



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**

***Bosutinib***

***Ponatinib***

***Nella Leucemia Mieloide Cronica (LMC)  
e  
leucemia linfoblastica acuta (LLA Ph+)***

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)**

Raccomandazioni d'uso n. 44  
Aprile 2015

**Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali**

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GReFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*  
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp.- Univ. di Ferrara*  
Crugnola Monica - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Parma*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Fattori Pier Paolo - *Ematologia, IRST Meldola (FC)*  
Finelli Carlo - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*  
Martinelli Giovanni - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*  
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova - Az. Osp. Reggio Emilia*  
Rosti Gianantonio - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*  
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*  
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*  
Zuffa Eliana - *Ematologia, Az. USL Ravenna*  
Imovilli Annalisa - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova - Az. Osp. Reggio Emilia*

### Segreteria Scientifica GReFO

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GReFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

## Conflitto di interessi

Tutti i membri del Gruppo Regionale sono stati invitati a dichiarare ogni potenziale conflitto di interesse di tipo economico e hanno depositato una dichiarazione in tal senso presso la Segreteria Amministrativa della Commissione Regionale del Farmaco.

Le dichiarazioni fornite non sono state ritenute dalla Regione tali da influenzare la partecipazione alla discussione e stesura del presente documento.

.....  
© Regione Emilia-Romagna 2015

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Bosutinib e ponatinib nella Leucemia Mieloide Cronica (LMC) e leucemia linfoblastica acuta (LLA Ph+). *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali*, aprile 2015.

## Indice

Presentazione	pag. 4
Contesto clinico	pag. 4
<b>Valutazioni generali del gruppo di lavoro</b>	pag. 8
<b>Valutazioni del Panel sull'uso di bosutinib</b>	pag. 9
<b>Valutazioni del Panel sull'uso di ponatinib</b>	pag. 12
Bibliografia	pag. 13
Appendice 1. Definizioni della risposta	pag. 14

## Premessa

La leucemia mieloide cronica (LMC), colpisce ogni anno 1-2 persone ogni 100.000 abitanti. Costituisce il 15-20% circa di tutte le leucemie dell'adulto e può insorgere in entrambi i sessi, sebbene sia leggermente più frequente nell'uomo che nella donna. La malattia può manifestarsi a ogni età, ma è rara sotto i 10 anni e solo il 10% dei casi interessa soggetti di età compresa tra 5 e 20 anni. L'età media alla diagnosi è di 45-55 anni. Nella grande maggioranza dei casi, la LMC sembra sia dovuta alla traslocazione reciproca di segmenti di genoma tra i cromosomi 9 e 22, con formazione del cosiddetto cromosoma Philadelphia (Ph), corrispondente a un cromosoma 22 in cui si è creato il gene di fusione BCR-ABL. Questo gene codifica per una proteina che rende "immortali" i blasti ed è quindi importante sia nella patogenesi della LMC sia nella sua espressione clinica.

La sempre maggiore conoscenza della patogenesi della leucemia mieloide cronica (LMC) e l'introduzione degli inibitori della tirosin-chinasi (TKI), imatinib, nilotinib e dasatinib, hanno trasformato questa malattia da fatale alla leucemia con la prognosi migliore. La sopravvivenza mediana associata alla LMC si stima essere maggiore ai 20 anni. Tuttavia, la crisi blastica si verifica con un'incidenza di 1%-2% all'anno, e una volta che ciò è avvenuto, le opzioni terapeutiche sono limitate e la sopravvivenza è breve. A causa del generale successo terapeutico, la prevalenza della LMC è in graduale aumento. La gestione ottimale di questa malattia comprende l'accesso alle moderne terapie e metodi standardizzati di sorveglianza di tutti i pazienti; inoltre, tutti i TKI disponibili mostrano effetti collaterali lievi, ma frequenti, che possono richiedere una terapia sintomatica. L'aderenza alla terapia è il presupposto fondamentale per l'efficacia dei farmaci e per il successo a lungo termine. Le informazioni sulla natura della malattia e la necessità sul trattamento continuo con i dosaggi appropriati, le informazioni tempestive sui dati di efficacia sono fattori chiave per una compliance ottimale. (Hochhaus A. Hematology 2011).

## Contesto clinico

La Leucemia Mieloide Cronica (LMC) è una malattia mieloproliferativa che rappresenta il 15% dei casi di leucemia negli adulti ed è caratterizzata da una espansione clonale di cellule staminali ematopoietiche che induce un riarrangiamento cromosomico dei bracci lunghi dei cromosomi 9 e 22, che costituiscono il cromosoma Filadelfia (Ph), rilevato in circa il 95% dei pazienti con LMC (Nowell 1960, Rowley 1973). Questo porta alla formazione di un nuovo gene di fusione BCR-ABL, che codifica per una tirosin-chinasi costitutivamente attiva. E' stato dimostrato che la presenza di BCR-ABL, prodotto di fusione genica, contribuisce all'indipendenza del fattore di crescita, all'aumentata proliferazione, all'instabilità genomica, alla soppressione dell'apoptosi e all'alterazione delle proprietà adesive delle cellule LMC (Daley 1990, Kelliher 1990, Hazarika 2008, Jarkowski 2008). La LMC è costituita da tre fasi distinte: fase cronica (CP), fase accelerata (AP) e crisi blastica (BC). La maggior parte dei pazienti sono diagnosticati in CP, e possono poi progredire ad AP e, infine, alla BC (Enright e McGlave 2000, Hazarika et al 2008). Se non trattata, i pazienti con diagnosi di LMC hanno un'aspettativa di vita di 3-5 anni.

La gestione e la prognosi dei pazienti con LMC-CP è cambiata radicalmente nel 1998, con l'introduzione nella sperimentazione clinica di imatinib, un inibitore della tirosin-chinasi (TKI) sviluppato specificamente per inibire l'attività della proteina di fusione: la chinasi BCR-ABL. La sopravvivenza dei pazienti trattati con imatinib è sostanzialmente prolungata rispetto ai controlli storici (Roy et al, 2006, O'Brien et al 2008). Resistenza e intolleranza sono comunque stati riportati in seguito al trattamento con imatinib. Nilotinib e dasatinib sono inibitori della tirosin chinasi di seconda generazione che hanno ottenuto la registrazione per la terapia dei pazienti con LMC, Philadelphia positiva, resistenti ad imatinib (II linea di terapia) e recentemente anche nei pazienti con LMC di nuova diagnosi (I linea di terapia).

## Quesiti Clinici

1. Nei pazienti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), in fase cronica (FC), in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali **l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib** non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate è raccomandabile l'utilizzo di **bosutinib**?
2. Nei pazienti adulti con leucemia **mieloide cronica (LMC)** in fase cronica, accelerata o blastica, resistenti o intolleranti a **dasatinib o nilotinib** e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I è raccomandabile l'utilizzo di **ponatinib**?
3. Nei pazienti adulti con leucemia **linfoblastica acuta** con cromosoma Philadelphia positivo (**LLA Ph+**) resistenti o intolleranti a **dasatinib** e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I è raccomandabile l'utilizzo di **ponatinib**?

Per quanto riguarda i criteri di scelta fra nilotinib e dasatinib *in seconda linea di terapia* fare riferimento al doc PTR 98/2010

Per le raccomandazioni su nilotinib e dasatinib *in prima linea di terapia* fare riferimento al doc PTR 151/2011

## Indicazioni registrate EMA/AIFA

### **Bosutinib**

Bosulif® è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), in fase cronica (FC), in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate.

### **Ponatinib**

Iclusig® è indicato in pazienti adulti affetti da: leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, accelerata o blastica resistenti o intolleranti a:  
- dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I  
- leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) resistenti o intolleranti a dasatinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I.

### Quesito Clinico 1

Nei pazienti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), in fase cronica (FC), in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali *l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib* non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate è raccomandabile l'utilizzo di *bosutinib*?

### Valutazioni del Panel sull'uso di bosutinib

Il Panel, per il quesito clinico 1 non ha espresso una formale raccomandazione, ma concorda nel definire che nei pazienti con LMC ph+, in fase cronica, accelerata o blastica:

- in assenza di comorbidità (intese come un aumentato rischio cardiovascolare o altre condizioni quali: ritenzione idrica, edemi e cardiopatia con insufficienza, BPCO considerato come quadro prodromico di versamenti pleurici), bosutinib costituisce un'opzione terapeutica, dopo fallimento a imatinib, nilotinib o dasatinib (3° o 4° linea, dopo fallimento agli altri inibitori della tirosin chinasi).

In caso di utilizzo di nilotinib in prima linea di terapia, pazienti ad alto rischio, la seconda linea può essere costituita da dasatinib (per motivi di resistenza biologica non è generalmente utilizzato imatinib (*Baccarani et Al. Ann Hematol. 2015*); bosutinib potrebbe essere impiegato in terza o quarta linea (dopo fallimento degli altri inibitori della TK).

- In caso di presenza di comorbidità (intese come un aumentato rischio cardiovascolare o altre condizioni quali: ritenzione idrica, edemi e cardiopatia con insufficienza, BPCO considerato come quadro prodromico di versamenti pleurici) ma con una buona funzionalità epatica e renale, nell'impossibilità di utilizzare nilotinib o dasatinib, bosutinib potrebbe essere un'opzione terapeutica in 2° linea dopo imatinib\*, essendo gravato da una minore incidenza di eventi avversi cardiovascolari rispetto a nilotinib, dasatinib e ponatinib.

Il panel inoltre ribadisce l'importanza dell'esecuzione dell'analisi mutazionale prima della scelta terapeutica, in particolare allo switch terapeutico, come definito dalle LG sulla gestione della LMC (*Baccarani et A. Blood 2013, Ann Hematol 2015*), per evitare di utilizzare un inibitore delle TK in pazienti con mutazioni resistenti o scarsamente sensibili (come la mutazione BCR-ABL1 T315I che risulta resistente a bosutinib, dasatinib, nilotinib).

\* si sottolinea come il confronto diretto tra imatinib e bosutinib abbia mostrato una maggiore efficacia di imatinib (*Cortes et Al 2012; Brummendorf et Al. 2015*)

### Indicatore di monitoraggio

Il Panel concorda nel definire che la popolazione che potrebbe ricevere un vantaggio dall'uso di bosutinib riguarda una piccola parte di pazienti con LMC ph+, pertanto non è stato definito un indicatore di monitoraggio, ma viene fornita una stima del numero dei casi in cui il farmaco potrebbe essere utilizzato. Sulla base delle considerazioni soprariportate il numero di pazienti con LMC ph+, che potrebbe beneficiare del trattamento con bosutinib, è intorno a **10 pazienti all'anno in Regione Emilia-Romagna.**

Il Panel suggerisce che la prescrizione del farmaco avvenga nell'ambito di un **unico centro ematologico ad alta specialità individuato per provincia.**

### Quesito Clinico 2

Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, accelerata o blastica, resistenti o intolleranti a **dasatinib o nilotinib** e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I è raccomandabile l'utilizzo di **ponatinib**?

### Quesito Clinico 3

Nei pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) resistenti o intolleranti a **dasatinib** e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I è raccomandabile l'utilizzo di **ponatinib**?

#### Valutazioni del Panel sull'uso di Ponatinib

Il Panel, per i quesiti clinici su ponatinib non ha espresso una formale raccomandazione, ma concorda nel definire che:

1. ponatinib è l'opzione di scelta in tutti i pazienti con LMC ph+ o LLA ph+ con mutazione del gene BCR-ABL1 T315I
2. nei pazienti con LMC in fase cronica, accelerata o blastica
  - ◆ ponatinib costituisce un'opzione terapeutica in 2° linea, dopo fallimento o intolleranza a nilotinib o dasatinib (imatinib per motivi di resistenza biologica è generalmente poco utilizzato dopo un TKI di seconda generazione - *Baccarani et Al. Ann Hematol. 2015*);
  - ◆ ponatinib costituisce un'opzione terapeutica in 3° linea se la prima linea è costituita da imatinib.
3. Nei pazienti con LLA ph+
  - ◆ Ponatinib costituisce un'opzione terapeutica in 2° linea, dopo fallimento o intolleranza a dasatinib (imatinib per motivi di resistenza biologica è generalmente poco utilizzato dopo dasatinib - *Baccarani et Al. Ann Hematol. 2015*).
  - ◆ Ponatinib costituisce un'opzione terapeutica in 3° linea se la prima linea è costituita da imatinib.

#### L'utilizzo di ponatinib, indipendentemente dalla linea di terapia e dalla specifica patologia, presuppone l'assenza di comorbidità cardiovascolari.

Il Panel suggerisce inoltre, in considerazione degli eventi avversi riportati nello studio e quelli riportati dopo la commercializzazione, una nota di cautela nei pazienti con ipertensione e cefalea.

Il panel inoltre ribadisce l'importanza dell'esecuzione dell'analisi mutazionale prima della scelta terapeutica, in particolare allo switch terapeutico, come definito dalle Linee guida sulla gestione della LMC per evitare di utilizzare un inibitore delle TK in pazienti con mutazioni resistenti o scarsamente sensibili (come la mutazione BCR-ABL1 T315I che risulta resistente a bosutinib, dasatinib, nilotinib - *Baccarani et Al. Blood 2013, Baccarani et Al. Ann Hematol 2015*).

#### Indicatore di monitoraggio

Il Panel concorda nel definire che la popolazione che potrebbe ricevere un vantaggio dall'uso di ponatinib riguarda una piccola parte di pazienti con LMC e LLA ph+, che sono ad elevato rischio di resistenza e per tutti quei pazienti con mutazione T315I; pertanto non è stato definito un indicatore di monitoraggio, ma viene fornita una stima del numero dei casi in cui il farmaco potrebbe essere utilizzato. Sulla base delle considerazioni soprariportate il numero di pazienti che potrebbe beneficiare del trattamento con ponatinib è **intorno a 20 pazienti all'anno in Regione Emilia-Romagna**.

Il Panel suggerisce che la prescrizione del farmaco avvenga nell'ambito di un **unico centro ematologico ad alta specialità individuato per provincia**.

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### Quesito Clinico 1

Nei pazienti con leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), in fase cronica (FC), in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali **l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib** non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate è raccomandabile l'utilizzo di **bosutinib**?

### Evidenze disponibili: bosutinib

Di seguito si riporta lo studio registrativo di bosutinib e successivo aggiornamento (Cortes et al. Blood 2011; Gambacorti-Passerini et al. American J Hematology 2014).

Lo studio principale, nei pazienti pretrattati con un inibitore della TK, è uno studio di fase 1-2, non randomizzato, in aperto, in due coorti, una di pazienti resistenti ad imatinib (200 pz) e l'altra di pazienti intolleranti ad imatinib (88 pz). La pubblicazione si riferisce a pazienti che avevano ricevuto solo 1 inibitore delle TK, quelli pretrattati con più di un inibitore di TK sono stati pubblicati separatamente. I criteri per la definizione di intolleranza e resistenza ad imatinib sono riportati in tabella. La prima parte dello studio è finalizzato alla individuazione della dose di busutinib e la seconda parte alla valutazione di efficacia e sicurezza. Gli esiti di efficacia mostrano un raggiungimento della **risposta ematologica completa nel 78%** dei casi (sia resistenti che intolleranti ad imatinib); il raggiungimento della **risposta citogenetica** maggiore e completa, a 6 mesi, rispettivamente nel 53% e 41% dei casi; il raggiungimento della **risposta molecolare** maggiore e completa, a sei mesi, rispettivamente del 64% e 53%. La stima della PFS a un anno è risultata del 91% e a 2 anni del 79%; la stima della OS è risultata del 97 e 92% rispettivamente a 1 e 2 anni.

Gli eventi avversi non ematologici più frequenti, di qualsiasi grado, sono stati diarrea (84%), nausea (44%), rash (44%), vomito (35%). Fra gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati riportati innalzamento delle aminotrasferasi, della lipasi e acido urico; ipofosfatemia, ipocalcemia, ipermagnesemia. Fra quelli di tipo ematologico anemia, trombocitopenia e neutropenia. Il 21% dei pazienti che hanno interrotto il trattamento per la comparsa di eventi avversi.

I dati a 24 mesi mostrano un raggiungimento della **risposta ematologica completa nel 77%** dei casi (sia resistenti che intolleranti ad imatinib); il raggiungimento della **risposta citogenetica** maggiore e completa rispettivamente nel 57% e 46% dei casi; il raggiungimento della **risposta molecolare** maggiore e completa rispettivamente del 35% e 28%.

Studio registrativo per bosutinib			
Ref.	Intervento	Esito principale	Esiti secondari
Cortes, Blood 2011	Bosutinib 500 mg/die (288 paz resistenti o intolleranti a imatinib)	Tasso di risposta citogenetica maggiore a 6 mesi	- Risposta molecolare maggiore - Risposta ematologica completa



## Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili secondo i criteri GRADE: bosutinib

### Risk of bias:

Lo studio registrativo è uno studio di fase 1-2 non randomizzato, in aperto, finalizzato alla definizione della dose e successivamente alla valutazione di sicurezza ed efficacia.

Secondo quanto previsto dal metodo grade, la valutazione della qualità dello studio parte da un livello di qualità bassa poiché non è un RCT.

Fra gli esiti considerati importanti vi è la valutazione della risposta a 12 mesi, i dati del primo studio sono relativi ad una osservazione a 6 mesi, ma ciò non sembra un problema in quanto gli esiti sono stati descritti nella pubblicazione di aggiornamento a 24 mesi (Gambacorti-Passerini et Al. American J Hematology 2014).

**Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare

**Stime imprecise:** niente da rilevare

**Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

### Conclusione sulla qualità delle evidenze:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **BASSA**

### Valutazioni del Panel sull'uso di bosutinib

Il Panel, per il quesito clinico 1 non ha espresso una formale raccomandazione, ma concorda nel definire che nei pazienti con LMC ph+, in fase cronica, accelerata o blastica:

- in assenza di comorbidità (intese come un aumentato rischio cardiovascolare o altre condizioni quali: ritenzione idrica, edemi e cardiopatia con insufficienza, BPCO considerato come quadro prodromico di versamenti pleurici), bosutinib costituisce un'opzione terapeutica, dopo fallimento a imatinib, nilotinib o dasatinib (3° o 4° linea, dopo fallimento agli altri inibitori della tirosin chinasi).

In caso di utilizzo di nilotinib in prima linea di terapia, pazienti ad alto rischio, la seconda linea può essere costituita da dasatinib (per motivi di resistenza biologica non è generalmente utilizzato imatinib (Baccarani et Al. Ann Hematol. 2015); bosutinib potrebbe essere impiegato in terza o quarta linea (dopo fallimento degli altri inibitori della TK).

- In caso di presenza di comorbidità (intese come un aumentato rischio cardiovascolare o altre condizioni quali: ritenzione idrica, edemi e cardiopatia con insufficienza, BPCO considerato come quadro prodromico di versamenti pleurici) ma con una buona funzionalità epatica e renale, nell'impossibilità di utilizzare nilotinib o dasatinib, bosutinib potrebbe essere un'opzione terapeutica in 2° linea dopo imatinib\*, essendo gravato da una minore incidenza di eventi avversi cardiovascolari rispetto a nilotinib, dasatinib e ponatinib.

Il panel inoltre ribadisce l'importanza dell'esecuzione dell'analisi mutazionale prima della scelta terapeutica, in particolare allo switch terapeutico, come definito dalle LG sulla gestione della LMC (Baccarani et A. Blood 2013, Ann Hematol 2015), per evitare di utilizzare un inibitore delle TK in pazienti con mutazioni resistenti o scarsamente sensibili (come la mutazione BCR-ABL1 T315I che risulta resistente a bosutinib, dasatinib, nilotinib).

\* si sottolinea come il confronto diretto tra imatinib e bosutinib abbia mostrato una maggiore efficacia di imatinib (Cortes et Al 2012; Brummendorf et Al. 2015 )

### Indicatore di monitoraggio

Il Panel concorda nel definire che la popolazione che potrebbe ricevere un vantaggio dall'uso di bosutinib riguarda una piccola parte di pazienti con LMC ph+, pertanto non è stato definito un indicatore di monitoraggio, ma viene fornita una stima del numero dei casi in cui il farmaco potrebbe essere utilizzato. Sulla base delle considerazioni soprariportate il numero di pazienti con LMC ph+, che potrebbe beneficiare del trattamento con bosutinib, è intorno a **10 pazienti all'anno in Regione Emilia-Romagna**.

Il Panel suggerisce che la prescrizione del farmaco avvenga nell'ambito di un **unico centro ematologico ad alta specialità individuato per provincia**.

**Quesito  
Clinico 2**

Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, accelerata o blastica, resistenti o intolleranti a **dasatinib o nilotinib** e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I è raccomandabile l'utilizzo di **ponatinib**?

**Quesito  
Clinico 3**

Nei pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) resistenti o intolleranti a **dasatinib** e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I è raccomandabile l'utilizzo di **ponatinib**?

**Evidenze disponibili: ponatinib**

Di seguito si riporta lo **studio registrativo** di ponatinib (**Cortes et al. NEJM 2013**).

L'unico studio disponibile è uno studio di fase II multicentrico in aperto in cui sono stati arruolati 449 pazienti con PS 0-2; 203 con **leucemia mieloide cronica (LMC)** in fase cronica resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib, 64 in fase cronica con mutazione T315I, 65 in fase accelerata resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib e 18 in fase accelerata con mutazione T315I, 48 con LMC in fase blastica o **leucemia linfoblastica acuta Ph+** resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib e 46 LMC in fase blastica o leucemia linfoblastica acuta Ph+ con mutazione T315I.

Tutti i pazienti erano trattati con ponatinib 45 mg/die per os. Il trattamento durava fino a progressione di malattia, morte, tossicità inaccettabile, ritiro del consenso o scelta medica. **Obiettivo principale era la risposta citogenetica maggiore entro i primi 12 mesi** (nei pazienti con LMC in fase cronica) e la **risposta ematologica maggiore entro i primi 6 mesi** (nei pazienti con LMC in fase accelerata, blastica o nei pazienti con LLA Ph+). **Obiettivi secondari** erano: per i pazienti con LMC in fase cronica la risposta ematologica completa, per i pazienti con LMC in fase blastica o accelerata e LLA Ph+ la risposta citogenetica completa o parziale e la risposta citogenetica maggiore. Per tutti i pazienti inoltre erano valutate la risposta molecolare maggiore, il tempo alla risposta, la durata della risposta, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS) e la tossicità. Al momento dell'analisi, il follow-up mediano era di 15 mesi; 227 pazienti (51%) avevano interrotto il trattamento, soprattutto per progressione di malattia. Il 13% dei pazienti con LMC in fase cronica e il 12% di quelli con malattia avanzata, avevano interrotto per tossicità. Tra i pazienti con LMC il 56% ha avuto una risposta citogenetica maggiore entro 12 mesi (51% resistenti o intolleranti a dasatinib e nilotinib e 70% con mutazione T315I). Il 46% dei pazienti con LMC in fase cronica ha avuto una risposta citogenetica maggiore (tra cui il 40% resistenti o intolleranti a dasatinib e nilotinib e il 66% con mutazione T315I) e il 34% ha avuto una risposta molecolare maggiore (27% resistenti o intolleranti a dasatinib e nilotinib e 56% con mutazione T315I). Il tempo mediano al raggiungimento della risposta citogenetica maggiore è stato di 2.8 mesi (1.6-11.3) con una durata compresa tra 1 gg e 19.4 mesi (mediana non

Studio registrativo per ponatinib			
Ref.	Intervento	Esito principale	Esiti secondari
Cortes et al. NEJM 2013	Ponatinib 45 mg/die (449 paz)	risposta citogenetica maggiore a 12 mesi risposta ematologica maggiore a 6 mesi	- risposta ematologica completa - risposta citogenetica completa o parziale - citogenetica maggiore - risposta molecolare maggiore - tempo alla risposta - durata della risposta - sopravvivenza libera da progressione (PFS) - sopravvivenza globale (OS) - tossicità

raggiunta). Nel 91% dei casi la risposta è stata mantenuta per almeno 12 mesi. A un anno l'80% dei pazienti era libero da progressione e il 94% era vivo. Tra i pazienti con LMC in fase accelerata, il 55% ha avuto una risposta ematologica maggiore a 6 mesi; la risposta citogenetica maggiore è stata del 39%, il 24% ha avuto una risposta citogenetica completa e il 16% ha avuto una risposta molecolare maggiore. Il tempo mediano per ottenere una risposta ematologica maggiore è stato di 3 settimane (2-25) e la durata è variata da 1 a 21 mesi e più. Nel 48% la risposta era conservata dopo 1 anno. Il tempo mediano al raggiungimento di una risposta citogenetica maggiore è stato di 3.7 mesi (0.8-9.7) e nel 73% la risposta è stata mantenuta per almeno un anno. Nel 55% erano liberi da progressione e nel 85 era vivi a un anno. Nei pazienti con LMC in fase blastica, il 31% ha avuto una risposta ematologica maggiore entro 6 mesi, il 23% ha avuto una risposta citogenetica maggiore e il 18% ha avuto una risposta citogenetica completa. Tra i pazienti con LLA Ph+, il 41% ha avuto una risposta ematologica maggiore, il 47% ha avuto una risposta citogenetica maggiore e il 38% ha avuto una risposta citogenetica completa. Nei pazienti in fase blastica, il tempo mediano per ottenerla è stato di 4.1 settimana (1.7-16.1), la durata è andata da 1 mese a 20 mesi e più (durata mediana 5 mesi) con il 42% di risposte mantenute a un anno. Nei pazienti con LLA Ph+ il tempo mediano per ottenere una risposta ematologica maggiore è stato di 2.9 settimane (1.6-24), la durata è andata da 2 a 14 mesi e più (mediana, 3 mesi) e l'8% l'ha mantenuta per almeno 1 anno. Nei pazienti con LMC in fase blastica la risposta citogenetica maggiore si è ottenuta in un tempo mediano di 1.9 mesi (0.9-5.5) e nel 66% l'ha mantenuta a 1 anno. Nei pazienti con LLA Ph+, la risposta citogenetica maggiore si è ottenuta in un tempo mediano di 1.0 mesi (0.9-3.7), la durata mediana è stata di 3.7 mesi e nel 32% l'ha mantenuta a 1 anno. Nei pazienti con LMC in fase blastica, la PFS a 1 anno è stata del 19% (mediana 4 mesi) e del 7% tra i pz con LLA Ph+. La sopravvivenza a un anno è stata del 29% per i pz con LMC in fase blastica (mediana 7 mesi) e del 40% (mediana 8 mesi) per i pz con LLA Ph+.

Gli eventi avversi non ematologici i più comuni correlati al trattamento sono stati il rash (34%), la secchezza cutanea (32%) e i dolori addominali (22%), principalmente di grado 1-2. Gli eventi avversi di tipo ematologico più comuni sono stati la trombocitopenia (37%), la neutropenia (19%) e l'anemia (13%).

Eventi avversi cardiovascolari, cerebrovascolari e vascolari periferici correlati al trattamento sono stati osservati rispettivamente nel 2.0%, nel 0.4% e nel 0.4%. 18 pazienti sono morti durante il trattamento: la causa più comune è stata la sepsi (4 pz). 5 decessi sono stati attribuiti a ponatinib.

### **Segnalazioni post-marketing**

Gli eventi avversi segnalati dopo la commercializzazione riguardano prevalentemente eventi cardio-cerebrovascolari ed eventi vascolari periferici (coaguli di sangue, o ostruzioni arteriose o venose associate al suo impiego) manifestatisi principalmente in pazienti con leucemia mieloide cronica.

Nel luglio 2014, EMA ha pubblicato le conclusioni scientifiche sui rischi di ponatinib sulla base dell'analisi dello PSUR che copriva il periodo 27 aprile- 13 dicembre 2013, concludendo che il profilo beneficio/rischio rimaneva favorevole con la modifica delle informazioni in scheda tecnica sulla sicurezza.

## Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili secondo i criteri GRADE: ponatinib

**Risk of bias:** Lo studio registrativo è uno studio di fase 2 non randomizzato, in aperto, finalizzato alla valutazione di sicurezza ed efficacia. Secondo quanto previsto dal metodo grade, la valutazione della qualità dello studio parte da un livello di qualità bassa poiché non è un RCT.

**Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare

**Stime imprecise:** niente da rilevare

**Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

### Conclusione sulla qualità delle evidenze:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **BASSA**

### Valutazioni del Panel sull'uso di Ponatinib

Il Panel, per i quesiti clinici su ponatinib non ha espresso una formale raccomandazione, ma concorda nel definire che:

1. ponatinib è l'opzione di scelta in tutti i pazienti con LMC ph+ o LLA ph+ con mutazione del gene BCR-ABL1 T315I

2. nei pazienti con LMC in fase cronica, accelerata o blastica

- ◆ ponatinib costituisce un'opzione terapeutica in 2° linea, dopo fallimento o intolleranza a nilotinib o dasatinib (imatinib per motivi di resistenza biologica è generalmente poco utilizzato dopo un TKI di seconda generazione - *Baccarani et Al. Ann Hematol. 2015*);
- ◆ ponatinib costituisce un'opzione terapeutica in 3° linea se la prima linea è costituita da imatinib.

3. Nei pazienti con LLA ph+

- ◆ Ponatinib costituisce un'opzione terapeutica in 2° linea, dopo fallimento o intolleranza a dasatinib (imatinib per motivi di resistenza biologica è generalmente poco utilizzato dopo dasatinib - *Baccarani et Al. Ann Hematol. 2015*).
- ◆ Ponatinib costituisce un'opzione terapeutica in 3° linea se la prima linea è costituita da imatinib.

### L'utilizzo di ponatinib, indipendentemente dalla linea di terapia e dalla specifica patologia, presuppone l'assenza di comorbidità cardiovascolari.

Il Panel suggerisce inoltre, in considerazione degli eventi avversi riportati nello studio e quelli riportati dopo la commercializzazione, una nota di cautela nei pazienti con ipertensione e cefalea.

Il panel inoltre ribadisce l'importanza dell'esecuzione dell'analisi mutazionale prima della scelta terapeutica, in particolare allo switch terapeutico, come definito dalle Linee guida sulla gestione della LMC per evitare di utilizzare un inibitore delle TK in pazienti con mutazioni resistenti o scarsamente sensibili (come la mutazione BCR-ABL1 T315I che risulta resistente a bosutinib, dasatinib, nilotinib - *Baccarani et Al. Blood 2013, Baccarani et Al. Ann Hematol 2015*).

### Indicatore di monitoraggio

Il Panel concorda nel definire che la popolazione che potrebbe ricevere un vantaggio dall'uso di ponatinib riguarda una piccola parte di pazienti con LMC e LLA ph+, che sono ad elevato rischio di resistenza e per tutti quei pazienti con mutazione T315I; pertanto non è stato definito un indicatore di monitoraggio, ma viene fornita una stima del numero dei casi in cui il farmaco potrebbe essere utilizzato. Sulla base delle considerazioni soprariportate il numero di pazienti che potrebbe beneficiare del trattamento con ponatinib, è **intorno a 20 pazienti all'anno in Regione Emilia-Romagna.**

Il Panel suggerisce che la prescrizione del farmaco avvenga nell'ambito di un **unico centro ematologico ad alta specialità individuato per provincia.**

## Bibliografia

EMA - Public Assessment Report: Ponatinib (Iclusig®). March 2013

EMA- Public Assessment Report: Bosutinib (Bosulif®). Gennaio 2013

Baccarani M. et Al. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. *Ann Hematol.* 2015; 94(Suppl 2):S141–S147

Baccarani M. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013; 122(6): 872-884.

Dohner H et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010 Jan 21;115(3):453-74.

Baccarani M. et Al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. is achieved. *Blood.* 2013;122(6):872-884.

Cortes JE. et Al. Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results From the BELA Trial. *J Clin Oncol.*2012; 30:3486-3492.

Brummendorf T.H et Al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *British Journal of Haematology.* 2015; 168: 69–81

Cortes JE. et Al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-96.

Talpaz M. et Al. Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2006;354:2531-41.

### Legenda

#### Qualità delle evidenze:

alta	★★★★
moderata	★★★☆☆
bassa	★★☆☆☆
Molto bassa	★☆☆☆☆

#### Valutazione benefici/rischi:

😊	favorevole
😐	incerto
☹️	sfavorevole

**PS:** Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in *Am. J. Clin. Oncol.*: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group.* *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: [http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html).

**PFS:** Progression free survival

**OS:** Overall Survival

**RR:** Response Rate

**PSA:** Prostate Specific Antigene

**PSA RR:** Response Rate relativo al PSA

## Appendice 1. Definizioni della risposta

### Criteria per la definizione di intolleranza e resistenza a imatinib (Cortes et al. 2015)

#### For patients with CP CML:

**Primary imatinib resistance** was defined as failure to achieve or maintain any of the following measurements:

- hematologic improvement within 4 weeks,
  - a complete hematologic response (CHR) after 12 weeks
  - any cytogenetic response by 24 weeks or a MCyR by 12 months with an imatinib treatment dose of 600 mg or greater.

Acquired resistance was defined as loss of a MCyR or any hematologic response.

**Imatinib intolerance** was defined as:

- ◆ an inability to take imatinib because of imatinib-related grade 4 hematologic toxicity lasting longer than 7 days; imatinib-related grade 3 or greater non hematologic toxicity; persistent grade 2 toxicity not responding to dose reductions and medical management;
- ◆ or loss of previously attained response on lower-dose imatinib among patients with previous toxicity

### Criteria di resistenza/intolleranza a nilotinib e dasatinib (da Baccarani et Al. 2015)

Table 4 ELN definitions of the response to TKIs, second line

Time	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High risk CHR never achieved Loss of CHR CyR never achieved Mutations	NA
3 months	BCR-ABL1 $\leq$ 10 % or Ph + <65 %	Ph + 65–95 %	No CHR BCR-ABL1 > 10 % Ph+ >95 % New mutations
6 months	BCR-ABL1 $\leq$ 10 % or Ph + $\leq$ 35 % (MCyR)	Ph+35–65 %	BCR-ABL1 > 10 % Ph+ >65 % New mutations
12 months	BCR-ABL1 $\leq$ 1 % or Ph + 0 (CCyR)	BCR-ABL1 1–10 % or Ph + 1–35 % (PCyR)	BCR-ABL1 > 10 % Ph+ >35 % New mutations

These definitions are provisional and mainly applicable to the results of second-line treatment with dasatinib and nilotinib

NA not applicable

## Criteria di resistenza/intolleranza a nilotinib e dasatinib

**Resistance is defined for CP-CML patients (CP at the time of initiation of dasatinib or nilotinib therapy) as follows. Patients must meet at least 1 criterion.**

- i. Three months after the initiation of therapy: No cytogenetic response (>95% Ph+) or failure to achieve CHR.
- ii. Six months after the initiation of therapy: Less than a minor cytogenetic response (>65% Ph+).
- iii. Twelve months after the initiation of therapy: Less than a PCyR (>35% Ph+).
- iv. At any time after the initiation of therapy, the development of new BCR-ABL kinase domain mutations in the absence of CCyR.
- v. At any time after the initiation of therapy, the development of new clonal evolution in the absence of CCyR.
- vi. At any time after the initiation of therapy, the loss of any cytogenetic response [from complete (0%), partial (1% to 35%), minor (36% to 65%), or minimal (66% to 95%) to a response at least 1 grade worse], confirmed in at least 2 consecutive analyses, separated by at least 4 weeks.
- vii. At any time after the initiation of therapy, progression of disease (to AP or BP).

**b. Resistance is defined for AP-CML patients (defined at the time of initiation of dasatinib or nilotinib therapy) as follows. Patients must meet at least 1 criterion.**

- i. Three months after the initiation of therapy: failure to achieve a MaHR.
- ii. At any time after the initiation of therapy, the loss of a MaHR, confirmed in at least 2 consecutive analyses, separated by at least 4 weeks.
- iii. At any time after the initiation of therapy, the development of new BCR-ABL kinase domain mutations in the absence of a MaHR.

**c. Resistance is defined for BP-CML patients (defined at the time of initiation of dasatinib or nilotinib therapy) and Ph+ ALL patients as follows. Patients must meet at least 1 criterion.**

- i. One month after the initiation of therapy: failure to achieve a MaHR.
- ii. At any time after the initiation of therapy, the loss of a MaHR, confirmed in at least 2 consecutive analyses, separated by at least 1 week.
- iii. At any time after the initiation of therapy, the development of new BCR-ABL kinase domain mutations in the absence of a MaHR.

**d. Intolerance to dasatinib or nilotinib is defined as:**

- i. Non-hematologic intolerance: Patients with grade 3 or 4 toxicity while on therapy, or with persistent grade 2 toxicity, unresponsive to optimal management, including dose adjustments (unless dose reduction is not considered in the best interest of the patient if response is already suboptimal) in the absence of a CCyR for CP - CML patients or MaHR for AP-CML, BP-CML or Ph+ ALL patients.
- ii. Hematologic intolerance: Patients with grade 3 or 4 toxicity (absolute neutrophil count [ANC] or platelets) while on therapy that is recurrent after dose reduction to the lowest doses recommended by manufacturer (80 mg QD for dasatinib; 400 mg QD for nilotinib) in the absence of a CCyR for CP-CML patients or MaHR for AP-CML, BP-CML or Ph+ ALL patients.

NOTE: Although the above criteria define failure after dasatinib or nilotinib patients who have gone on to later line therapy are eligible having failed dasatinib or nilotinib.

(tratto da: Supplementary appendix to Cortes NEJM 2013, in accordo a Bacarani et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009;27:6041-51)

## Sensibilità o resistenza degli inibitori delle Tirosin Kinasi

La tabella riporta la sensibilità o la resistenza degli inibitori delle TK rispetto alle diverse mutazioni dell'oncogene BCR-ABL1. (tratto da Bacarani et. Al. Ann Hematol 2015)

**Table 5** Provisional list of the more critical BCR-ABL1 mutations

BCR-ABL1 mutation	Poorly sensitive to	Resistant to
G250E	Bosutinib	
Q252H	Dasatinib	
Y253H	Nilotinib	
E255K/V	Bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	
T315I		Bosutinib, dasatinib, nilotinib
F317L	Dasatinib	
F355V	Nilotinib	
H396R	Ponatinib	

The assessment of sensitivity was based on in-vitro data (the inhibitory concentration 50 %) and on clinical data. All these mutations, as well as many other mutations, are poorly sensitive or resistant also to imatinib