



Regione Toscana



Servizio  
Sanitario  
della  
Toscana

## **Linee di indirizzo sulla Leucemia Mieloide Cronica**

(aggiornamento 8 Agosto 2018)

a cura Gruppo di Lavoro Regionale per l'appropriatezza prescrittiva  
sull'Ematologia:

Alberto Bosi - AOU Careggi

Monica Bocchia - AOU Senese

Mario Petrini - AOU Pisana

Simone Santini, Sabrina Moretti - Azienda USL Toscana Centro

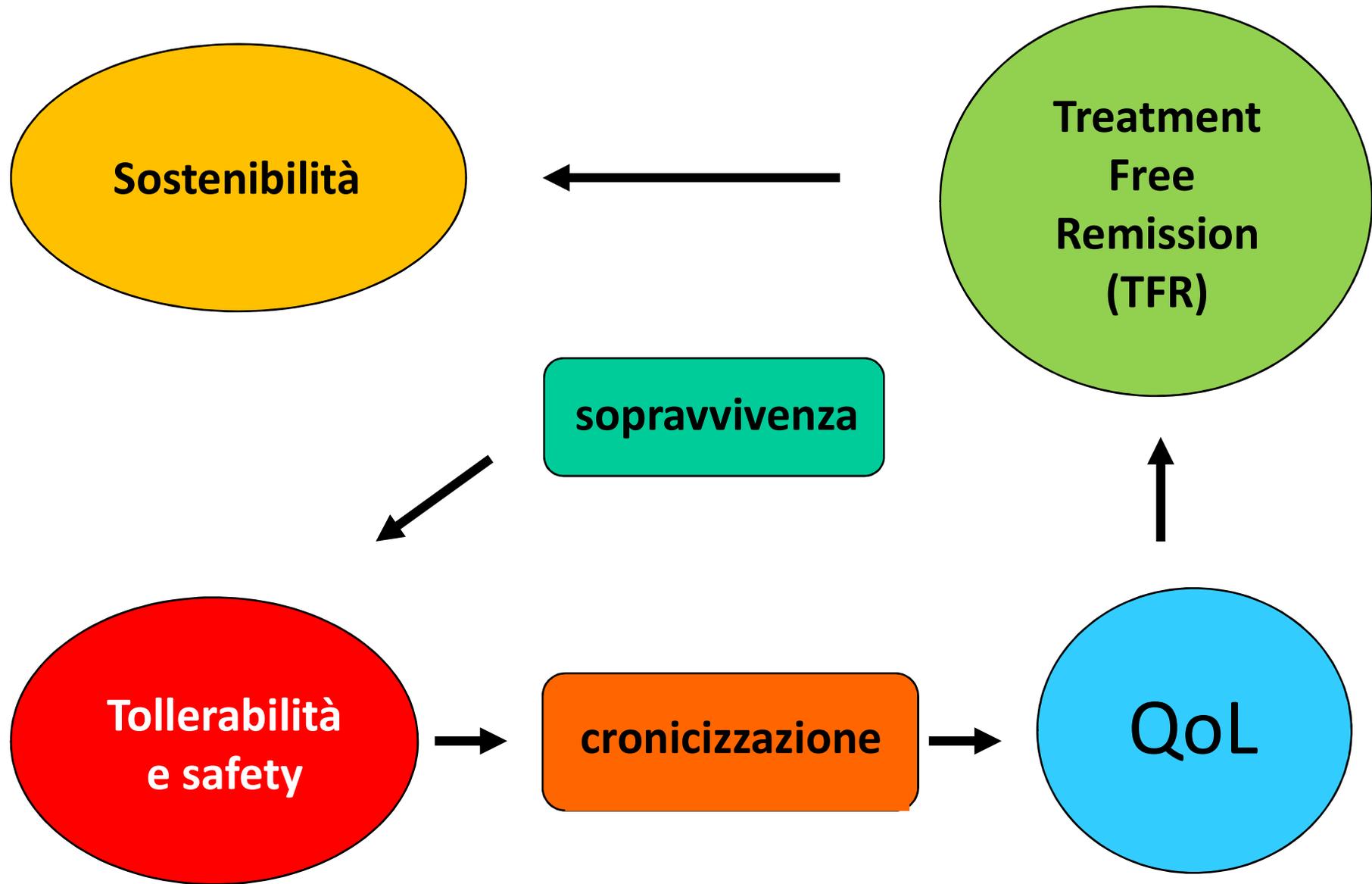
Enrico Capochiani - Azienda USL Toscana Nord Ovest

Sergio Bracarda, Ubaldo Occhini - Azienda USL Toscana Sud Est

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) 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).

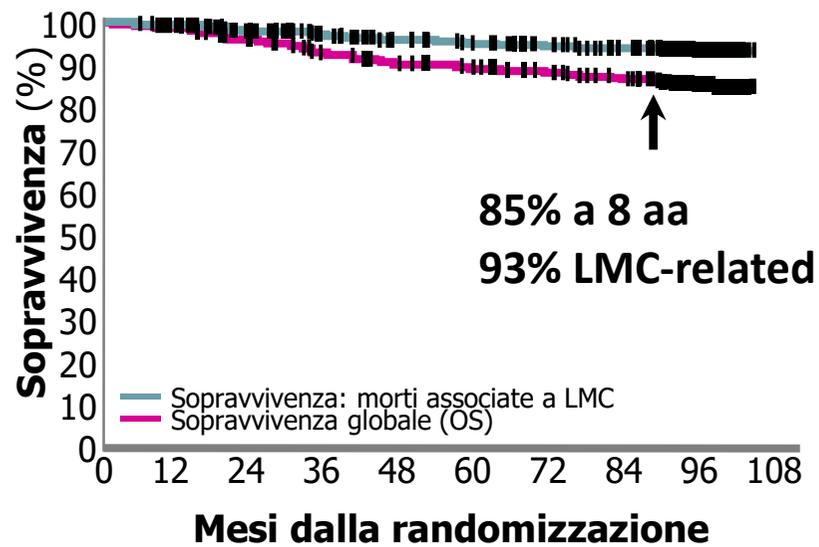
La gestione e la prognosi dei pazienti con LMC-CP è cambiata radicalmente nel 1998, con l'introduzione nella sperimentazione clinica di imatinib, un inibitore della tirosin-chinasi (TKI) sviluppato specificamente per inibire l'attività della proteina di fusione: la chinasi BCR-ABL. La sopravvivenza dei 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). Bosutinib 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 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.

# LMC 2000-2017: evoluzione degli obiettivi terapeutici

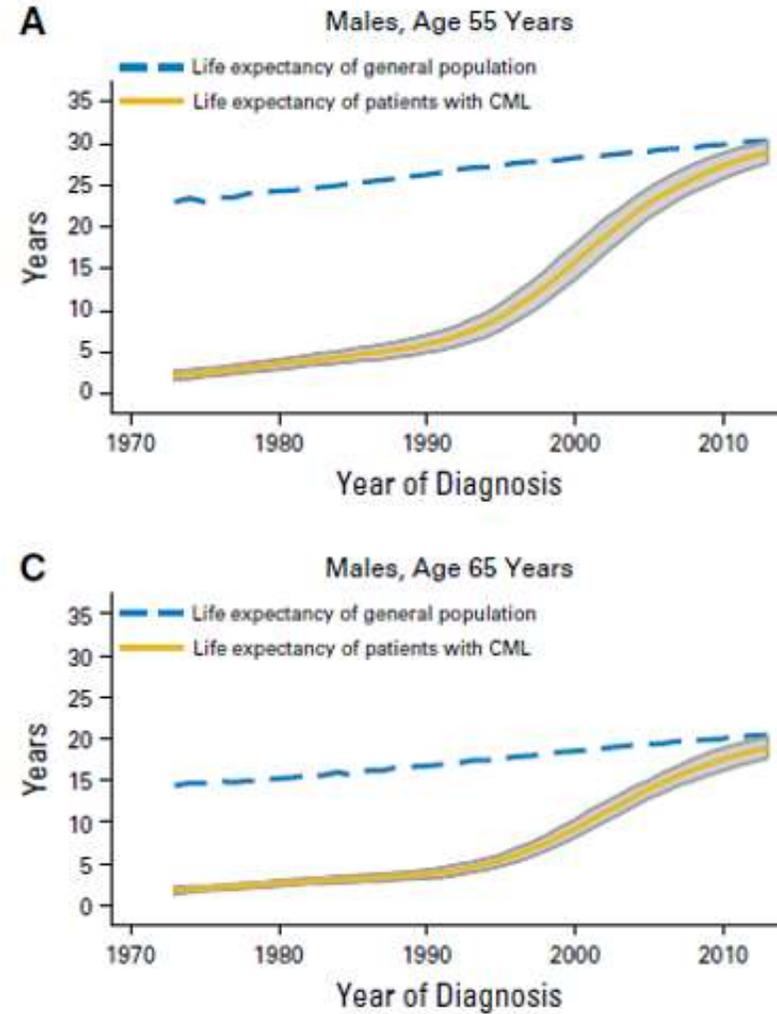


# sopravvivenza

Studio Iris



## Pazienti LMC: aspettativa di vita uguale alla popolazione generale

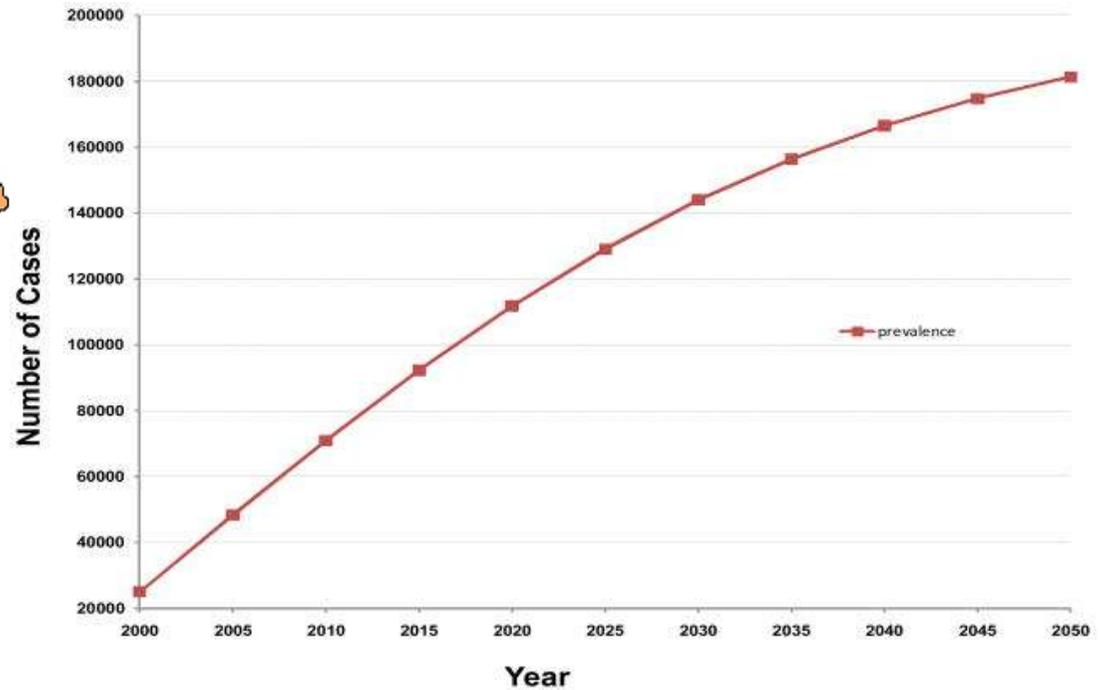


Bower H et al, J Clin Oncol 2016;34:2851-7.

# LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA: dimensione del problema nell'era dei TKI



Prevalenza USA



**60** nuovi casi/anno  
Incidenza 1,5-2/100mila abitanti

Aspettativa di vita mediana  
calcolata dalla diagnosi: **22 anni**

# Quale TKI: prescrivibilità e linee guida ELN

	<b>2006<sup>1</sup></b>	<b>2009<sup>2</sup></b>	<b>2013<sup>3</sup></b>
<b>1st LINEA</b>	<b>Imatinib 400</b>	<b>Imatinib 400</b>	<b>Imatinib 400-600-800</b> <b>Dasatinib</b> <b>Nilotinib</b>
<b>2nd LINEA</b>	<b>Imatinib 600-800</b> <b>Allo-SCT</b>	<b>Nilotinib</b> <b>Dasatinib</b> <b>Allo-SCT</b>	<b>Dasatinib</b> <b>Nilotinib</b> <b>Bosutinib</b> <b>Ponatinib</b> <b>Allo-SCT</b>
<b>3rd LINEA</b>	Palliazione	Palliazione	Qualsiasi dei rimanenti TKI Allo-SCT

1) Bacarani M et al, Blood, 2006

2) Bacarani M et al, J Clin Oncol, 2009

3) Bacarani M et al, Blood, 2013

## QUALE TKI e QUANDO:

### Prima Linea

Imatinib (Generico) 400 mg/d

Nilotinib 300 mg BID

Dasatinib 100 mg/d

### Seconda Linea

Nilotinib 400 mg BID

Dasatinib 100 mg/d

Bosutinib 500 mg/d

Ponatinib 45 mg/d

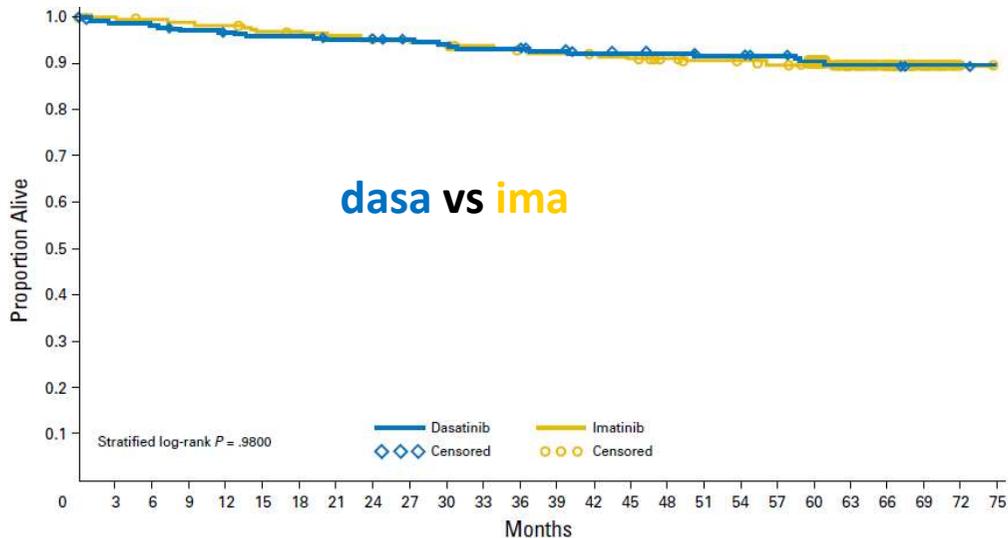
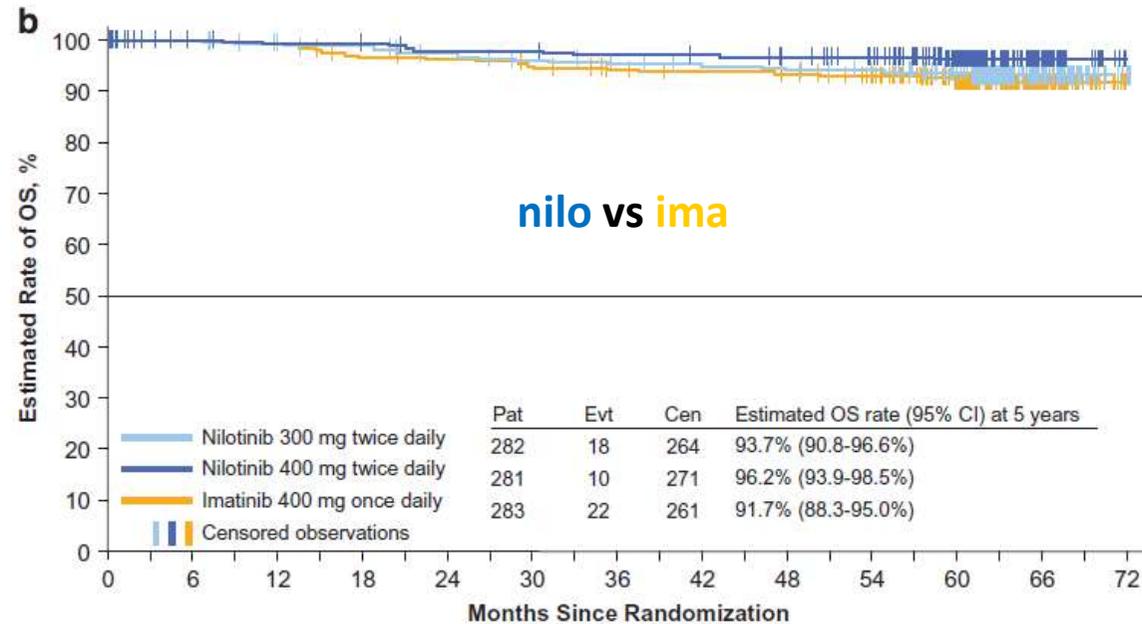
Imatinib (Generico) 400 mg/d

- 
- Rischio del Paziente
  - **Profilo di Safety dei TKI**
  - *Comorbidity Index* del paziente
  - Percorso di cura

## Prima linea:

ELN/NCCN: qualsiasi TKI (ima, nilo, dasa)

NCCN: se int-alto rischio potrebbe essere meglio 2GTKI



NB: attenzione ai fattori di rischio predittivi di «tossicità» del trattamento

## Quando seconda linea:

ELN/NCCN:

fallimento

intolleranza/tossicità

NCCN: switch precoce a 3 mesi se BCr-ABL >10%

ELN: switch a 6 mesi se BCR-ABL >10%

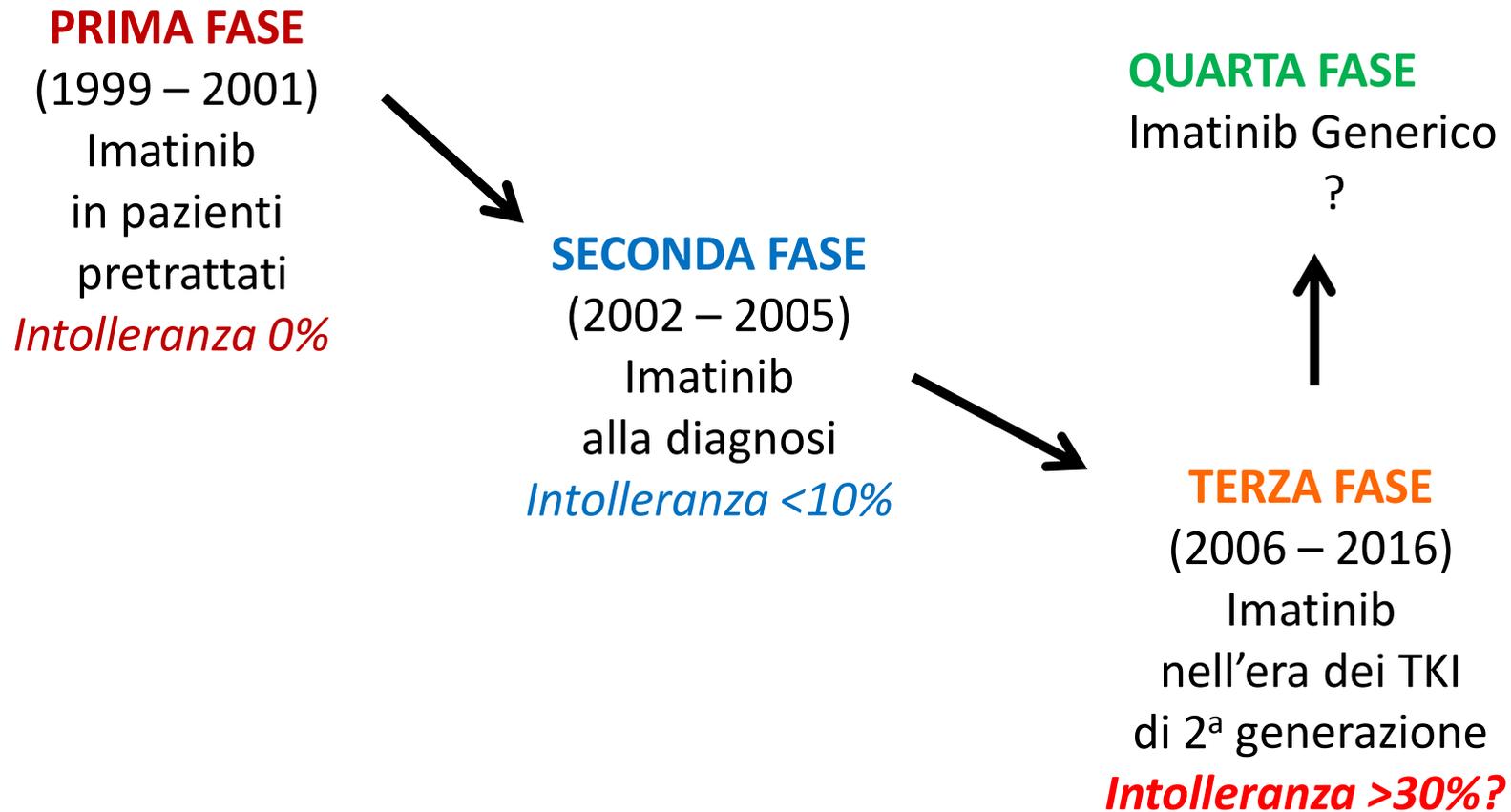
	Risposta citogenetica		Risposta molecolare	
	2009	2013	2009	2013
<b>Fallimento</b>				
3 mesi	< CHR	Ph+ > 95%	NA	NA
6 mesi	Nessuna CyR (Ph+ > 95%)	Ph+ > 35%	NA	BCR-ABL > 10%
12 mesi	< PCyR (Ph+ > 35%)	Ph+ > 0	NA	BCR-ABL > 1%
18 mesi	< CCyR	NA	NA	NA
Qualunque momento	Perdita di CCyR; CCA/Ph+	Perdita di CCyR; CCA/Ph+	Mutazioni	Perdita confermata di MMR; mutazioni

## Quando seconda linea: il concetto del «WARNING»

	Risposta citogenetica		Risposta molecolare	
	2009	2013	2009	2013
<b>Warning</b>				
<b>3 mesi</b>	No CyR (Ph+ > 95%)	Ph+ 36-95%	NA	BCR-ABL > 10%
<b>6 mesi</b>	< PCyR (Ph+ > 35%)	Ph+ 1-35%	NA	BCR-ABL 1-10%
<b>12 mesi</b>	PCyR (Ph+ 1-35%)	NA	NA	BCR-ABL 0,1-1%
<b>18 mesi</b>	NA	NA	< MMR	NA
<b>Qualunque momento</b>	NA	CCA/Ph- (-7, o 7q-)	Perdita di MMR o mutazioni, aumento dei livelli di trascritto	NA

**Quando seconda linea:** intolleranza/tossicità/fattori di rischio

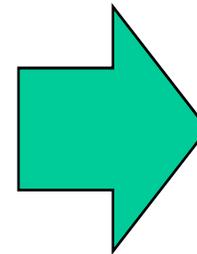
## INTOLLERANZA AD IMATINIB nel decennio TKI



## LMC 2017: scelta terapeutica in funzione della SOSPENSIONE del trattamento (TREATMENT FREE REMISSION)

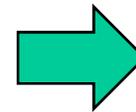
**IMATINIB:** dopo circa 5-8 anni di trattamento  
circa il 10-15% dei pazienti raggiunge una  
RISPOSTA MOLECOLARE PROFONDA STABILE

**NILOTINIB/DASATINIB:** dopo 3-5 anni di trattamento  
circa il 30-40% dei pazienti raggiunge una  
RISPOSTA MOLECOLARE PROFONDA STABILE



Se sospensione del TKI,  
circa il 40-60% dei  
pazienti rimane TFR

100 pazienti in imatinib: **4-6** in TFR dopo **5-8** anni  
100 paz nilotinib: **16-18** in TFR dopo **3-5** anni



Tutti gli altri continuano TKI

A parità di livello di risposta molecolare al momento non è noto quale paziente rimarrà in TFR e quale dovrà riprendere TKI (cellule staminali residue? sistema immunitario ?)

## CRITERI RILEVANTI PER LA SCELTA DEL TKI

- Sopravvivenza sovrapponibile con i diversi TKI autorizzati in prima linea
  - I dati di efficacia per ciascun farmaco
  - Categoria di rischio alla diagnosi/ presenza di ACA/Ph+
  - Comorbidità del paziente
  - Tollerabilità dei TKI e specificità degli effetti collaterali
  - Costo differente dei TKI (in particolare in considerazione dell'introduzione nello scenario terapeutico della LMC dell'imatinib equivalente che comporta un costo per paziente/giorno di terapia pari a:
    - imatinib generico (400 mg/die) : **€ 1,56** (*costo UP : € 0,39*)
    - con imatinib brand (400 mg/die): **€ 58,64** (*costo UP : € 14,66*)
    - nilotinib (600 mg/die) : **€ 96,28** (*costo UP : € 24,07 – cp da 150 mg*)
    - dasatinib (100 mg/die o 140 mg/die) : **€ 128,68** (*costo UP : € 128,68 – cp da 100 mg 140 mg*)
  - Opportunità di sospendere il trattamento (treatment free remission)
-

## FLOW-CHART TERAPEUTICA DI PRIMA LINEA DEL PAZIENTE CON LMC IN FASE CRONICA

### **imatinib equivalente:**

tutti i pazienti per i quali non sussistono le condizioni di seguito esplicitate per preferire un TKI di seconda generazione

**nilotinib, dasatinib** (utilizzo atteso: 10-30% dei pazienti candidabili all'uno o all'altro)

- pazienti giovani (<60 anni) per i quali è raccomandabile tentare la sospensione del trattamento e per i quali non sussistano comorbidità o fattori di rischio che controindichino l'impiego di un TKI di seconda generazione
- paziente ad alto rischio (sokal/Hashford/Eutos) o con ACA "major route"  
**(prima linea imatinib con rivalutazione obbligatoria per eventuale cambio terapia dopo 3 mesi)**
- pazienti per cui sia documentabile una specifica controindicazione all'impiego di imatinib
- qualora i pazienti siano considerati candidabili a entrambi i TKI di seconda generazione deve essere privilegiato quello a minor costo (nilotinib) **(20-25% seconde generazioni in prima linea)**

**Si raccomanda:** monitoraggio della risposta terapeutica ai TKI secondo linee guida ELN e costante segnalazione di eventi avversi e intolleranze.

Inoltre si raccomanda di segnalare tutte le reazioni avverse osservate (compresa l'inefficacia terapeutica), gravi e non gravi, attese ed inattese, come da direttiva Comunitaria e Normativa Nazionale.

---

## TERAPIA DI SECONDA LINEA (E SUCCESSIVE)

### PAZIENTE RESISTENTE A TKI DI PRIMA LINEA

Se il paziente affetto da LMC è resistente (fallimento secondo linee guida ELN) si passa ad altro TKI. Si ritiene che circa il 20% dei pazienti trattati in prima linea con imatinib passi alla seconda linea per inefficacia, mentre il dato non è ancora attualmente definito per i TKI di seconda generazione in prima linea in quanto il follow-up è ancora troppo breve.

La scelta del farmaco alternativo dipende:

- dalla presenza di mutazioni di ABL (in quanto ciascun TKI ha un proprio spettro di mutazioni resistenti). Le mutazioni di ABL rendono conto di circa il 50% dei casi di resistenza; la mutazione T315I è sensibile solo a **ponatinib** che rappresenta quindi l'unica opzione tirosino-chinasica valida in questo caso. L'analisi mutazionale deve essere eseguita secondo sequenziamento Sanger presso laboratori standardizzati.
  - dalla presenza di comorbidità del paziente (in quanto il profilo di tossicità dei TKI è diverso per ciascun farmaco) Sono attualmente autorizzati 4 TKI per il trattamento di seconda linea: **nilotinib**, **dasatinib**, **bosutinib**, **ponatinib** ognuno con un diverso profilo di tossicità che andrà attentamente valutato prima della scelta. Complessivamente il 40-50% dei pazienti resistenti ad imatinib ottiene la RCC stabile passando a secondo TKI.
-

## **PAZIENTE INTOLLERANTE A TKI DI PRIMA LINEA (o linee successive)**

I pazienti che presentano effetti collaterali severi o anche effetti collaterali lievi ma cronici che impattano sulla qualità della vita sono candidabili a cambiare il TKI. Al momento le raccomandazioni ELN sugli eventi avversi suggeriscono **un'attenta valutazione della tipologia di intolleranza e/o evento avverso prima di cambiare TKI soprattutto quando la risposta antileucemica è ottimale**. In generale per eventi avversi precoci, di grado 1-2 non si intraprendono cambiamenti di farmaco ma eventuali brevi periodi di sospensione e/o riduzione del TKI. Per eventi avversi di grado 3 e 4 la sospensione temporanea è caldamente raccomandata, con ripresa del farmaco a dosaggio ridotto ed eventuale sospensione se l'effetto collaterale si ripresenta.

Al momento tutti i TKI (**imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib**), possono essere utilizzati in seconda linea in caso di intolleranza a precedente TKI seppur con indicazioni lievemente diverse tra loro.

---

# LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA 2017: imatinib generico

## Possibile scenario utilizzo inibitori TKI

80% nuove diagnosi → imatinib generico  
(se >70 anni >100%)

20% nuove diagnosi → 2G TKI:  
giovani, alto rischio sokal, «TFR?»

25% switch a 2G TKI  
efficacia  
tollerabilità

% TFR?

25% switch ad altro 2GTKI  
efficacia  
tollerabilità

16-18%  
TFR ?

Toscana:

INCIDENZA 60 nuove diagnosi/anno;

PREVALENZA se >90% vivi dal 2000 = circa 900 paz seguiti