica per la gestione della CINV, che rimane un problema rilevante associato alla patologia oncologica nonostante i progressi registrati negli ultimi due decenni. La letteratura pubblicata è infatti concorde nell'indicare come circa la metà dei pazienti sottoposti a chemioterapie MEC o HEC continui a sviluppare nausea e vomito nella settimana successiva al trattamento. Se da un lato tale risultato è condizionato da effettive carenze di mezzi efficaci adeguati a garantire il controllo nella totalità dei pazienti, dall'altro è pur vero che il problema della CINV in fase ritardata viene spesso sottovalutato e mal gestito. Tale evidenza è in stridente contrasto con i dati relativi all'impatto della CINV sulla qualità di vita, che indicano come tale effetto venga considerato e percepito dai pazienti quasi alla stregua della patologia trattata. Se si considera che una buona parte dei trattamenti chemioterapici viene praticata con scopi palliativi, orientati cioè a migliorare la qualità di vita, la sua prevalenza diviene ancora più preoccupante. In questo contesto, la disponibilità di un agente somministrato per la prevenzione della CINV una sola volta prima del trattamento chemioterapico, la cui efficacia si estende anche nel periodo successivo, può chiaramente contribuire a una semplificazione e un contestuale miglioramento della gestione di questi pazienti. Nel caso di terapie MEC l'unica somministrazione consente la copertura dell'intero periodo a rischio in una buona percentuale di pazienti.

Sul versante farmaco-economico le analisi fino ad ora pubblicate, essenzialmente analisi di minimizzazione dei costi sostenuti dall'ospedale e/o dal SSN, indicano che i vantaggi clinici legati all'efficacia e alla peculiare durata d'azione del palonosetron possono essere ottenuti senza

incrementi di costo o con un risparmio netto di risorse sanitarie.

È tuttavia da sottolineare la necessità di valutazioni basate su confronti diretti dei trattamenti utilizzati in accordo alle raccomandazioni, che al momento non sono però realizzabili per la carenza di dati clinici, e di un maggior approfondimento delle prospettive prioritarie del SSN e della società, oltre che dell'ospedale.

In considerazione della notevole incidenza della CINV sulla qualità di vita, per una valutazione economica più completa sarebbe inoltre di estremo interesse approfondire la costo utilità dei trattamenti, espressa in termini che tengano conto della prospettiva del paziente. Indicazioni utili potrebbero ad esempio essere fornite da uno studio specifico che indaghi la quantità di risorse finanziarie che i pazienti sarebbero disposti ad impiegare per eliminare i sintomi o attenuarne la portata (la cosiddetta *willingness to pay* - WTP). L'inserimento della WTP, così come di una misura della qualità di vita giudicata dai pazienti stessi, nelle valutazioni del rapporto costi/benefici delle terapie antiemetiche porterebbe ad analisi economiche più complete.

Riteniamo che i risultati delle analisi economiche fino ad ora prodotte vadano comunque apprezzati e intesi come una reale possibilità di migliorare la qualità di vita del paziente sottoposto a chemioterapia mediante una somministrazione più semplice e, soprattutto, una riduzione della frequenza di nausea e vomito, senza appesantire il budget sanitario dedicato alla terapia dei malati oncologici.

DISCLOSURE

Il presente studio è stato supportato da Italfarmaco Spa.

BIBLIOGRAFIA

1. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyrer P, Clark-Snow R, Koeller JM et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-45
2. Stewart DJ. Nausea and vomiting in cancer patients. Boca Raton: ed. N.a.v.r.r.a.c. advances, 1991
3. Dando TM, Perry CM. Aprepitant: A review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004; 64:777-97
4. Gruppo di lavoro ETEO. Epidemiologia dei trattamenti dell'emesi in oncologia. *Giornale Italiano di Farmacologia Clinica* 2005; 19: 359-65
5. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment *J Clin Oncol* 2006; 24: 4472-8

6. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004; 100: 2261-8
7. Eisenberg PD, Rubenstein EB, Cohen L, De Moor C, Kim YJ, Grunberg SM. Perceptions and satisfaction of oncologists and oncology nurses of antiemetic therapy for CINV vs patients experiences after emetogenic chemotherapy in the US. Poster presentato al 39° congresso della ASCO, 2003 Chicago. Abstract 2974
8. De Moor C, Cohen L, Eisenberg PD, Grunberg SM, Kim YJ, Rubenstein EB. Oncologists' compliance with antiemetic guidelines and outcomes of patients receiving emetogenic chemotherapy. Poster presentato al 39° congresso della ASCO, 2003 Chicago. Abstract 2924
9. Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, Rasu R, Wolf JK, Bevers MW, et al. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2005; 13: 219-27
10. Osoba D, Zee B, Warr D, Latreille J, Kaizer L, Pater J. Effect of postchemotherapy nausea and vomiting on health-related quality of life. The Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Support Care Cancer* 1997; 5: 307-13
11. Martin CG, Rubenstein EB, Elting LS, Kim YJ, Osoba D. Measuring chemotherapy-induced nausea and emesis. *Cancer* 2003; 98: 645-55
12. EMEA. EPARs for authorised medicinal products for human use: Aloxi, H-C-563, Scientific discussion. Disponibile all'indirizzo web <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/aloxi/aloxi.htm> (ultima consultazione: 12/07/2007)
13. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14: 1570-7
14. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98: 2473-82
15. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17: 1441-9
16. Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, Berger K, Peschel C, Eichler HG, et al. The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Ann Oncol* 2004; 15: 526-36
17. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, Porrozzì S, Iannopolo M, Soru G, et al. The cost of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Italy. *Support Care Cancer* 2007; 15: 31-8
18. Stewart DJ, Dahrouge S, Coyle D, Evans WK. Costs of treating and preventing nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 344-51
19. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4472-8
20. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, Betti M, Sarti S, Soru G, et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer* 2007; 15: 179-85
21. Eandi M. Analisi costo-efficacia della duplice chemioterapia paclitaxel + carboplatino vs combinazioni alternative nel trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2006; 7: 97-117
22. Tarricone R, Girolami F. Economic evaluation of a new antiemetic drug - palonosetron versus ondansetron: assessment of the drug price ratio in five european countries. *Clin Drug Investig* 2005; 25: 597-608
23. Prontuario Farmaceutico Nazionale, Farmaci Classi A e H. Determinazione AIFA 9/02/2007, prezzi disponibili agl'indirizzi www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.84470.1172743348645.pdf?id=111.81951.1172658490314 e www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.84521.1172743415144.pdf?id=111.81900.1172658424870 (ultima consultazione: febbraio 2007)
24. Ravasio R, Lucioni C. Valutazione dei costi della profilassi di un episodio di nausea e vomito indotto da chemioterapia: palonosetron versus 5-HT₃ inibitori di prima generazione. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2006; 8: 1-10