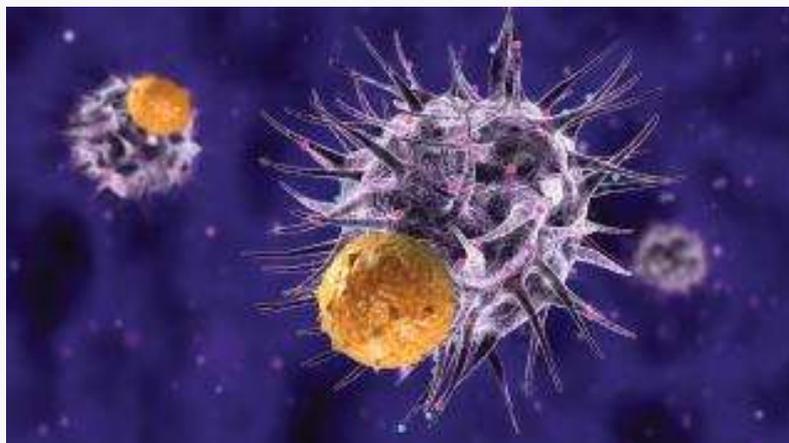


**"II CORSO SIFO UNDER 40.
AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE PER IL
FARMACISTA "**

IN MEMORIA DI STEFANO FEDERICI

Milano, 7 giugno – 18 ottobre 2017



I Nuovi Farmaci in Oncologia

Francesco Gregis

ASST PAPA GIOVANNI XXIII, Bergamo

GdL in Oncologia, SIFO Regione Lombardia

L'importanza dei Farmaci Antineoplastici nella Spesa Sanitaria Nazionale (3,4 mld/21,9 mld)

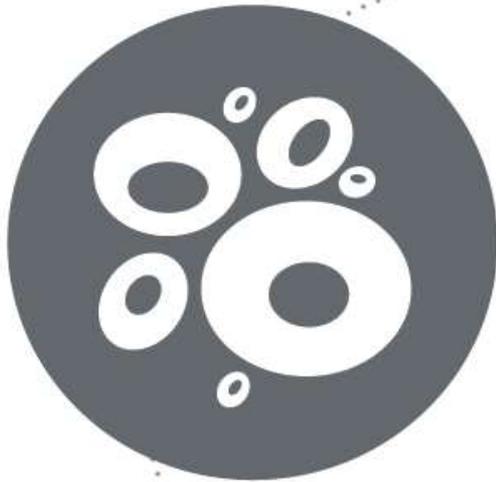


	Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa	Inc%	Cum%
1	Trastuzumab	L	H	157.603.950	6,8%	6,8%
2	Bevacizumab	L	H	135.944.782	5,9%	12,6%
3	Rituximab	L	H	110.760.116	4,8%	17,4%
4	Bortezomib	L	H	46.573.790	2,0%	19,4%
5	Pertuzumab	L	H	44.139.111	1,9%	21,3%
6	Ecuzumab	L	H	43.747.475	1,9%	23,2%
7	Pemetrexed Disodico	L	H	42.301.740	1,8%	25,0%
8	Infliximab	L	H	41.017.351	1,8%	26,8%
9	Natalizumab	L	H	33.939.847	1,5%	28,2%
10	Trastuzumab Emtansine	L	H	32.896.672	1,4%	29,6%
11	Caspofungin	J	H	32.618.790	1,4%	31,1%
12	Ranibizumab	S	H	32.031.704	1,4%	32,4%
13	Azacidina	L	H	30.570.278	1,3%	33,7%
14	Sodio Cloruro	B	C/H	29.220.719	1,3%	35,0%
15	Aflibercept	S	C/H	27.585.822	1,2%	36,2%
16	Immunoglobulina Umana Uso Endovenoso	J	C/H	26.650.186	1,1%	37,3%
17	Nivolumab	L	H	26.232.311	1,1%	38,5%
18	Cetuximab	L	H	23.617.580	1,0%	39,5%
19	Alglucosidasi Acida Umana Ricombinante	A	H	23.051.445	1,0%	40,5%
20	Enoxaparina Sodica	B	A/H	21.574.021	0,9%	41,4%
21	Amfotericina B	J	C/H	18.748.698	0,8%	42,2%
22	Linezolid	J	A/C/H	18.619.785	0,8%	43,0%
23	Tigeciclina	J	H	16.764.474	0,7%	43,7%
24	Doxorubicina Cloridrato	L	H	16.648.204	0,7%	44,5%
25	Albumina Umana Soluzione	B	A/C/H	16.599.931	0,7%	45,2%
26	Immunoglobulina Umana Normale	L	H	16.145.979	0,7%	45,9%
27	Panitumumab	L	H	15.760.566	0,7%	46,5%
28	Paclitaxel	L	H	15.170.851	0,7%	47,2%
29	Iplimumab	L	H	14.421.158	0,6%	47,8%
30	Sugammadex	V	H	14.005.355	0,6%	48,4%
	Totale Italia			2.323.610.259	100,0%	

Nota: i dati del flusso regionale (DM 4 febbraio 2009) sono relativi alla spesa per medicinali con AIC nel periodo gen-set. 201, consolidati al 05/01/2017.

I liv. ATC/Sottogruppi	Spesa SSN pro capite	Inc. %	Δ% 16/15	DDD/1000 ab die	Inc. %	Δ% 16/15
L-Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	53,47		8,97	8,57		3,10
Anticorpi monoclonali	12,50	23,38	9,72	0,92	10,73	18,80
Inibitori della proteina chinasi	9,10	17,02	18,58	0,31	3,60	11,78
Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	8,09	15,14	-1,18	1,04	12,11	5,09
Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva	5,55	10,39	18,52	0,76	8,89	11,24
Altre sostanze ad azione immunosoppressiva	3,12	5,84	26,65	0,12	1,44	13,21
Interferoni	2,26	4,22	-14,84	0,64	7,42	-16,74
Altri antineoplastici	1,70	3,17	9,06	0,19	2,21	-0,55
Inibitori dell'interleuchina	1,54	2,89	25,09	0,19	2,20	31,06
Altri antagonisti ormonali e agenti correlati	1,39	2,60	11,16	0,11	1,29	11,98
Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	1,36	2,54	-0,68	0,97	11,30	2,10
Altre citochine e immunomodulatori	1,00	1,87	5,75	0,11	1,27	-6,61
Analoghi della pirimidina	0,90	1,68	12,18	0,44	5,11	1,96
Analoghi dell'acido folico	0,89	1,67	-2,43	0,09	1,06	-9,07
Fattori di stimolazione delle colonie	0,80	1,50	-12,75	0,09	1,06	-9,30
Inibitori della calcineurina	0,57	1,06	-0,46	0,34	3,94	3,41
Taxani	0,39	0,74	11,23	0,19	2,16	2,20
Antracicline e sostanze correlate	0,37	0,69	-0,94	0,11	1,33	-1,70
Antiandrogeni	0,36	0,68	59,99	0,76	8,88	-6,58
Antiestrogeni	0,35	0,66	10,03	0,24	2,84	12,80
Analoghi della mostarda azotata	0,33	0,62	6,62	0,07	0,81	24,48
Altri alcaloidi delle piante e prodotti naturali	0,23	0,43	-0,40	0,00	0,04	-0,54
Alcaloidi della vinca ed analoghi	0,18	0,33	13,95	0,05	0,55	0,88

Cancer



- Alecensa** ●
- Bortezomib Hospira
- Bortezomib SUN
- Cabometyx ●
- Darzalex** ●●●
- Empliciti** ●
- Ibrance**
- Kisplyx ●
- Lartruvo** ●●●
- Ledaga ●
- Lonsurf**
- Ninlaro** ●●
- Onivyde ●
- Pemetrexed Fresenius Kabi
- SomaKit-TOC ●
- Truxima (biosimilar)
- Venclyxto** ●●

(Alectinib)

(Daratumumab)

(Elotuzumab)

(Palbociclib)

(Olaratumumab)

(Trifluridina + Tipiracil Cloridrato)

(Ixazomib)

(Venetoclax)

- Orphan medicine
- Accelerated assessment
- Conditional marketing authorisation
- Approval under exceptional circumstances

The medicines that contain a new active substance are highlighted in blue



Human medicines highlights 2016

81 New active substances | **27** New active substances | **2** Orphan medicines | **16** Orphan medicines

Medicines recommended for approval in 2016

Early access to medicines that address specific public health needs

Accelerated assessments

Seven medicines received a recommendation for marketing authorisation following an accelerated assessment. This mechanism is reserved for medicines that have the potential to address unmet medical needs. It allows for faster assessment of eligible medicines by EMA's scientific committees (within up to 150 days rather than up to 210 days).



Cancer

Darzalex

for patients with multiple myeloma

Kisplyx (Lenvatinib)

for patients with advanced renal cell carcinoma

Cabometyx (Cabozantinib)

for patients with advanced renal cell carcinoma

Empliciti

for patients with multiple myeloma

Lartruvo

for patients with soft tissue sarcoma



Haematology/ Haemostaseology

Coagadex

for patients with factor X deficiency



Infections

Epclusa

for patients with chronic hepatitis C virus infection

Conditional marketing authorisations

Eight medicines received a recommendation for a conditional marketing authorisation, one of the possibilities in the EU to give patients early access to new medicines. This tool allows for the early approval of a medicine on the basis of less complete clinical data than normally required if the medicine addresses an urgent unmet medical need. These medicines are subject to specific post-authorisation obligations for medicines developers that aim to obtain complete data on the medicine.



Cancer

Alecensa

for patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer

Darzalex

for patients with multiple myeloma

Ninlaro

for patients with multiple myeloma

Lartruvo

for patients with soft tissue sarcoma

Venclyxto

for patients with chronic lymphocytic leukaemia



Vaccine

Pandemic influenza vaccine H5N1 MedImmune

to protect children (12 months to 18 years) against influenza during a flu pandemic



Haematology/ Haemostaseology

Zalmoxis

an advanced therapy medicine for patients receiving a haploidentical haematopoietic stem cell transplant (HSCT)



Hepatology

Ocaliva

for patients with primary biliary cholangitis

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE. MEDICINES. PEOPLE.

Human medicines highlights 2016

81 New active substances | 27 New active substances | 2 Orphan drugs | 16 Orphan drugs

Medicines recommended for approval in 2016

AIFA. Criteri per la Classificazione dei Farmaci Innovativi e dei Farmaci Oncologici Innovativi

Il modello proposto prevede un approccio multidimensionale, che tenga conto di tre elementi fondamentali:

- 1. Il bisogno terapeutico;**
- 2. Il valore terapeutico aggiunto;**
- 3. La qualità delle prove, ovvero la robustezza degli studi clinici: metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)**

AIFA. Possibili Esiti della Valutazione

- **Riconoscimento dell'innovatività**, a cui saranno associati l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi, oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici, i benefici economici previsti dall'articolo 1, comma 403, Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di bilancio 2017) e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (Capo III, articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189);
- **Riconoscimento dell'innovatività condizionata (o potenziale)**, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente (Capo III, articolo 10, comma 2, Legge 8 novembre 2012, n. 189);
- **Mancato riconoscimento dell'innovatività.**

AIFA. Lista dei Farmaci Oncologici Innovativi

Dati aggiornati al: 21/12/2016

Elenco in base all'Art.1 comma 1

Atc4 livello	Farmaco	Principio attivo	Classe	Innovazione Terapeutica	Data parere CTS	Data G.U. (data efficacia)	Data scadenza requisito
L01XC	ADCETRIS	Brentuximab vedotin	H	Innovatività Potenziale	02/12/2013	08/07/2014	07/07/2017
L01XC	PERJETA	Pertuzumab	H	Innovatività Importante	02/12/2013	08/07/2014	07/07/2017
L04AX	REVLIMID	Lenalidomide	H	Innovatività Potenziale	13/02/2014	30/09/2014	29/09/2017
J05AX	TIVICAY	Dolutegravir	H	Innovatività Potenziale	10/03/2014	02/11/2014	01/11/2017
J04AK	SIRTURO	Bedaquiline	H	Innovatività Potenziale	11/03/2014	01/10/2014	30/09/2017
L01XC	KADCYLA	Trastuzumab emtansine	H	Innovatività Potenziale	07/04/2014	11/10/2014	10/10/2017
L01CD	ABRAXANE	Nab paclitaxel	H	Innovatività Importante	07/04/2014	21/02/2015	20/02/2018
V10XX	XOFIGO	Radio ra 223 cloruro	H	Innovatività Potenziale	13/05/2014	11/06/2015	10/06/2018

Atc4 livello	Farmaco	Principio attivo	Classe	Innovazione Terapeutica	Data parere CTS	Data G.U. (data efficacia)	Data scadenza requisito
J05AX	SOVALDI	Sofosbuvir	A	Innovatività Importante	15/05/2014	20/12/2014	19/12/2017
L01XE	XALKORI	Crizotinib	H	Innovatività Potenziale	09/06/2014	11/04/2015	10/04/2018
J05AE	OLYSIO	Simeprevir	A	Innovatività Potenziale	10/11/2014	24/02/2015	23/02/2018
J05AX	VIEKIRAX	Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir	A	Innovatività Importante	21/01/2015	24/05/2015	23/05/2018
J05AX	EXVIERA	Dasabuvir	A	Innovatività Importante	21/01/2015	24/05/2015	23/05/2018
J05AX	DAKLINZA	Daclatasvir	A	Innovatività	16/02/2015	05/05/2015	04/05/2018
R07AX	KALYDECO	Ivacaftor	A	Innovatività	16/02/2015	05/05/2015	04/05/2018
J05AX	HARVONI	Ledipasvir + sofosbuvir	A	Innovatività	24/03/2015	14/05/2015	13/05/2018
L01XX	ZYDELIG	Idelalisib	H	Innovatività	18/02/2015	11/09/2015	10/09/2018
L04AX	IMNOVID	Pomalidomide	H	Innovatività	18/02/2015	20/08/2015	19/08/2018
L01XE	IMBRUVICA	Ibrutinib	H	Innovatività	13/07/2015	05/01/2016	04/01/2019
L01XC	OPDIVO	Nivolumab	H	Innovatività	14/09/2015	25/03/2016	24/03/2019
L01XC	KEYTRUDA	Pembrolizumab	H	Innovatività	13/10/2015	11/05/2016	10/05/2019
N.A.	STRIMVELIS	Cellule autologhe CD34+	H	Innovatività	04/05/2016	16/08/2016	15/08/2019

Chemotherapeutic Agents Useful in Neoplastic Disease

Class/Type of agent	Nonproprietary names (other names)	Disease*
<i>Alkylating agents</i>		
Nitrogen mustards	Mechlorethamine Cyclophosphamide Ifosfamide	Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma Acute and chronic lymphocytic leukemia; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma; multiple myeloma; neuroblastoma; breast, ovary, lung cancer; Wilms' tumor; cervix, testis cancer; soft-tissue sarcoma
	Melphalan (L-sarcosin) Chlorambucil	Multiple myeloma; breast, ovarian cancer Chronic lymphocytic leukemia; primary macroglobulinemia; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma
Ethyleneimines and methylmelamines	Altretamine Thiotepa	Ovarian cancer Bladder, breast, ovarian cancer
	Methylhydrazine derivative	Hodgkin's disease
Alkyl sulfonate	Busulfan	Chronic myelogenous leukemia
Nitrosoureas	Carmustine (BCNU)	Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma; primary brain tumor; melanoma
Triazenes	Streptozocin (streptozotocin) Dacarbazine (DTIC; dimethyltriazenoimida- zole carboxamide), temozolomide	Malignant pancreatic insulinoma; malignant carcinoid Malignant melanoma; Hodgkin's disease; soft-tissue sarcomas; glioma; melanoma
	Platinum coordination complexes	Cisplatin, carboplatin, oxaliplatin
<i>Antimetabolites</i>		
Folic acid analogs	Methotrexate (amethopterin)	Acute lymphocytic leukemia; choriocarcinoma; breast, head, neck, and lung cancer; osteogenic sarcoma; bladder cancer
Pyrimidine analogs	Pemetrexed Fluorouracil (5-fluorouracil, 5-FU), capecitabine	Mesothelioma, lung cancer Breast, colon, esophageal, stomach, pancreas, head and neck; premalignant skin lesion (topical)
	Cytarabine (cytosine arabinoside)	Acute myelogenous and acute lymphocytic leukemia; non-Hodgkin's lymphoma
Purine analogs and related inhibitors	Gemcitabine Mercaptopurine (6-mercaptopurine, 6-MP)	Pancreatic, ovarian, lung cancer Acute lymphocytic and myelogenous leukemia
	Pentostatin (2'-deoxycoformycin), cladribine, fludarabine	Hairy cell leukemia; chronic lymphocytic leukemia; small cell non-Hodgkin's lymphoma

Natural and semi-synthetic products

Vinca alkaloids	Vinblastine, vinorelbine	Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma; breast, lung, and testis cancer	
	Vincristine	Acute lymphocytic leukemia; neuroblastoma; Wilms' tumor; rhabdomyosarcoma; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma	
Taxanes	Paclitaxel, docetaxel	Ovarian, breast, lung, bladder, head and neck cancer	
Epipodophyllotoxins	Etoposide	Testis, small-cell lung, and other lung cancer; breast cancer; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphomas; acute myelogenous leukemia; Kaposi's sarcoma	
	Teniposide	Same as etoposide; acute lymphoblastic leukemia in children	
Camptothecins	Topotecan, irinotecan	Ovarian cancer; small-cell lung cancer; colon and lung cancer	
Antibiotics	Dactinomycin (actinomycin D)	Choriocarcinoma; Wilms' tumor; rhabdomyosarcoma; testis; Kaposi's sarcoma	
	Daunorubicin (daunomycin, rubidomycin)	Acute myelogenous and acute lymphocytic leukemia	
	Doxorubicin	Soft-tissue, osteogenic, and other sarcoma; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma; acute leukemia; breast, genitourinary, thyroid, lung, stomach cancer; neuroblastoma and other childhood sarcomas	
Anthracenedione	Mitoxantrone	Acute myelogenous leukemia; breast and prostate cancer	
	Bleomycin	Testis, and cervical cancer; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma	
Enzyme	Mitomycin (mitomycin C)	Stomach, anal, and lung cancer	
	L-Asparaginase	Acute lymphocytic leukemia	
<i>Miscellaneous agents</i>			
Substituted urea	Hydroxyurea	Chronic myelogenous leukemia; polycythemia vera; essential thrombocytosis	
Differentiating agents	Tretinoin, arsenic trioxide	Acute promyelocytic leukemia	
	Protein tyrosine kinase inhibitors	Imatinib	Chronic myelocytic leukemia; GI stromal tumors; hypereosinophilia syndrome
		Gefitinib, erlotinib	Non-small-cell lung cancer
Proteasome inhibitor	Sunitinib	GI stromal tumors, advanced renal cell carcinoma	
	Bortezomib	Multiple myeloma	

Table 51-1

Chemotherapeutic Agents Useful in Neoplastic Disease (Continued)

Class/Type of agent	Nonproprietary names (other names)	Disease*
Biological response modifiers	Interferon-alfa, interleukin 2	Hairy cell leukemia; Kaposi's sarcoma; melanoma; carcinoid; renal cell; ovary; bladder; non-Hodgkin's lymphoma; mycosis fungoides; multiple myeloma; chronic myelogenous leukemia; malignant melanoma
Antibodies**		
<i>Hormones and antagonists</i>		
Adrenocortical suppressants	Mitotane (<i>o,p'</i> -DDD) Aminoglutethimide	Adrenal cortex cancer Breast cancer
Adrenocorticosteroids	Prednisone, others ^{†*}	Acute and chronic lymphocytic leukemia; non-Hodgkin's lymphoma; Hodgkin's disease; breast cancer
Progestins	Hydroxyprogesterone caproate, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate	Endometrial, breast cancer
Estrogens	Diethylstilbestrol, ethinyl estradiol [†]	Breast, prostate cancer
Anti-estrogens	Tamoxifen, toremifene	Breast cancer
Aromatase inhibitors	Anastrozole, letrozole, exemestane	Breast cancer
Androgens	Testosterone propionate, fluoxymesterone, others ^{††}	Breast cancer
Anti-androgen	Flutamide, bicalutamide	Prostate cancer
GnRH analog	Leuprolide	Prostate cancer

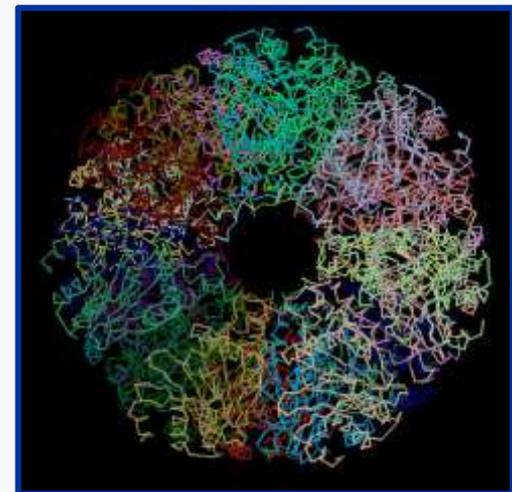
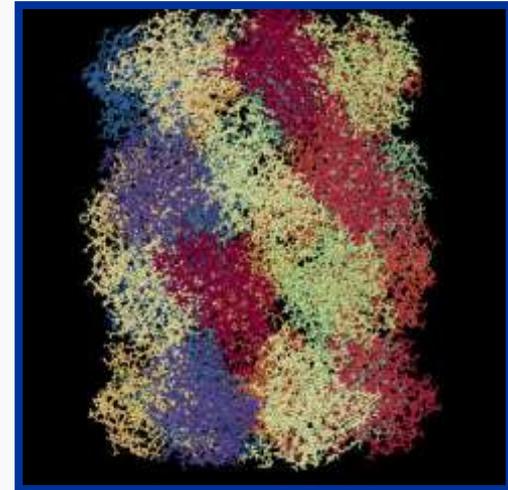
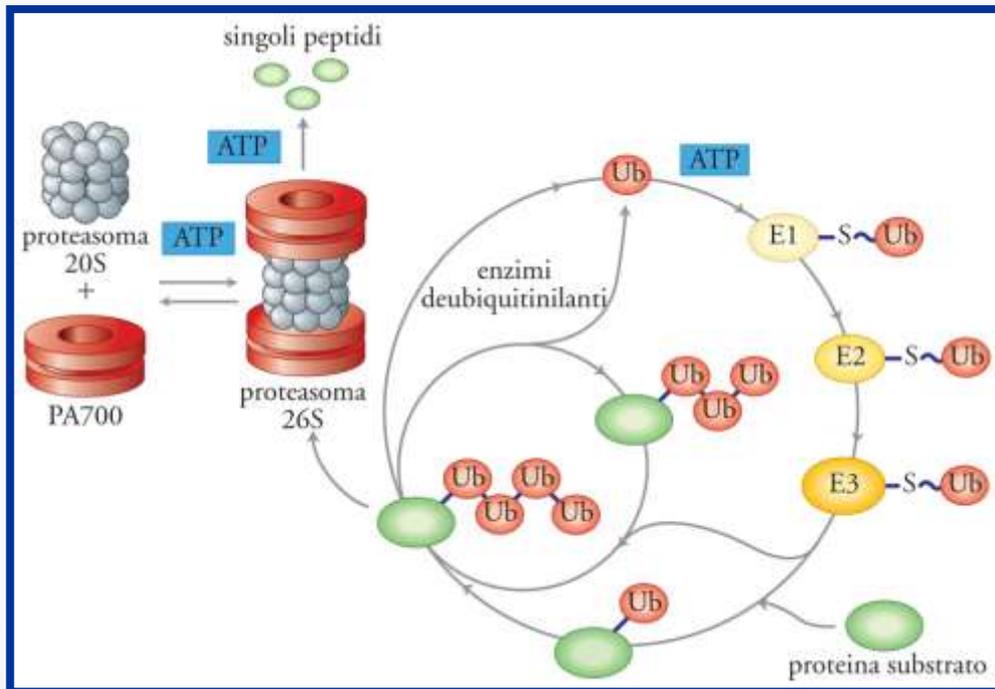
Table 51-4

Dose and Toxicity of Monoclonal Antibody-Based Drugs

Drug	Mechanism	Dose and Schedule	Major Toxicity
Rituximab	ADCC; CDC; apoptosis	375 mg/m ² IV infusion weekly for 4 weeks	Infusion-related toxicity with fever, rash, and dyspnea; B-cell depletion; late-onset neutropenia
Alemtuzumab	ADCC; CDC; apoptosis	Escalation 3, 10, 30 mg/m ² IV 3 times per week followed by 30 mg/m ² 3 times per week for 4 to 12 weeks	Infusion-related toxicity, T-cell depletion with increased infection; hematopoietic suppression; pancytopenia
Trastuzumab	ADCC; apoptosis; inhibition of HER2 signaling with G ₁ arrest	Loading dose of 4 mg/kg infusion followed by 2 mg/kg weekly	Cardiomyopathy; infusion-related toxicity
Cetuximab	Inhibition of EGFR signaling; apoptosis; ADCC	Loading dose of 400 mg/kg infusion followed by 250 mg/kg weekly	Infusion-related toxicity; skin rash in 75%
Bevacizumab	Inhibition of angiogenesis/neovascularization	5 mg/kg IV every 14 days until disease progression	Hypertension; pulmonary hemorrhage; gastrointestinal perforation; proteinuria; congestive heart failure
Denileukin diftitox	Targeted diphtheria toxin with inhibition of protein synthesis	9–18 µg/kg per day IV for the first 5 days every 3 weeks	Fever; arthralgia; asthenia; hypotension
Gemtuzumab ozogamicin	Double DNA strand breaks and apoptosis	2 doses of 9 mg/m ² IV separated by 14 days	Infusion-related toxicity; hematopoietic suppression; mucosal hepatic (VOD); and skin toxicity
⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan	Targeted radiotherapy	0.4 mCi/kg IV	Hematologic toxicity; myelodysplasia
¹³¹ I-tositumomab	Targeted radiotherapy	Patient-specific dosimetry	Hematologic toxicity; myelodysplasia

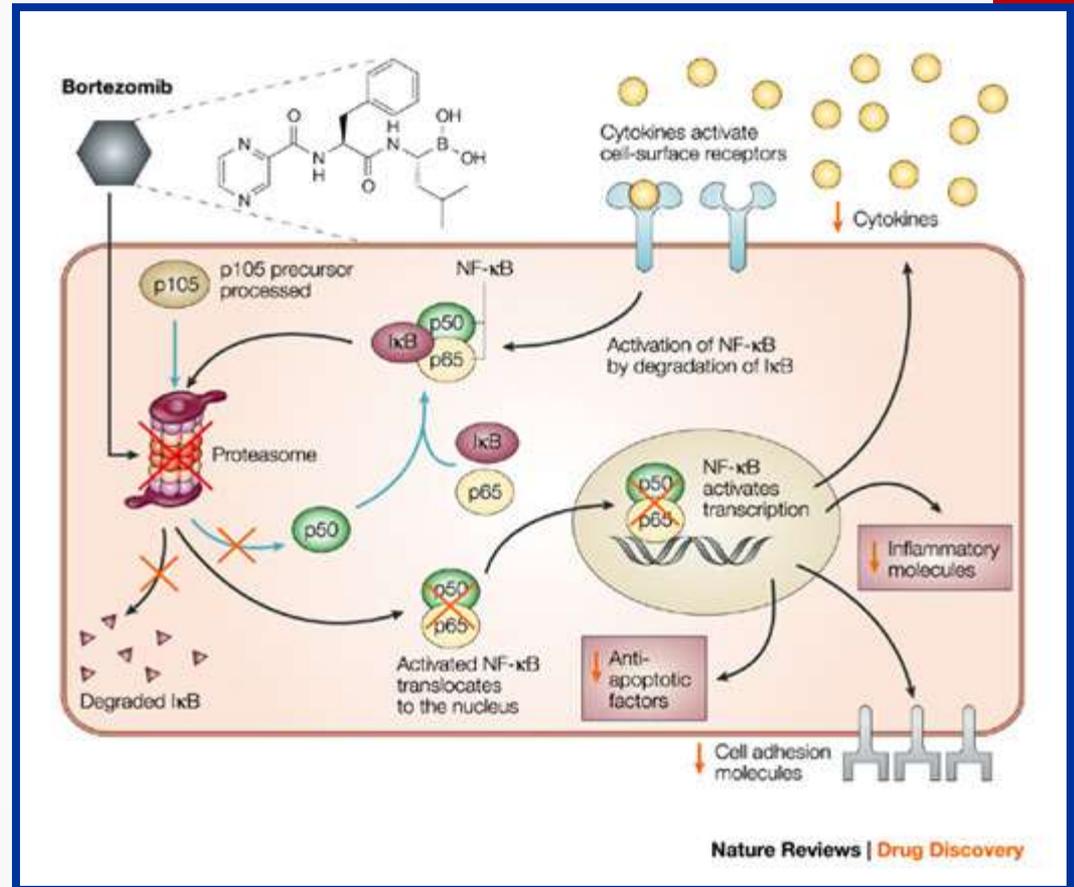
ABBREVIATIONS: ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity; CDC, complement-dependent cytotoxicity; EGFR, epidermal growth factor receptor; VOD, veno-occlusive disease.

INIBITORI DEL PROTEASOMA

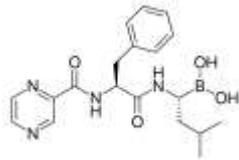


BORTEZOMIB

- Inibitore dell'attività chimotripsino-simile del proteasoma 26S
- Alterazione delle proteine regolatrici che controllano la progressione del ciclo cellulare e l'attivazione del fattore nucleare kB (NF-kB)



BORTEZOMIB



- **In monoterapia o in associazione con doxorubicina liposomiale pegilata o desametasone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo in progressione che abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.**
- **In associazione con melfalan e prednisone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo precedentemente non trattato non eleggibili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali ematopoietiche.**
- **In associazione con desametasone o con desametasone e talidomide è indicato per il trattamento di induzione di pazienti adulti con mieloma multiplo precedentemente non trattato eleggibili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali ematopoietiche.**
- **In associazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare precedentemente non trattato non candidabili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.**

Il Problema degli Sprechi durante l'Allestimento



Adjusting for Drug Wastage in Economic Evaluations of New Therapies for Hematologic Malignancies: A Systematic Review

Karen Lien, MD(C), Matthew C. Cheung, MD, SM, FRCPC, and Kelvin K.W. Chan, MD

An Anticancer Drug Unit for the whole provincial oncologic network of Piacenza: improving safety and savings

Patrizia Mordenti · Stefano Vecchia · Enrico Danonni · Alessandra Riva · Monica Mironi · Maria Rosa Cordani · Gabriele Cremona · Luigi Cavanna

Received: 11 December 2014 / Accepted: 15 December 2014 / Published online: 9 January 2015
© Springer Science+Business Media New York 2014

Il Problema degli Sprechi durante l'Allestimento: Le esperienze italiane

Confezionamento non ottimale dei farmaci oncologici: costi aggiuntivi

Peter Bach del Memorial Sloan Kettering Center di New York sul BMJ del 1 marzo¹ lancia un attacco contro il prezzo irragionevole dei farmaci oncologici di nuova generazione e fa riferimento agli sprechi prodotti quando si tratta di utilizzarne una frazione per la preparazione della dose destinata al singolo paziente in base

profitto sia a vantaggio della azienda farmaceutica che degli ospedali e dei clinici che acquistano direttamente i farmaci. Con un sistema chiamato "buy and bill" medici e ospedali acquistano i farmaci in singola dose e poi fatturano agli assicuratori e ai pazienti il costo totale. Il costo include un ricarico sul costo del singolo farmaco.

In Italia, con un sistema sanitario prevalentemente pubblico, le problematiche relative agli sprechi dei farmaci oncologici ad alto costo hanno una ricaduta diretta sui costi del Servizio Sanitario Nazionale in generale e dei singoli ospedali in particolare. Si è cercato in parte di affrontare il problema con la Raccomandazione Ministeriale n°14 del 2012², dove è prevista la centralizzazione delle preparazioni presso farmacie ospedaliere individuate, con una conseguente diminuzione degli scarti di produzione e la raccolta e analisi dei Controlli di Qualità per singola struttura in funzione degli specifici processi di allestimento attuati. Purtroppo, ancora oggi la diffusione delle Unità di Farmaci Antiblastici (UFA), che hanno un ruolo fondamentale nella razionalizzazione del sistema, garantendo organizzazione e risparmi, non sono ancora presenti in maniera uniforme sul territorio nazionale: come evidenziato nella VI edizione del Libro Bianco dell'Oncologia Italiana dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica³.

Un'altra modalità organizzativa con rilevanti possibili ricadute sulla razionalizzazione della spesa relativa ai farmaci oncologici ad alto costo attraverso una riduzione degli SP è quella del cosiddetto *drug day* che consente di concentrare nella stessa giornata i trattamenti relativi ad un determinato farmaco. Questa modalità organizzativa ha l'indubbio vantaggio di poter utilizzare i RP relativi ad un singolo paziente per l'allestimento della terapia di un altro paziente riducendo significativamente gli SP. Alcune esperienze italiane hanno confermato che questo modello organizzativo comporta rilevanti risparmi economici quando applicato ai farmaci oncologici ad alto costo⁴. Inoltre, le positive ricadute economiche di un modello basato su *drug days* orientati a specifici farmaci trovano

Drug waste minimization as an effective strategy of cost-containment in Oncology

Gianpiero Fasola^{1*}, Giuseppe Aprile¹, Luisa Marini², Alessandro Follador¹, Mauro Mansutti¹ and Manuela Miscoria^{1,3}

Abstract

Background: Sustainability of cancer care is a crucial issue for health care systems worldwide, even more during a time of economic recession. Low-cost measures are highly desirable to contain and reduce expenditures without impairing the quality of care. In this paper we aim to demonstrate the efficacy of drug waste minimization in reducing drug-related costs and its importance as a structural measure in health care management.

Methods: We first recorded intravenous cancer drugs prescription and amount of drug waste at the Oncology Department of Udine, Italy. Then we developed and applied a protocol for drug waste minimization based on per-pathology/per-drug scheduling of chemotherapy and pre-planned rounding of dosages.

Results: Before the protocol, drug wastage accounted for 8,3% of the Department annual drug expenditure. Over 70% of these costs were attributable to six drugs (cetuximab, docetaxel, gemcitabine, oxaliplatin, pemetrexed and trastuzumab) that we named "hot drugs". Since the protocol introduction, we observed a 45% reduction in the drug waste expenditure. This benefit was confirmed in the following years and drug waste minimization was able to limit the impact of new pricey drugs on the Department expenditures.

Conclusions: Facing current budgetary constraints, the application of a drug waste minimization model is effective in drug cost containment and may produce durable benefits.

Keywords: Cost-containment, Oncology, Drug waste

complicato. In ogni caso, come evidenzia l'editoriale di Bach, la stabilità dei farmaci a seguito di ricostituzione secondo la US Pharmacopeia⁵ è limitata a sole 6h. Negli USA dove l'assistenza è basata sulle assicurazioni, il residuo, che comunque si paga, genera un

Progetto “Costi Risparmiati UFA in Lombardia”

**Identificazione Farmaci Target: 10 farmaci ad alto costo
come riferimento:**

- **Azacitidina**
- **Bendamustina**
- **Bevacizumab**
- **Bortezomib**
- **Cetuximab**
- **Eribulina**
- **Ipilimumab**
- **Paclitaxel albumina**
- **Panitumumab**
- **Trastuzumab EV**

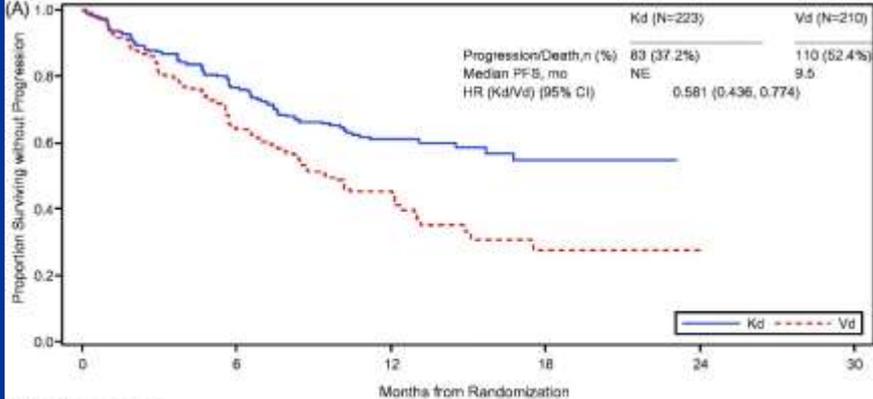
Periodo di riferimento: consumi anno 2015

Progetto “Costi Risparmiati UFA in Lombardia”

RISPARMIO ASST PAPA GIOVANNI XXIII (2015)	
FARMACO	COSTO RISPARMIATO (Euro)
Bendamustina	42000
Bevacizumab	372800
Bortezomib	392500
Eribulina	16400
Ipilimumab	67100
Paclitaxel Albumina	11500
Trastuzumab EV	185500
TOTALE RISPARMIATO	1.031.760

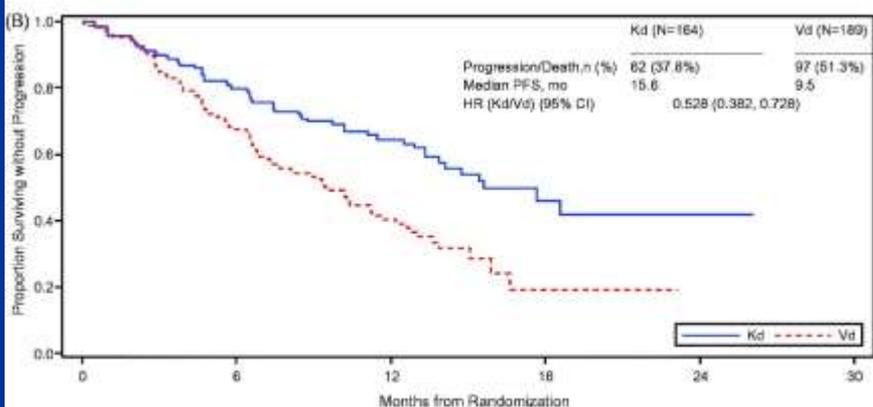
CARFILZOMIB

- **Carfilzomib è un tetrapeptide epossichetone inibitore del proteasoma che si lega selettivamente e irreversibilmente ai siti attivi contenenti treonina N-terminale del proteasoma 20S, la particella del nucleo proteolitico all'interno del proteasoma 26S e mostra un'attività minima o nessuna attività nei confronti delle altre classi di proteasi.**
- **In associazione o con lenalidomide e desametasone o con solo desametasone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia**



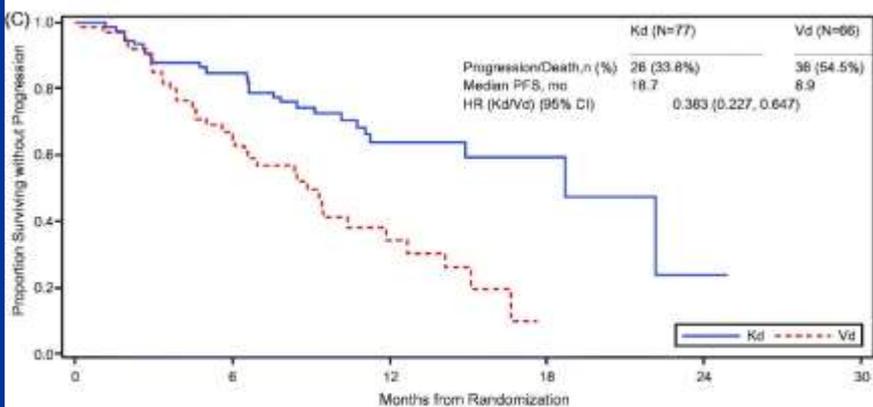
Number of Subjects at Risk:

Kd	223	154	87	22	0
Vd	210	118	36	9	1



Number of Subjects at Risk:

Kd	164	120	54	12	3
Vd	169	101	36	3	0



Number of Subjects at Risk:

Kd	77	57	23	7	1
Vd	66	33	9	0	0

Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup.

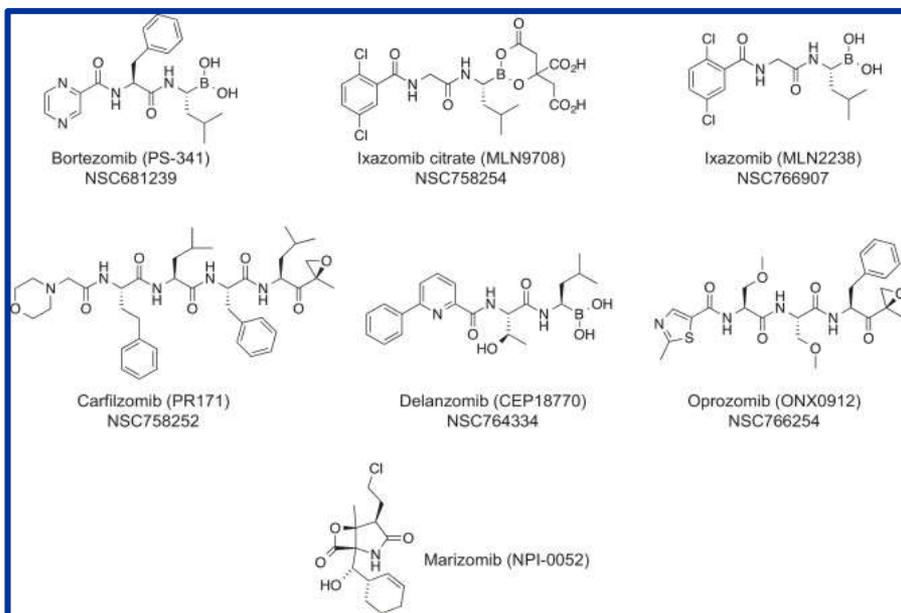
	Braccio Kd (N = 464)	Braccio Vd (N = 465)
Mesi di PFS mediana (IC 95%) ^a	18,7 (15,6 - NS)	9,4 (8,4 - 10,4)
HR (IC 95%); valore di p ad una coda ^b	0,533 (0,44 - 0,65); < 0,0001	
ORR n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ VGPR ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
IC 95% di ORR	72,8 - 80,7	58,0 - 67,0
Valore di p ad una coda ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis più desametasone; Vd = bortezomib e desametasone; IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile; HR = Hazard Ratio; ORR = tasso di risposta globale; CR = risposta completa; VGPR = risposta parziale molto buona

- ^a Questi endpoint sono stati determinati da un Comitato di Revisione Indipendente
- ^b Statisticamente significativo
- ^c La risposta globale è definita come il raggiungimento della migliore risposta globale di PR, VGPR, CR o sCR
- ^d Statisticamente significativo, valore di p ad una coda = 0,0005
- ^e Statisticamente significativo, valore di p ad una coda = 0,0001

l'OS mediana è risultata di 47,6 mesi nel braccio trattato con carfilzomib contro 40 mesi nel braccio trattato con bortezomib (HR 0,79; IC al 95% 0,65-0,96)

INIBITORI DEL PROTEASOMA



4

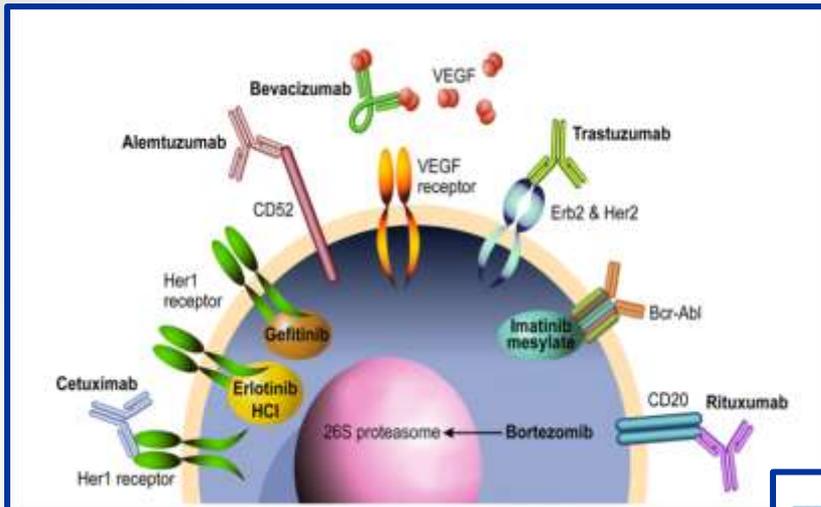
B.A. Teicher, J.E. Tomaszewski / *Biochemical Pharmacology* 96 (2015) 1–9

Table 1

Characteristics of proteasome inhibitors including chemical class, potency in inhibiting proteasome protease activities, and clinical circulating half-life and major route of administration.

	Active moiety	Binding	CT-L IC50 (nM)	C-L IC50 (nM)	T-L IC50 (nM)	Circulating half-life (min)	Route	Refs.
Bortezomib (PS-341)	Boronate	Reversible	7.9 ± 0.5	53 ± 10	590 ± 67	110	Intravenous	[59]
Carfilzomib (PR-171)	Epoxyketone	Irreversible	<5	2400	3600	<30	Intravenous	[60]
Marizomib (NPI-0052)	β-Lactone	Irreversible	3.5 ± 0.3	430 ± 34	28 ± 2	10–15	Intravenous	[61]
Ixazomib (MLN9708)	Boronate	Reversible	3.4	31	3500	18	Oral	[59,61]
Oprozomib (ONX0912)	Epoxyketone	Irreversible	36–82	ND	ND	30–90	Oral	[63,64]
Delanzomib (CEP-18770)	Boronate	Reversible	3.8	ND	ND	ND	Oral	[51]

TARGETED THERAPY



Farmaco	Nome Commerciale	Molecola Bersaglio	Tipo di tumore
Anticorpi			
Cetuximab	Erbix®	EGFR	Colon, Testa & Collo
Trastuzumab	Herceptin®	ERBB2	Mammella
Bevacizumab	Avastin®	VEGF	Colon, Polmone
Rituximab	Rituxan®, Mabthera®	CD20	Linfoma a cellule B
Gemtuzumab	Mylotarg®	CD33	Leucemia Mieloide Acuta
Alemtuzumab	Mabcampath®	CD52	Leucemia Linfatica Cronica
Inibitori			
Imatinib mesylate	Glivec®	BCR-ABL, KIT, PDGFR	Leucemia Mieloide Cronica, GIST
Gefitinib	Iressa®	EGFR	Polmone
Erlotinib	Tarceva®	EGFR	Polmone
Sunitinib	Sutent®	VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3	Renale, GIST
Sorafenib	Nexavar®	B-Raf, VEGFR2, EGFR, PDGFR	Renale
Bortezomib	Velcade®	Proteasoma	Mieloma Multiplo

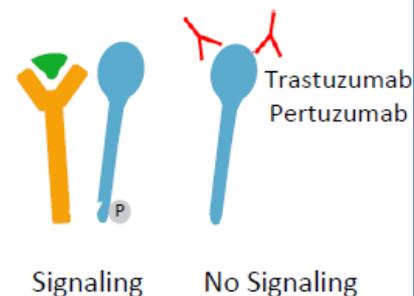
DOPPIO BLOCCO DEL RECETTORE HER-2

Dual HER2 blockade+ chemo > single HER2 blockade+ chemo

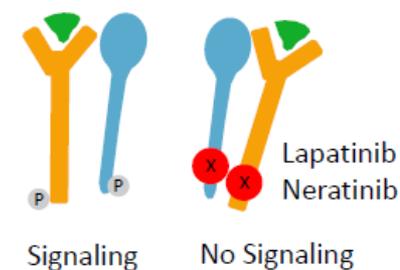
	Trastuzumab	Pertuzumab	Lapatinib
Agent	Antibody: binds to extracellular subdomain IV of HER2	Antibody: binds to extracellular subdomain II of HER2	Small molecule inhibitor: dual TKI of EGFR and HER2
MOA	<ul style="list-style-type: none"> Blocks HER2 cleavage Induces ADCC Inhibits ligand-independent, HER2-mediated signaling 	<ul style="list-style-type: none"> Prevents dimerization with other ligand-activated HER receptors Stimulates ADCC 	<ul style="list-style-type: none"> Blocks ligand-induced heterodimer signaling Prevents signaling via truncated version of the HER2 receptor Leads to accumulation of HER2 at the cell surface to enhance H-ADCC

- Complementary MOA of H with either P or L provides a more comprehensive blockade of HER2 signaling
 - Resulted in greater antitumor activity than single agents in HER2-positive tumor models

Anti-HER2 Antibodies



Tyrosine Kinase Inhibitors

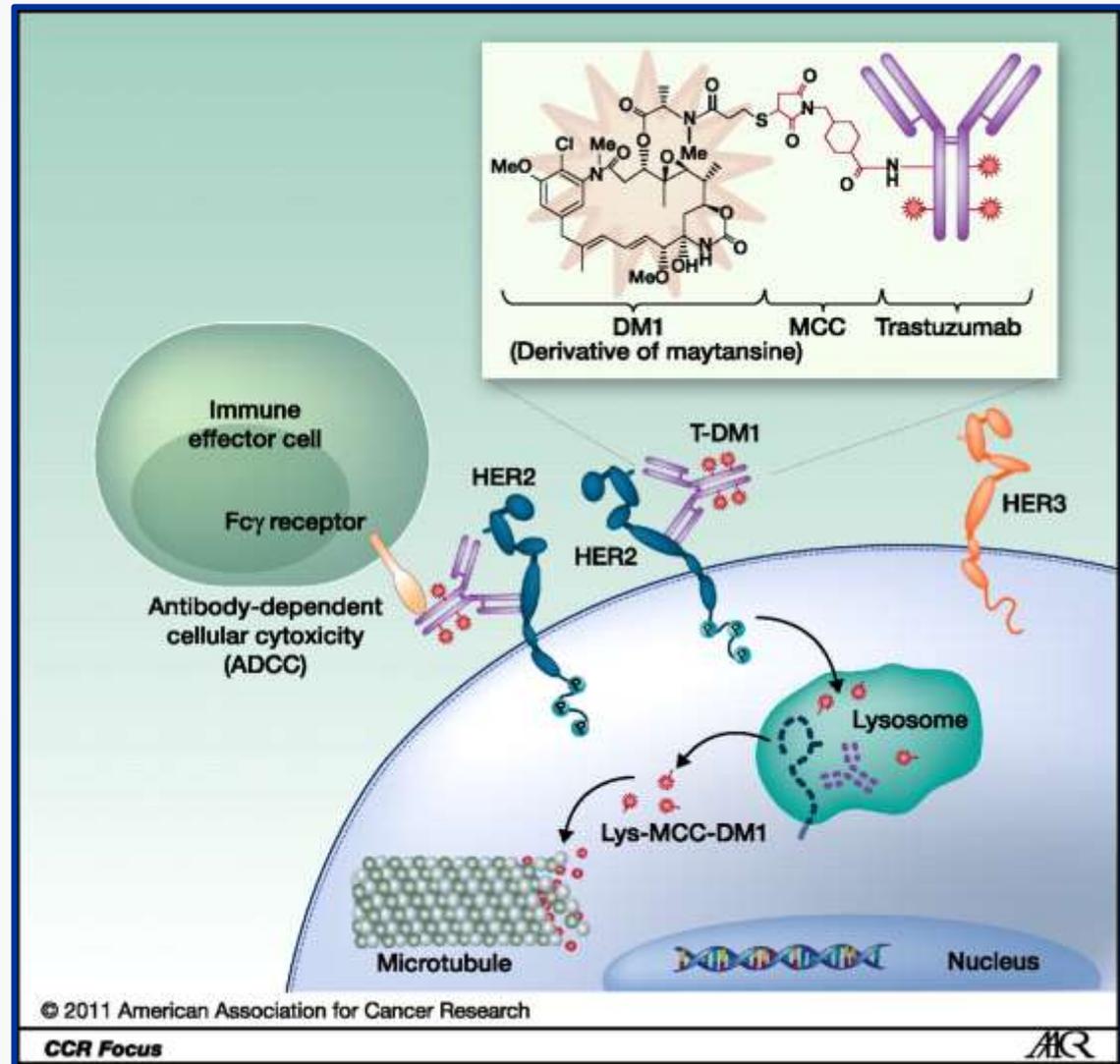


STUDI NELLA TERAPIA ADIUVANTE DEL TUMORE DELLA MAMMELLA

- **Durata più lunga di trastuzumab (HERA: 2 anni): NO benefici**
- **Aggiunta di Bevacizumab a Trastuzumab: NO benefici**
- **Doppio Blocco HER-2:**
 - ✓ **LAPATINIB + TRASTUZUMAB (ALLTO): NO benefici**
 - ✓ **PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB (APHINITY): benefici**
 - ✓ **NERATINIB dopo TRASTUZUMAB (EXTENET): benefici**
- **T-DM1 dopo CT neoadj + TRASTUZUMAB: in corso**

TRASTUZUMAB EMTANSINE

Anticorpo-farmaco
coniugato che
contiene
trastuzumab, legato
in modo covalente a
DM1, un inibitore dei
microtubuli,
attraverso il linker
tioetere stabile MCC
(4-[N-
maleimidometil]
cicloesano-1-
carbossilato).

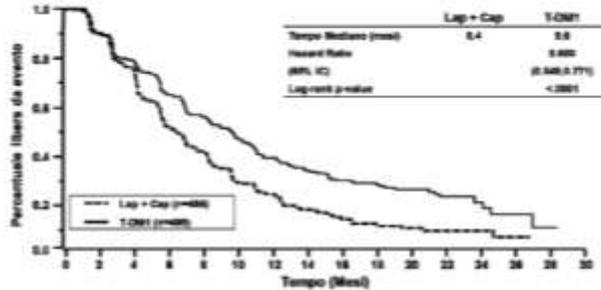


STUDIO EMILIA (BO21977)

Tabella 8 Sintesi dei risultati di efficacia dello studio TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Capecitabina n = 496	Trastuzumab emtansine n = 495
Endpoint primari		
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dall'IRC		
Numero (%) di pazienti con un evento	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Durata mediana della PFS (mesi)	6,4	9,6
Hazard ratio (stratificato*)	0,650	
IC al 95% per l'hazard ratio	(0,549; 0,771)	
Valore p (log-rank test, stratificato*)	< 0,0001	
Sopravvivenza globale (OS)**		
Numero (%) di pazienti deceduti	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Durata mediana della sopravvivenza (mesi)	25,1	30,9
Hazard ratio (stratificato*)	0,682	
IC al 95% per l'hazard ratio	(0,548; 0,849)	
Valore p (log-rank test*)	0,0006	
Endpoint secondari principali		
PFS valutata dallo sperimentatore		
Numero (%) di pazienti con un evento	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Durata mediana della PFS (mesi)	5,8	9,4
Hazard ratio (IC al 95%)	0,658 (0,560; 0,774)	
Valore p (log-rank test*)	< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva (ORR)		
Pazienti con una malattia misurabile	389	397
Numero di pazienti con OR (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Differenza (IC al 95%)	12,7% (6,0; 19,4)	
Valore p (test del chi quadrato di Mantel-Haenszel*)	0,0002	
Durata della risposta obiettiva (mesi)		
Numero di pazienti con OR	120	173
IC al 95% mediano	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

Figura 1 Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione valutata dall'IRC

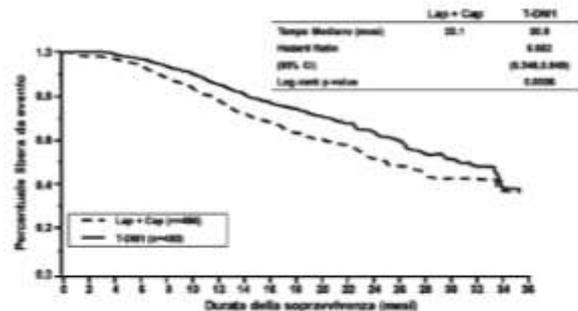


Numero a rischio:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Lap + Cap (n=496)	496	484	468	450	428	405	378	350	320	288	255	222	188	155	122	88
TDM (n=495)	495	478	462	445	428	410	392	375	358	340	322	305	288	270	252	235

TDM: trastuzumab emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina; IRC: comitato di revisione indipendente.
 * Hazard Ratio è stratificato sulla base di 3 strati. Con stratificazioni IC: comitato di revisione indipendente.

Figura 2 Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale



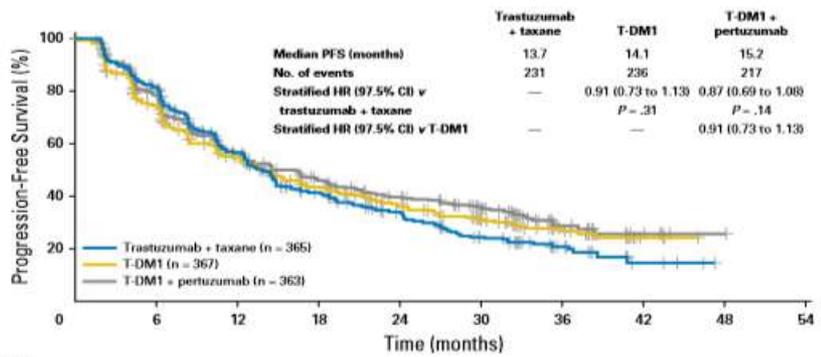
Numero a rischio:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	
Lap + Cap (n=496)	496	471	453	435	417	399	381	363	345	327	309	291	273	255	237	219	201	183	165	147
TDM (n=495)	495	485	474	463	452	441	430	419	408	397	386	375	364	353	342	331	320	309	298	287

TDM: trastuzumab emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina.
 * Hazard Ratio è stratificato sulla base di 3 strati. Con stratificazioni IC: comitato di revisione indipendente.

OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione; ORR: tasso di risposta obiettiva; OR: risposta obiettiva; IRC: comitato di revisione indipendente; HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza
 * Stratificazione per: regione geografica (Stati Uniti, Europa occidentale, altro), numero di precedenti regimi chemioterapici per la malattia localmente avanzata o metastatica (0-1 vs. > 1) e malattia viscerale vs. non viscerale.
 ** L'analisi *ad interim* della OS è stata condotta dopo aver osservato 331 eventi. Poiché in questa analisi è stato superato il limite di efficacia, questa è da ritenersi l'analisi definitiva.

A



No. at risk:		6	12	18	24	30	36	42	48
Trastuzumab + taxane	365	265	163	107	75	50	21	5	
T-DM1	367	257	176	133	104	67	28	3	
T-DM1 + pertuzumab	363	261	177	135	109	75	25	5	1

B

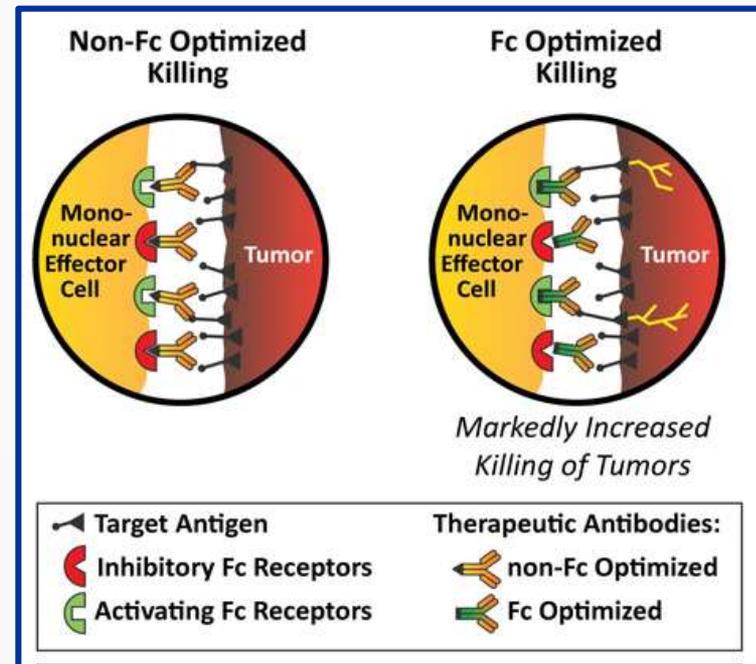
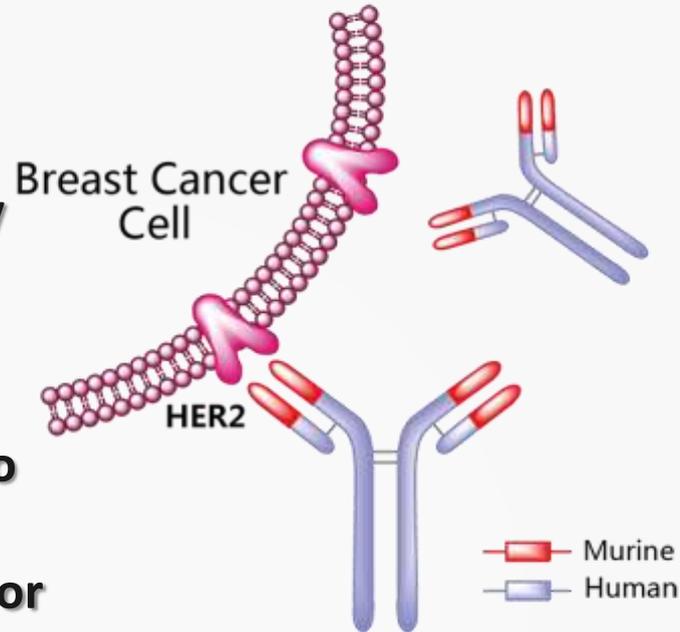
Baseline Risk Factors	Total No.	Trastuzumab + Taxane (n = 365)		T-DM1 (n = 367)		HR (97.5% CI)	← T-DM1 Better		Trastuzumab + Taxane Better →	
		Median, Mo	Median, Mo	HR (97.5% CI)	HR (97.5% CI)					
All patients	732	13.7	14.1	0.94 (0.76 to 1.16)						
World region*										
Asia	153	17.2	11.9	1.16 (0.72 to 1.85)						
E. Europe	115	12.4	12.4	1.00 (0.59 to 1.69)						
W. Europe, Canada, Australia/Pacific	271	14.0	15.9	0.89 (0.63 to 1.25)						
United States	89	12.9	12.6	0.82 (0.45 to 1.49)						
Others	104	10.5	14.6	0.75 (0.44 to 1.29)						
Neoadjuvant/adjvant therapy*										
Yes, trastuzumab or lapatanib	226	10.3	15.2	0.75 (0.52 to 1.09)						
Yes, not trastuzumab or lapatanib	182	16.5	18.0	0.86 (0.56 to 1.32)						
No	324	14.8	12.4	1.12 (0.82 to 1.54)						
Visceral involvement*										
Yes	492	12.5	12.4	0.92 (0.72 to 1.18)						
No	240	18.1	19.5	0.96 (0.64 to 1.42)						
Age group, years										
< 65	609	13.2	13.3	0.96 (0.77 to 1.21)						
≥ 65	123	14.6	19.5	0.82 (0.49 to 1.39)						
Hormonal status										
ER+ and/or PR+	402	13.7	13.4	0.94 (0.71 to 1.25)						
ER- and PR-	314	14.0	13.3	1.00 (0.73 to 1.37)						
Prior taxane										
Yes	233	10.8	15.2	0.69 (0.48 to 0.99)						
No	499	14.9	12.6	1.10 (0.85 to 1.41)						

Fig 2. Progression-free survival, as assessed by independent review. (A) Kaplan-Meier estimates of progression-free survival in the intention-to-treat population. Stratified hazard ratios and 97.5% CIs obtained from stratified Cox proportional hazards regression model and *P* values retrieved from stratified log rank tests are shown. Stratification was according to world region, prior neoadjuvant/adjvant therapy, and presence of visceral disease. (B) Progression-free survival assessed in prespecified patient subgroups for trastuzumab emtansine (T-DM1) compared with trastuzumab plus taxane. Medians, unstratified hazard ratios, and 97.5% CIs for progression-free survival comparing T-DM1 and trastuzumab plus taxane in prespecified subgroups representing stratification factors and clinically important variables. Vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients. (*)Stratification factor. ER, estrogen receptor; HR, hazard ratio; PR, progesterone receptor.

STUDIO MARIANNE

MARGETUXIMAB

- **Fc-optimized monoclonal antibody that targets the human epidermal growth factor receptor 2, or HER2**
- **Fc region of margetuximab is engineered to increase its ability to mediate Fc domain-dependent activities, including enhanced tumor cell killing via antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, or ADCC.**
- **Presentation of tumor antigens by cells such as macrophages that take up and display the antigens to other cells of the immune system, including T cells.**



SOPHIA - CP-MGAH22-04

Studio di fase 3 randomizzato su margetuximab + chemioterapia vs. trastuzumab + chemioterapia nel trattamento di pazienti con carcinoma mammario HER2+ metastatico precedentemente trattati con due terapie anti-HER2 che necessitano di terapia sistemica

Schema di trattamento:

Margetuximab 15 mg/kg ogni 21 giorni + Capecitabine 1000 mg/m² per 14 giorni in un ciclo di 21 giorni o Eribulin 1.4 mg/m² o Gemcitabine 1000 mg/m² o Vinorelbine 25-30 mg/m² giorno 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni

Trastuzumab 8 mg/kg + Capecitabine 1000 mg/m² per 14 giorni in un ciclo di 21 giorni o Eribulin 1.4 mg/m² o Gemcitabine 1000 mg/m² o Vinorelbine 25-30 mg/m² giorno 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni

Trattamento sperimentale:

Margetuximab plus chemotherapy

Trattamento di controllo:

Trastuzumab plus chemotherapy

Obiettivi primari dello studio:

sopravvivenza globale

Obiettivi secondari dello studio:

valutare la progressione libera da malattia

valutare la risposta obiettiva

Terapia dei LINFOMI: Nuovi Farmaci anti CD-20

- **OBINUTUZUMAB**
- **OFATUMUMAB**
- **UBLITUXIMAB**

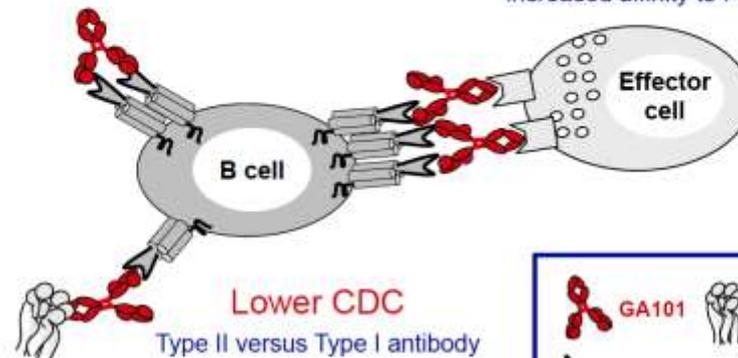
GA101: Mechanisms of action

Increased Direct Cell Death

Type II versus Type I antibody

Enhanced ADCC

Glycoengineering for increased affinity to FcγRIIIa



ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
CDC, complement-dependent cytotoxicity
Mössner E, et al. *Blood* 2010; 115:4393-4402

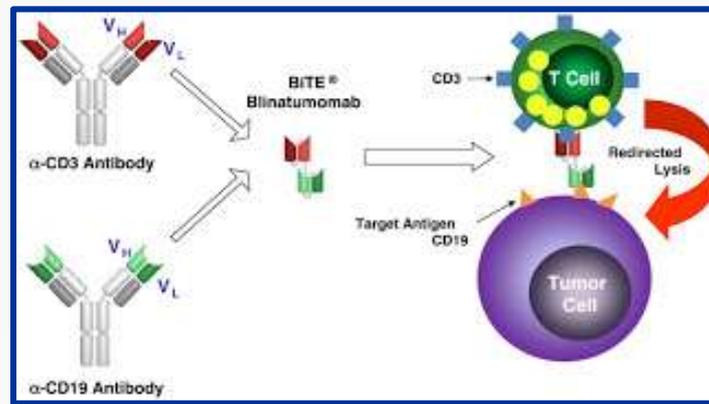
OBINUTUZUMAB: NUOVA CLASSE DI ANTI CD-20

- **Si lega selettivamente e con alta affinità al dominio extracellulare della proteina CD20 sulla superficie dei linfociti B al fine di aumentare la citotossicità cellulo-mediata**
- **Grazie a queste caratteristiche anticorpali, il legame tra antigene e obinutuzumab porta a una maggiore induzione diretta della morte cellulare nei tumori con linfociti B CD20-positivi, nonché a una minore attivazione del complemento**
- **Inoltre, la modificazione degli zuccheri della regione Fc dell'anticorpo gli permette di legarsi più fortemente alle cellule effettrici del sistema immunitario, come le cellule natural killer, che si legano alle cellule tumorali per distruggerle.**

OBINUTUZUMAB: STUDIO GALLIUM

- **Nei pazienti colpiti da linfoma follicolare non precedentemente trattato, obinutuzumab associato a chemioterapia e successivamente somministrato in monoterapia riduca del 34 per cento il rischio di peggioramento della malattia o la morte, raggiungendo anticipatamente l'endpoint primario dello studio: sopravvivenza libera da progressione (PFS)**

BLINATUMOMAB



- **Anticorpo BiTE (Bispecific T-cell Engager) che si lega in maniera specifica al CD19 espresso sulla superficie delle cellule della linea B e al CD3 espresso sulla superficie delle cellule T.**
- **Attiva le cellule T endogene mettendo in connessione il CD3 nel complesso recettoriale per i linfociti T (TCR) con il CD19 espresso dalle cellule B benigne e maligne**
- **L'attività antitumorale dell'immunoterapia con blinatumomab non dipende dai linfociti T esprimenti uno specifico TCR o dagli antigeni peptidici presentati dalle cellule tumorali, ma è di carattere policlonale e indipendente dalle molecole HLA (Human Leukocyte Antigen) sulle cellule bersaglio.**
- **Funge da mediatore per la formazione di una sinapsi citolitica tra la cellula T e la cellula tumorale ed il rilascio di enzimi proteolitici che vanno ad uccidere sia le cellule bersaglio proliferanti sia quelle a riposo**
- **E' associato a una sovraregolazione transitoria delle molecole di adesione cellulare, della produzione di proteine citolitiche, del rilascio di citochine infiammatorie e della proliferazione delle cellule T, e porta all'eliminazione delle cellule CD19+.**

BLINATUMOMAB

Tabella 1. Risultati di efficacia in pazienti di età ≥ 18 anni con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B Philadelphia-negativa recidivante o refrattaria

	n (%) n = 189	IC 95%
Remissione completa (CR) ¹ /Remissione completa con parziale recupero ematologico (CRh*) ²	81 (42,9%)	[35,7%-50,2%]
CR	63 (33,3%)	[26,7%-40,5%]
CRh*	18 (9,5%)	[5,7%-14,6%]
Midollo osseo ipoplastico o aplastico privo di blasti ³	17 (9%)	[5,3%-14,0%]
Remissione parziale ⁴	5 (2,6%)	[0,9%-6,1%]
Sopravvivenza libera da recidiva (RFS) per CR/CRh*	5,9 mesi	[da 4,8 a 8,3 mesi]
Sopravvivenza globale	6,1 mesi	[da 4,2 a 7,5 mesi]

1. La CR era intesa come una percentuale di blasti nel midollo osseo ≤ 5%, nessuna evidenza di malattia e un pieno recupero delle conte ematiche periferiche (piastrine > 100.000/microlitro e conte assolute dei neutrofili [ANC] > 1.000/microlitro).

2. La CRh* era intesa come una percentuale di blasti nel midollo osseo ≤ 5%, nessuna evidenza di malattia e un recupero parziale delle conte ematiche periferiche (piastrine > 50.000/microlitro e ANC > 500/microlitro).

3. Il midollo osseo ipoplastico o aplastico privo di blasti era inteso come una percentuale di blasti midollari ≤ 5%, nessuna evidenza di malattia e recupero insufficiente delle conte del sangue periferico: piastrine ≤ 50.000/microlitro e/o ANC ≤ 500/microlitro.

4. La remissione parziale era intesa come una percentuale di blasti midollari compresa tra il 6% e il 25% con una riduzione almeno del 50% rispetto al basale.

BLINATUMOMAB

Tossicità	Grado*	Azione
Sindrome da rilascio di citochine, sindrome da lisi tumorale	Grado 3	Interrompere BLINCYTO fino alla risoluzione, poi riprendere BLINCYTO a 9 mcg/die. Portare a 28 mcg/die dopo 7 giorni se la tossicità non si ripresenta.
	Grado 4	Sospendere definitivamente BLINCYTO.
Tossicità neurologica	Convulsione	Sospendere definitivamente BLINCYTO se si verifica più di una convulsione.
	Grado 3	Interrompere BLINCYTO fino a che la tossicità non sia di grado ≤ 1 (lieve) e per almeno 3 giorni, poi riprendere BLINCYTO a 9 mcg/die. Portare a 28 mcg/die dopo 7 giorni se la tossicità non si ripresenta. Per riprendere, pretrattare con una dose da 24 mg di desametasone. Dopodiché ridurre desametasone gradualmente nell'arco di 4 giorni. Se la tossicità si è manifestata a 9 mcg/die o impiega più di 7 giorni per risolversi, sospendere definitivamente BLINCYTO.
	Grado 4	Sospendere definitivamente BLINCYTO.
Enzimi epatici elevati	Grado 3	Se clinicamente rilevante, interrompere BLINCYTO fino a non più del grado 1 (lieve), poi riprendere BLINCYTO a 9 mcg/die. Portare a 28 mcg/die dopo 7 giorni se la tossicità non si ripresenta.
	Grado 4	Valutare la sospensione definitiva di BLINCYTO.
Altre reazioni avverse clinicamente rilevanti (a giudizio del medico curante)	Grado 3	Interrompere BLINCYTO fino a che la tossicità non sia di grado ≤ 1 (lieve), poi riprendere BLINCYTO a 9 mcg/die. Portare a 28 mcg/die dopo 7 giorni se la tossicità non si ripresenta.
	Grado 4	Valutare la sospensione definitiva di BLINCYTO.

*Sulla base della versione 4.0 del Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) dell'NCI.
Il grado 3 è grave e il grado 4 è potenzialmente fatale.

BRENTUXIMAB VEDOTIN

- **Anticorpo coniugato a farmaco che rilascia un agente antineoplastico, con conseguente apoptosi cellulare selettiva nelle cellule tumorali che esprimono CD30.**
- **Il legame dell'anticorpo coniugato a farmaco ai CD30 di superficie cellulare avvia l'internalizzazione del complesso formato dall'anticorpo coniugato a farmaco e dal CD30, con successivo spostamento nel comparto liposomiale.**
- **All'interno delle cellule si ha rilascio di una singola specie attiva definita, monometilauristatina E (MMAE), tramite scissione proteolitica. Il legame di MMAE alla tubulina interferisce con la rete microtubulare internamente alla cellula, inducendo l'arresto del ciclo cellulare e la morte per apoptosi delle cellule tumorali che esprimono CD30**
- **Il HL classico e il sALCL esprimono il CD30 come antigene sulla superficie delle loro cellule maligne. Questa espressione è indipendente dallo stadio della malattia, dalla linea di trattamento o dal trapianto. Questi fattori rendono il CD30 un obiettivo terapeutico. Grazie al meccanismo di azione mirato ai CD30, brentuximab vedotin è in grado di superare la chemioresistenza, poiché il CD30 è espresso in maniera consistente nei pazienti che sono refrattari alla polichemioterapia, indipendentemente da un precedente trapianto.**