

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
Leucemia Mieloide Cronica (CML)

| | | |
|--------------|---|--|
| Ed. 01 | | |
| Rev. | 00 | |
| Data | 21-10-21 | |
| Redazione | Dr. Bruno Martino | <i>Bruno Martino</i> |
| | Dr. Donatella Iolanda Vincelli | <i>Donatella Vincelli</i> |
| | Dr. Matteo Pacilli | <i>Matteo Pacilli</i> |
| | Dr. Pasquale Pannuti | <i>Pasquale Pannuti</i> |
| | Dr. ssa Francesca Cogliandro | <i>Francesca Cogliandro</i> |
| | Dr. ssa Jessica Germano' | <i>Jessica Germano</i> |
| | Dr. Corrado Mammi | <i>Corrado Mammi</i> |
| | Dr.ssa Bianca Maria Oliva | <i>Bianca Maria Oliva</i> |
| | Dr.ssa Maria Altomonte | <i>Maria Altomonte</i> |
| | Dr. Nicola Arcadi | <i>Nicola Arcadi</i> |
| | Dr. Said Al Sayyad | <i>Said Al Sayyad</i> |
| | Dr. Vincenzo Oriana | <i>Vincenzo Oriana</i> |
| | Dr. Alfonso Trimarchi | <i>Alfonso Trimarchi</i> |
| | Dr. Maurizio Maisano | <i>Maurizio Maisano</i> |
| | Dr. Massimo Martino | <i>Massimo Martino</i> |
| | Dr. Francesca A. Benedetto | <i>Francesca A. Benedetto</i> |
| | AIL Sezione Alberto Neri – Reggio Calabria | <i>AIL Sezione Alberto Neri</i> |
| Verifica | Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management | <i>U.O.S.D. Governo Clinico</i> |
| | Direttore Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità | <i>Direttore Ricerca e Governo dell'Eccellenza</i> |
| | Direttore Medico di Presidio | <i>Direttore Medico di Presidio</i> |
| Approvazione | Direttore Sanitario Aziendale | <i>Direttore Sanitario Aziendale</i> |

Indice

1. Obiettivi del PDTA
2. Gruppo di Lavoro
3. Scopo e Destinatari
4. Generalità
5. Unità operative coinvolte
6. Accesso del paziente e valutazione iniziale
7. Valutazione diagnostica
8. Esami di I livello
9. Esami di II livello
10. Valutazione prognostica
11. Valutazione comorbidità
12. Definizione piano terapeutico
13. Criteri per la valutazione della risposta LMC
14. Situazioni particolari
15. Responsabilità
16. Monitoraggio e attività di controllo
17. Bibliografia

1. Obiettivi del PDTA:

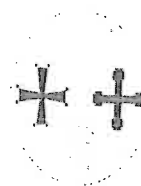
- Garantire omogeneità del percorso diagnostico e terapeutico del paziente affetto da Leucemia Mieloide Cronica (LMC) nell'ambito della rete ematologica calabrese.
- Rendere le cure accessibili e fruibili a tutti i pazienti.
- Consolidare la continuità delle cure al di fuori dell'ambiente ospedaliero (domicilio, territorio, hospice) a supporto del paziente, dei familiari e del caregiver.
- Migliorare la qualità assistenziale.
- Limitare i costi: riduzione delle prestazioni inappropriate, utilizzo razionale delle strutture e del personale, monitoraggio della spesa.
- Limitare la migrazione sanitaria



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

2. Gruppo di Lavoro

| Partecipante | Struttura di riferimento | Qualifica | Ruolo |
|----------------------------|--------------------------|--|--|
| Bruno Martino | UOC EMATOLOGIA | DIRETTORE | Responsabile Clinico diagnosi e cura delle malattie mieloproliferative |
| Donatella Iolanda Vincelli | UOC EMATOLOGIA | Responsabile Settore Semplice Neoplasie Mieloproliferative Croniche - UOC Ematologia GOM | Responsabile Clinico diagnosi e cura delle malattie mieloproliferative |
| Matteo Pacilli | UOC EMATOLOGIA | Incarico professionale - UOC Ematologia GOM | Medico clinico diagnosi e cura delle malattie mieloproliferative |
| Pasquale Pannuti | UOC EMATOLOGIA | Study Coordinator Borsista - UOC Ematologia | Coordinatore di ricerca clinica su malattie mieloproliferative |
| Francesca Cogliandro | UOC EMATOLOGIA | Data Manager Borsista - UOC Ematologia | Data Manager gestione studi clinici su malattie mieloproliferative |
| Jessica Germano' | UOC EMATOLOGIA | Caposala UOC Ematologia | Mangement delle somministrazioni e prelievi, segnalazione effetti collaterali, gestione catetere venoso centrale |
| Corrado Mammi | UOSD DI GENETICA MEDICA | Direttore | Diagnosi citogenetica e molecolare di malattie mieloproliferative croniche |
| Bianca Maria Oliva | UOC LABORATORIO | Alta specialità con incarico di diagnostica citoflorimetrica | Immunofenotipo cellulare |
| Maria Altomonte | UOC Farmacia | Direttore | Gestione farmaci |
| Nicola Arcadi | UOC Radiologia | Direttore | Indagini radiologiche ed ecografiche |

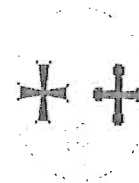
| | | | |
|---|--|---|---|
| | | | |
| Said Al Sayyad | Direttore UOC di Radioterapia | Direttore | Terapia radiante |
| Vincenzo Oriana | UOSD microcitemie Emostasi e Trombosi | Alta specialità UOSD microcitemie Emostasi e Trombosi | Studio trombofilico ed emorragico |
| Alfonso Trimarchi | UOC Centro Trasfusionale | Direttore | Terapia trasfusionale |
| Maurizio Maesano | UOC Anatomia Patologica | Direttore ff | Esame istologico biopsia ossea |
| Massimo Martino | UOC Centro Unico Regionale Trapianti di Cellule Staminali e Terapie Cellulari (C.T.M.O.) | Direttore | Trapianto di midollo |
| Francesco A. Benedetto | UOC Cardiologia | Direttore | Valutazione cardiologia strumentale |
| AIL sez. Alberto Neri Regio Calabria | UOC EMATOLOGIA | Volontari | Accoglienza e assistenza in ambulatorio day hospital e supporto della ricerca scientifica |

3. Scopo e Destinatari

Il presente PDTA definisce le raccomandazioni per la diagnosi, l' inquadramento prognostico, la terapia e il monitoraggio di efficacia e sicurezza dei trattamenti per i pazienti adulti (≥ 18 anni) affetti da leucemia mieloide cronica (LMC)

I destinatari sono i medici specialisti Ematologi operanti presso le UOC di Ematologia o presso i servizi di Ematologia costituiti in unità non ematologiche, i biologi, medici laboratoristici reponsabili delle procedure diagnostiche, i coordinatori infermieristici e gli infermieri operanti presso tali strutture.

Considerata la bassa incidenza della malattia, la distribuzione omogenea dei centri Ematologici (UOC) nella Regione e le limitazioni prescrittive di tutti i TKI di 2^a e 3^a generazione, i pazienti con LMC non dovrebbero essere di norma seguiti, negli servizi di Ematologia. Se ciò è ritenuto utile in casi particolari (età avanzata, difficoltà di spostamento) è raccomandata la discussione della diagnosi e del monitoraggio di ogni singolo caso tra il servizio curante e il centro ematologico di riferimento.



4. Generalità

La Leucemia Mieloide Cronica (LMC) è un disordine clonale della cellula staminale. La classificazione della WHO del 2008, (Vardiman et al. Blood 2009) rivista nel 2014, la colloca all'interno delle neoplasie mieloproliferative BCR-ABL1 positive.

E' una malattia neoplastica relativamente rara con un'incidenza di circa 1-2 casi/100.000 abitanti/anno. L'età mediana è di circa 55 anni, circa il 30% dei pazienti si presenta con >60 anni, ma esistono casi ad insorgenza giovanile.

La patogenesi della malattia è da ricondurre ad un'anomalia clonale della cellula staminale che si manifesta con un'eccessiva proliferazione dei precursori mieloidi nel midollo osseo, dovuta ad un'acquisita anomalia cromosomica, il cromosoma Philadelphia (Ph'), presente nel 95% dei casi di LMC.

Il cromosoma Ph' è il risultato della traslocazione bilanciata tra il gene Abelson (ABL1) dal cromosoma 9 ad una regione del cromosoma 22 definita breakpoint cluster region (BCR).

Pertanto, il risultato della traslocazione t(9;22) (q34;q11.2) è la proteina di fusione BCR-ABL1 con un'attività tirosin-chinasica, ereditata da ABL1, costitutiva, quindi non più regolata.

Si conoscono due forme differenti della proteina a seconda del suo peso molecolare, p210 (b3a2, b2a2) e p190 (e1a2). Il BCR-ABL1 è una tirosin-chinasi citoplasmatica che determina un'alterazione della proliferazione, dell'apoptosi e dell'adesione cellulare delle cellule neoplastiche. Il clone leucemico si sostituisce gradualmente alle cellule sane coinvolte.

Nei casi di LMC in cui non si osserva il cromosoma di Philadelphia, circa il 5% del totale, è possibile dimostrare con tecniche di biologia molecolare la presenza del gene di fusione BCR-ABL1.

La presenza della di tale alterazione molecolare differenzia la LMC dalle Malattie mieloproliferative Ph negative. Esistono rari casi di leucemia neutrofilica e LMC Ph' negativa. di 75 anni (3).

Il quadro clinico della LMC è costituito prevalentemente da splenomegalia, leucocitosi, e piastrinosi, a volte anche di notevole entità, con o senza anemia, cui si associa un corollario di sintomi aspecifici quali astenia, tensione addominale, senso di ripienezza precoce, artralgie, mialgie ed in alcuni casi calo ponderale.

Se non trattata, è caratterizzata da un **decorso clinico ad esito infausto** nell'arco di pochi anni. Nella fase iniziale della malattia, detta **fase cronica**, le cellule leucemiche tendono a crescere di numero con aumento del numero dei globuli bianchi nel sangue periferico a diverso grado maturativo e del volume della milza, ma conservano la capacità di maturare e di produrre cellule del sangue mature.

Durante questa fase il controllo della malattia è abbastanza agevole.

Dopo un periodo di tempo variabile, anche di qualche anno, fa seguito una seconda fase, detta **fase accelerata**, in genere della durata di mesi o pochi anni, in cui la malattia diventa più aggressiva e che, se non curata, inevitabilmente evolve nella **fase blastica**, in cui le cellule neoplastiche perdono la capacità di maturare e la malattia assume le caratteristiche di una leucemia acuta.

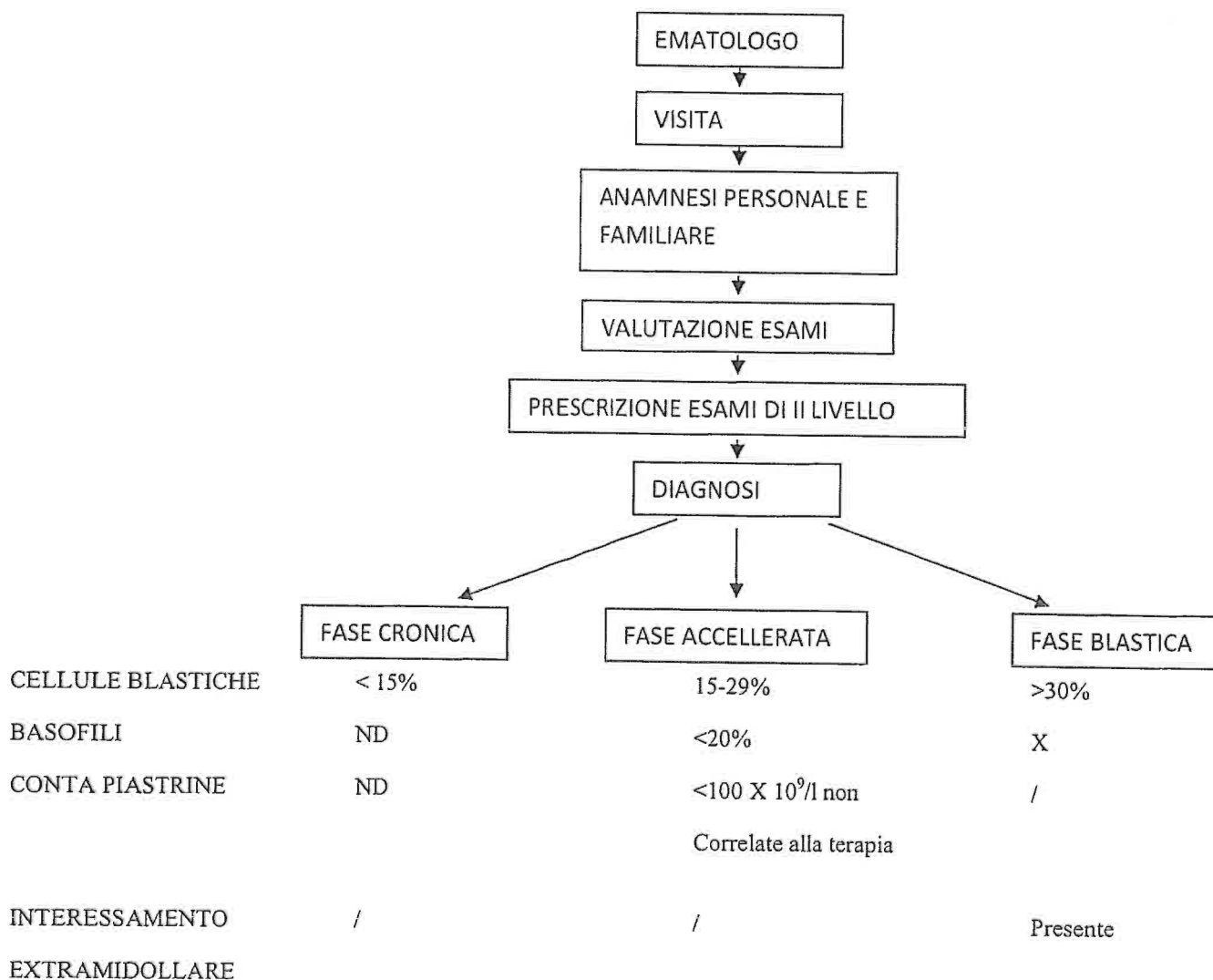
5. Unità Operative Coinvolte

- UOC Ematologia
- UOC CTMO
- UOC laboratorio
- UOC SIMT
- UOC Microbiologia
- UOC Radiologia
- UOC Medicina e Chirurgia D' Urgenza

6. Accesso del paziente e valutazione iniziale

Nella maggioranza dei casi il sospetto clinico viene posto in un contesto ambulatoriale, e a tale livello si svolge la fase diagnostica. È raccomandato il completamento delle indagini diagnostiche nella rco di 30 giorni dal primo accesso del paziente alla struttura ematologica. È auspicabile che nel medesimo termine sia disponibile il risultato dell' analisi citogenetica e della citogenetica molecolare, poichè tali esami possono fornire segnali di warning con ricadute sulla scelta del trattamento. Tuttavia, se le altre valutazioni diagnostiche, prognostiche e delle comorbidità sono completate, non è necessario attendere il risultato per iniziare il trattamento di prima linea.

7. Valutazione diagnostica



La **diagnosi** di LMC viene effettuata nell'85% dei casi durante fase cronica della malattia, molto più raramente nelle fasi accelerata e blastica.

L'**emocromo** mostra quasi sempre un aumento anche notevole del numero dei globuli bianchi a diverso grado di maturazione e a volte, un aumento del numero delle piastrine o una lieve anemia. In caso di sospetto diagnostico, è necessario l'esame microscopico dello striscio di sangue periferico ed un prelievo di aspirato midollare.

La diagnosi deve essere confermata dalla presenza del caratteristico cromosoma di Ph' all'analisi del **cariotipo** e/o dalla dimostrazione della presenza del gene di fusione BCR-ABL1 tramite tecniche di **biologia molecolare**.

8. Esami di I livello

- Anamnesi patologica remota e prossima, familiare (soprattutto riguardo patologie cardio-vascolari), abitudini di vita (fumo, alcool, attività fisica)
- Esame Obiettivo con valutazione epatosplenica comprensivo della valutazione della PA e dei polsi periferici
- Emocromo con formula e striscio periferico, con valutazione morfologica
- Funzionalità renale ed epatica Acido urico Glicemia a digiuno LDH
- Calcolo BMI
- Ricerca riarrangiamento BCR-ABL su sangue periferico con metodica P.C.R. qualitativa e/o quantitativa
- FISH per la ricerca di segnale di fusione BCR/ABL su nuclei in interfase

9. Esami di II livello

EMATOCHIMICI :

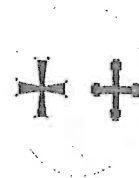
- VES, PCR
- Quadro proteico elettroforetico
- Pannello virologico comprensivo di HBsAg, anti HBsAb, anti HBcAb, HBV DNA (solo in chi è anti HBc Ab pos), HCV, HIV
- PT, aPTT, Fibrinogeno, ATIII, D-Dimero
- Colesterolo Totale, HDL, LDL, Trigliceridi
- Amilasi, Lipasi
- Screening Trombofilico i caso di anamnesi positiva
- Test di gravidanza se applicabile



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

DIAGNOSI MORFOLOGICA, CITOGENETICA E DI BIOLOGIA MOLECOLARE SU ASPIRATO MIDOLLARE

- Aspirato midollare con analisi morfologica ed indagini di citogenetica convenzionale o FISH in assenza di metafasi e biologia molecolare qualitativa (opzionale l'analisi quantitativa) secondo le indicazioni riportate sulle R.I.L. del network CML LabNet.
- Biopsia osteomidollare (non obbligatoria, consigliata se trombocitosi e/o segni di displasia).
- Analisi mutazionale in pazienti alla diagnosi solo in fase accelerata o in crisi blastica

ESAMI RADIOLOGICI:

- Rx torace standard in 2p
- Ecografia addome superiore ed inferiore
- ECG ed Ecocardiografia

ESAMI opzionabili in casi particolari

Accertamenti opzionali sulla base del quadro clinico alla diagnosi e delle comorbidità:

- Ormoni tiroidei,
- Hb glicata
- Spirometria
- Valutazione cardiologica specialistica
- Esecuzione doppler TSA e arterioso AAI
- Ulteriori accertamenti aggiuntivi e valutazione interdisciplinare in presenza di di comorbidità a seconda dell'organo coinvolto (rene, fegato, polmone, sistema endocrino)

10. Valutazione Prognostica

I pazienti con LMC, alla diagnosi, vengono classificati in tre categorie di rischio: alto, intermedio e basso rischio, secondo i rischi SOKAL, HASFORD EUTOS e ELTS (Sokal JE et al. Blood 1984; Hasford J et al. J Nat Canc Inst.1998; Hasford J et al. Blood 2011; Pfirmann M et al. Leukemia. 2016). Il rischio Sokal ed Hasford valutano il rischio di evoluzione di malattia, il rischio Eutos prende maggiormente in considerazione la probabilità di ottenere una CCyR a 18 mesi, mentre il rischio ELTS calcola la probabilità di decesso a causa della LMC. In tutti gli scores vengono prese in considerazione variabili differenti. Nella pratica clinica, attualmente, il rischio Sokal è il più utilizzato; tuttavia lo score ELTS è maggiormente predittivo. L' utilizzo degli score alla diagnosi è fondamentale in quanto predittivo della risposta alla terapia dell' outcome del paziente

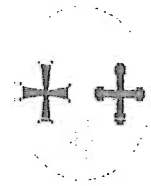
11. Valutazione Comorbidità

Le comorbidità dei pazienti devono essere valutate alla diagnosi mediante accurata anamnesi accompagnata dall'esecuzione di test di laboratorio e strumentali. La scala di valutazione più comunemente usata è quella di Charlson [14].

Ai fini della scelta della terapia di prima linea è indispensabile eseguire in tutti i pazienti le seguenti indagini:

- profilo ematochimico (includente funzione renale, epatica, glicemia, Hb glicata, colesterolo frazionato, trigliceridi, amilasi e lipasi, ionemia)
- elettrocardiogramma (obbligatorio), ecocardiogramma (raccomandato)
- sierologia H BV

Il rischio cardiovascolare globale può essere calcolato secondo il modello proposto dalla Società Europea di Cardiologia [15]. La valutazione cardiovascolare deve includere l'esame obiettivo, con valutazione dei polsi periferici, l'esecuzione di un elettrocardiogramma e un ecocardiogramma. Ulteriori approfondimenti, come il calcolo dell'ABI (ankle-brachial index), sono indicati nei pazienti che presentano più di un fattore di rischio cardiovascolare. In tutti i pazienti con almeno tre fattori di



rischio cardiovascolare o comunque con rischio cardiovascolare elevato va eseguito un Doppler arterioso degli arti inferiori e dei tronchi sovra-aortici (TSA).

Le comorbidità possono essere più determinanti della LMC stessa nel condizionare la prognosi [16]. L'esclusione di pazienti con comorbidità multiple e severe dagli studi clinici impone cautela e attenzione nella scelta dei TKI nella pratica clinica.

Riattivazione di epatite B: si sono verificati casi di riattivazione di epatite B in pazienti che sono portatori cronici di questo virus dopo trattamento con TKI. Alcuni casi hanno portato a insufficienza epatica acuta o epatite fulminante con esito fatale. Tutti i pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV prima di cominciare il trattamento con TKI e, in caso di stato sierologico indicativo di infezione attiva o portatore cronico occulto, devono essere valutati dallo specialista infettivologo (o gastroenterologo) per l'indicazione a terapia / profilassi anti-HBV.

Non sono riportate consistenti segnalazioni di altre infezioni opportunistiche nei pazienti con LMC in trattamento con TKI. Eventuali accertamenti microbiologici specifici per escludere infezioni virali, batteriche, fungine o micobatteriche prima di iniziare il trattamento possono essere eseguiti nel singolo paziente in base all'anamnesi e in presenza di sospetto clinico, ma non sono necessari nella maggior parte dei casi. Nei pazienti in fase avanzata, specie se con storia di prolungata citopenia, va posta maggior attenzione nella valutazione delle comorbidità infettive all'esordio.

Non sono definibili raccomandazioni specifiche per la terapia vaccinale dei pazienti con LMC all'esordio e in trattamento con TKI. La LMC e i trattamenti ad essa correlati non rappresentano una controindicazione ai vaccini, se indicati per età, rischio epidemiologico o comorbidità.

12. Definizione Piano Terapeutico

La terapia della LMC si basa attualmente sull'uso dei farmaci inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) di prima (Imatinib), seconda (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib) e terza generazione (Ponatinib).

La presenza di comorbidità, attentamente valutate, suggerisce cautela nell'utilizzo di:

- IMATINIB in caso di insufficienza renale o scompenso cardiaco non controllato
- NILOTINIB in caso di Patologie ischemiche cardiovascolari rilevanti e diabete mellito scarsamente controllato

- DASATINIB in caso di Patologie respiratorie rilevanti, ipertensione polmonare e sanguinamenti gastroenterici
- BOSUTINIB in caso di insufficienza renale
- PONATINIB in caso di Patologie cardiovascolari.

Le dosi dei farmaci possono essere modulate sulla base dell'efficacia e della tolleranza e/o tossicità.

Relativamente alla gestione delle tossicità in corso di terapia si rimanda alle linee guida NCCN, ELN e alle schede tecniche dei singoli farmaci.

Terapia di prima linea

Le opzioni per la terapia di prima linea della **fase cronica** comprendono:

- imatinib 400 mg 1 volta al giorno, oppure
- nilotinib 300 mg 2 volte al giorno, oppure
- dasatinib 100 mg 1 volta al giorno

L'interferone può essere impiegato nei rari casi in cui nessun TKI possa essere utilizzato (ad es. in corso di gravidanza).

Nella **fase accelerata e blastica** è raccomandato il trattamento di prima linea con imatinib 600 mg/die e tipizzazione HLA. Considerato l'elevato rischio di non risposta/progressione è raccomandato monitoraggio molto ravvicinato e tempestivo shift a TKI di seconda generazione se non ottenimento di una risposta citogenetica / molecolare soddisfacente.

Nella **fase blastica** considerare l'associazione di chemioterapia di induzione + imatinib 600 mg/die. Terapia delle linee successiva alla prima

Le opzioni per la terapia di seconda o successive linee comprendono:

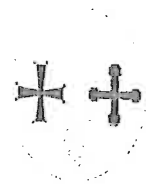
- nilotinib 400 mg 2 volte al giorno, oppure
- dasatinib 100 mg 1 volta al giorno, oppure
- bosutinib 500 mg 1 volta al giorno⁵, oppure



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

- ponatinib 45 mg 1 volta al giorno

con restrizioni da scheda tecnica relative all'uso precedente di altri TKI, la presenza di mutazioni o di controindicazioni all'uso di altri TKI

Dispensazione e Monitoraggio AIFA

Imatinib è inserito in fascia H e non prevede monitoraggio AIFA. La prescrizione di imatinib può essere fatta da tutti i medici specialisti Ematologi nei centri ematologici di riferimento.

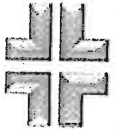
Nilotinib, dasatinib, bosutinib e ponatinib sono inseriti in fascia H e sottoposti a monitoraggio AIFA. La prescrizione è limitata ai Centri Prescrittori Accreditati

Farmaci Generici

Imatinib è l'unico TKI per il quale siano disponibili in commercio formulazioni generiche, mentre dasatinib e nilotinib sono prossimi al termine della copertura brevettuale. In generale, quando disponibili vanno impiegate le formulazioni generiche, sia nei pazienti che hanno indicazione a iniziare un nuovo trattamento con quel TKI sia nei pazienti che stanno ricevendo il TKI branded. Per questi ultimi, tuttavia, il profilo di tollerabilità dei farmaci generici può essere diverso da quello del farmaco branded, in particolare dal punto di vista gastrointestinale. Lo sviluppo di intolleranza in pazienti trattati per mesi o anni con un dato TKI è poco frequente ma si associa alla non aderenza e in definitiva al rischio di perdita della risposta [17]. Qualora emergessero esigenze specifiche correlate ad allergie/intolleranze per una qualsiasi delle formulazioni del medicinale e conseguentemente il clinico individuasse la necessità che un paziente riceva uno specifico prodotto, lo stesso potrà indicare sulla prescrizione la clausola di non sostituibilità opportunamente motivata.

Indicazioni e gestione di TKI

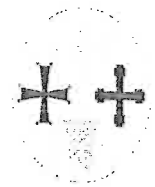
La tossicità ematologica (anemia, neutropenia, piastrinopenia) è comune a tutti i TKI ed è maggiore nelle prime settimane dall'inizio del trattamento. I



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

2G/3G TKI determinano tossicità ematologica di grado severo (grado 23 sec. CTC) con frequenza leggermente superiore a imatinib. Tossicità ematologiche tardive (>12 mesi di trattamento) non sono comuni e devono far prendere in considerazione l'ipotesi dell'insorgenza di disturbi ematologici clonali non correlati alla LMC. L'anemia tardiva è un effetto collaterale segnalato in pazienti anziani trattati per anni con imatinib, e può correlare a riduzione della funzione renale. Le citopenie indotte dal trattamento con TKI in pazienti responder possono essere gestite con l'impiego di fattori di crescita.

Imatinib

Indicazione: LMC di nuova diagnosi in fase cronica, o in fase accelerata, o in fase blastica

Posologia: per la fase cronica 400 mg 1 volta al giorno, indipendentemente dai pasti; per le fasi avanzate dosi superiori (fino a 800 mg al giorno)

Eventi avversi: gli eventi avversi sono nella gran parte dei casi di grado lieve e moderato. Gli eventi avversi non ematologici più frequenti sono: nausea (50%), vomito e diarrea (45%), dolore addominale (37%), dispepsia, mialgie (47%) e crampi muscolari (49%), fatigue (39%), dolori articolari (31%), edemi e rash cutaneo, cefalea (37%), vertigini (19%), edema orbitario, aumento della lacrimazione, secchezza oculare e visione offuscata. Questi disturbi sono in genere controllabili con terapia sintomatica e buona parte di essi tende a regredire nel tempo.

Sono stati segnalati casi di grave ritenzione dei fluidi (effusione pleurica, edema, edema polmonare, ascite, edema superficiale) nel 2,5% dei pazienti. E' raccomandato monitorare il peso dei pazienti.

Gli eventi avversi cardiovascolari non sono comuni: tachicardia, emorragia cerebrale, ipertensione arteriosa, cardiopatia congestizia, edema polmonare, fenomeno di Raynaud si sono osservati nello 0.1-1% dei pazienti. Raramente si sono avuti fibrillazione atriale, ischemia miocardica, angina pectoris, aumento della pressione intracranica e pericardite.

Eventi avversi biochimici: l'ipofosfatemia è un evento comune e non richiede modifiche della dose; iperuricemia, iperglicemia, iponatriemia,

ipertransaminasemia, ipo o iperkaliemia, iperamilasemia sono poco frequenti e in genere non richiedono sospensione o modifica della dose

Interazioni: imatinib è metabolizzato prevalentemente attraverso l'isoforma CYP3A4 del citocromo p450. I forti inibitori di CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, voriconazolo, levotiroxina, amiodarone, verapamil, claritromicina) possono determinare aumento della concentrazione plasmatica di imatinib. Gli induttori di CYP3A4 (ad es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) possono determinare diminuzione della concentrazione plasmatica di imatinib. L'inibizione della P-glicoproteina (PgP) indotta dagli inibitori di pompa protonica può aumentare l'esposizione cellulare a imatinib.

Nilotinib

Indicazione: LMC di nuova diagnosi in fase cronica

LMC in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib

Vi è nella pratica clinica una raccomandazione di utilizzo preferenziale di nilotinib in prima linea in pazienti con alto rischio, privi di significative comorbidità oppure in pazienti privi di significative comorbidità per cui possa essere perseguibile un obiettivo di sospensione del trattamento.

Posologia: 300 mg due volte al giorno nei pazienti con LMC di nuova diagnosi in fase cronica, 400 mg due volte al giorno nei pazienti con LMC in fase cronica o accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia. Nilotinib deve essere assunto due volte al giorno a distanza di circa 12 ore e non deve essere assunto con il cibo. Non si deve assumere cibo nelle 2 ore precedenti e per almeno un'ora dopo l'assunzione della dose.

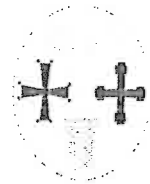
Eventi avversi: le più frequenti (210%) reazioni avverse non ematologiche sono rappresentate da eruzione cutanea, prurito, cefalea, nausea, stanchezza, alopecia, mialgia e dolore addominale. Nella maggior parte dei casi la gravità dell'evento è stata da lieve a moderata. Stipsi, secchezza della cute, astenia, spasmi muscolari, diarrea, artralgia, dolore addominale, vomito ed edema periferico sono stati osservati meno comunemente (5-10%), con gravità da lieve a moderata, gestibili generalmente senza necessità di ridurre la dose.



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

Eventi avversi di particolare interesse: nei pazienti in trattamento con nilotinib possono manifestarsi eventi cardiovascolari, più frequentemente osservabili in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. E' fondamentale pertanto valutare sia la presenza che lo stato di controllo dei fattori di rischio cardiovascolari, talora misconosciuti anche dal paziente, al fine di intervenire su quelli modificabili, con cambiamenti dello stile di vita o avvio di trattamento farmacologico, cercando di raggiungere i target consigliati dalle linee guida della European Society of Cardiology [15].

Il monitoraggio cardiovascolare raccomandato in assenza di fattori di rischio cardiovascolare alla diagnosi comprende valutazione della pressione arteriosa ogni 3 mesi, valutazione di ionemia, glicemia e assetto lipidico al 3°, 6° e 12° mese dall'inizio del trattamento, poi ogni 12 mesi.

Il monitoraggio cardiovascolare raccomandato in presenza di fattori di rischio cardiovascolare alla diagnosi comprende esame fisico con valutazione dei polsi periferici e della pressione arteriosa ogni 3 mesi, valutazione di ionemia, glicemia e assetto lipidico al 3°, 6° e 12° mese dall'inizio del trattamento, poi ogni 12 mesi, valutazione di HbA1c ogni 6 mesi (nei pazienti con diabete), questionario di Edimburgo ed eco-doppler TSA e arti inferiori ogni 12 mesi.

Eventi avversi biochimici: sono frequenti ipofosfatemia, incremento degli enzimi pancreatici (lipasi e amilasi), degli indici di funzionalità epatica (bilirubina, ALT e AST), dei lipidi ematici (colesterolo, trigliceridi) e della glicemia. Raramente questi eventi rappresentano spie di potenziali o reali danni d'organo. Nei pazienti che presentano alterazioni biochimiche di grado più elevato può essere indicata, secondo scheda tecnica del farmaco, l'interruzione temporanea o definitiva della terapia.

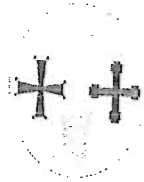
Interazioni: nilotinib è metabolizzato prevalentemente attraverso l'isoforma CYP3A4 del citocromo p450. Le interazioni con gli inibitori e gli induttori di CYP3A4 sono analoghe a quelle riportate per imatinib. L'inibizione di CYP3A4 indotta dal succo di pompelmo sembra determinare un effetto maggiore sulla biodisponibilità di nilotinib rispetto agli altri TKI. E' sconsigliato l'impiego di simvastatina che compete per il medesimo isoenzima: per il trattamento della dislipidemia associata a nilotinib è preferibile impiegare pravastatina o rosuvastatina. Nonostante nilotinib abbia



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

una solubilità pH-dipendente, l'impiego contemporaneo di antiacidi o inibitori di pompa protonica non sembra alterare il metabolismo di nilotinib.

Dasatinib

Indicazione: LMC di nuova diagnosi in fase cronica

LMC in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib

Nella pratica clinica è preferibile l'uso di dasatinib in prima linea in pazienti con alto rischio ed età inferiore a 50 anni in pz con comorbidità cardiovascolari e diabete non controllato

Posologia: 100 mg una volta al giorno (fase cronica) o 140 mg una volta al giorno (fase avanzata); il cibo non interferisce con l'assorbimento del farmaco.

Eventi avversi: le più frequenti (>10%) reazioni avverse non ematologiche sono rappresentate da infezioni (batteriche, virali, fungine e a eziologia non specificata), cefalea, diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, eruzione cutanea, dolore muscoloscheletrico, edemi periferici. Nella maggior parte dei casi la gravità dell'evento è stata da lieve a moderata.

Eventi avversi di particolare interesse: in corso di terapia con dasatinib sono stati riportati rari casi di emorragia di grado 3 o 4 (1%), tipicamente associata a trombocitopenia di grado 3 o 4. È noto comunque che il trattamento con dasatinib è in grado di interferire in modo reversibile sull'attivazione delle piastrine. Particolare attenzione deve pertanto essere prestata nel caso di pazienti che utilizzano già medicinali che inibiscono la funzione piastrinica o anticoagulanti.

Dasatinib può essere associato a ritenzione di liquidi, e può indurre versamento pleurico. Tale evento avverso si verifica in una percentuale pari a circa il 20-25% dei casi, è di grado 3 o 4 in una percentuale pari a circa il 5%. Fattori di rischio per lo sviluppo di tale evento avverso sono l'età superiore ai 65 anni, presenza di concomitanti cardiopatie, ipertensione arteriosa, pneumopatie o patologie autoimmuni. Tale evento avverso può presentarsi in qualsiasi momento nell'arco del follow-up ed è ricorrente nella maggior parte dei casi. Se viene diagnosticato un versamento pleurico, il

trattamento con dasatinib deve essere sospeso fino a quando il paziente non è asintomatico o è ritornato alla condizione basale. Se l'episodio non migliora entro una settimana circa, è necessario considerare un ciclo di diuretici o, preferibilmente, di corticosteroidi o ambedue contemporaneamente. Dopo la risoluzione del primo episodio deve essere valutata la reintroduzione di dasatinib allo stesso livello di dosaggio, se l'evento avverso era di grado 1 -2. Dopo la risoluzione di un successivo ulteriore episodio o dopo la risoluzione di un episodio grave (grado 3-4) e qualora si volesse proseguire il trattamento con dasatinib, il farmaco deve essere reintrodotta riducendo la dose. Si raccomanda comunque di valutare la possibilità di trattare il paziente con una terapia alternativa.

Casi di ipertensione arteriosa polmonare pre-capillare (confermata da cateterizzazione cardiaca destra) sono stati riportati in associazione al trattamento con dasatinib in una percentuale pari all'1%. I pazienti che sviluppano dispnea e affaticamento dopo aver iniziato la terapia con dasatinib devono essere valutati per eziologie comuni, che includono versamento pleurico, edema polmonare, anemia o infiltrazione polmonare. Durante questa valutazione, la dose di dasatinib deve essere ridotta oppure la terapia deve essere interrotta. La diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare deve essere presa in considerazione se non venisse trovata alcuna spiegazione, o se non ci fosse alcun miglioramento con la riduzione della dose o l'interruzione della terapia. Se la diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare è confermata, dasatinib deve essere interrotto definitivamente.

Interazioni: dasatinib è metabolizzato prevalentemente attraverso l'isoforma CYP3A4 del citocromo p450. Le interazioni con gli inibitori e gli induttori di CYP3A4 sono analoghe a quelle riportate per imatinib. L'impiego di H₂-antagonisti o inibitori di pompa protonica è sconsigliato perché tali farmaci riducono la biodisponibilità di dasatinib. L'utilizzo di calcio-antagonisti che inibiscono sia CYP3A4 che la proteina di trasporto BRCP (verapamil, diltiazem) è sconsigliato per il marcato aumento di esposizione a dasatinib.

Bosutinib

Indicazione: pazienti con LMC in fase cronica, accelerata o blastica, trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali un successivo trattamento con imatinib, nilotinib e dasatinib non è considerata un'opzione terapeutica appropriata.

Posologia: 500 mg 1 volta al giorno, con il pasto.

Eventi avversi: le più frequenti (..?.10%) reazioni avverse non ematologiche sono rappresentate da diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, rash cutaneo/prurito, cefalea, tosse, artralgie, febbre ed edemi periferici. Eventi avversi meno comuni includono: infezione vie respiratorie, riduzione dell'appetito, disidratazione e disionemia, versamento pericardico, versamento pleurico, prolungamento del QTc, gastrite.

Eventi avversi di particolare interesse: il trattamento con bosutinib è associato a diarrea e vomito. I pazienti con diarrea e vomito devono essere gestiti con il trattamento standard, che include un medicinale antidiarroico o antiemetico e/o la reintegrazione di liquidi. Questi eventi possono essere gestiti inoltre con la sospensione temporanea di bosutinib, la riduzione della dose e/o l'interruzione definitiva di bosutinib. L'agente antiemetico domperidone può causare l'allungamento dell'intervallo QT (QTc, intervallo QT corretto) e indurre torsioni di punta (aritmie); pertanto si deve evitare la somministrazione concomitante di domperidone.

Eventi avversi biochimici: il trattamento con bosutinib è associato ad aumenti delle transaminasi epatiche (ALT, AST) che si possono verificare in genere nelle fasi iniziali del trattamento. Per aumenti delle transaminasi di grado 3 o superiore è indicata la sospensione temporanea di bosutinib (eventualmente riducendo la dose dopo il recupero al grado 1 o al valore basale), specialmente in caso di aumento concomitante della bilirubina. Aumenti della lipasi e della amilasi sieriche sono frequenti, raramente accompagnate da segni clinici di pancreatite (sintomi addominali). Il trattamento con bosutinib potrebbe causare una diminuzione clinicamente significativa della funzionalità renale: negli studi clinici si è osservata nel tempo una riduzione del tasso stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) nei pazienti trattati con bosutinib.

Interazioni: bosutinib è metabolizzato prevalentemente attraverso l'isoforma CYP3A4 del citocromo p450. Le interazioni con gli inibitori e gli induttori di CYP3A4 sono analoghe a quelle riportate per imatinib. Bosutinib non deve essere associato a inibitori di pompa protonica. Gli antiacidi a breve durata d'azione possono essere impiegati separando la dose (è preferibile l'assunzione di bosutinib al mattino e degli antiacidi la sera).

Ponatinib

Indicazione: pazienti con LMC in fase cronica, accelerata o blastica resistenti a dasatinib o nilotinib, intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato; oppure nei quali è stata identificata la mutazione T315I.

Posologia: 45 mg una volta al giorno.

Eventi avversi: le più frequenti (?_10%) reazioni avverse non ematologiche sono rappresentate da eruzione cutanea, cute secca, prurito, cefalea, ipertensione, fatigue, astenia, dolori ossei, artralgia, mialgia, disturbi addominali e infezioni delle vie respiratorie superiori.

Eventi avversi di particolare interesse: In pazienti trattati con ponatinib si sono verificate occlusioni arteriose, tra cui infarto del miocardio, ictus, occlusione arteriose della retina, stenosi dei grandi vasi arteriosi del cervello, severa vasculopatia periferica, stenosi dell'arteria renale (associata ad un peggioramento dell'ipertensione, labile o resistente a trattamento) e necessità di procedure di rivascularizzazione urgenti. Tali eventi si sono manifestati in pazienti con o senza fattori di rischio cardiovascolare, inclusi pazienti di età uguale o inferiore a 50 anni. Gli eventi avversi di occlusione arteriosa sono stati più frequenti con l'aumento dell'età e nei pazienti con storia di ischemia, ipertensione, diabete o iperlipidemia. Ponatinib non deve essere usato in pazienti con una storia di infarto del miocardio, precedente rivascularizzazione o ictus, a meno che il potenziale beneficio del trattamento superi il potenziale rischio.

Prima di iniziare il trattamento con ponatinib è necessario valutare il profilo cardiovascolare del paziente, e i fattori di rischio cardiovascolare devono essere gestiti attivamente. Durante il trattamento con ponatinib si deve continuare a monitorare il profilo cardiovascolare e deve essere ottimizzata la terapia medica e di supporto per le condizioni che contribuiscono al rischio cardiovascolare. In un paziente con sospetto sviluppo di un evento occlusivo arterioso, il trattamento con ponatinib deve essere immediatamente interrotto. Una volta risolto l'evento, la decisione di riprendere la terapia con ponatinib deve basarsi su una valutazione del beneficio-rischio.

Nei pazienti trattati con ponatinib reazioni avverse tromboemboliche venose si sono verificate nel 6% dei pazienti, incluse occlusioni venose retiniche associate in alcuni casi a compromissione permanente della capacità visiva o perdita permanente della vista.

Eventi avversi biochimici: il trattamento con ponatinib può portare ad aumenti dei livelli di ALT, AST (molto comune), bilirubina, fosfatasi alcalina e GGT (comune). Non comuni sono i casi di epatotossicità, insufficienza epatica e ittero. Aumento dei livelli sierici di amilasi/lipasi è stato segnalato come evento comune nei pazienti trattati con ponatinib, in alcuni casi associato a casi di pancreatite clinicamente significativi. Nella maggior parte dei pazienti la tossicità epatica e/o pancreatica si manifesta nei primi mesi di trattamento.

Interazioni: ponatinib è metabolizzato prevalentemente attraverso l'isoforma CYP3A4 del citocromo p450. Le interazioni con gli inibitori e gli induttori di CYP3A4 sono analoghe a quelle riportate per imatinib. Ponatinib è un inibitore di PgP e della proteina di trasporto BCRP, pertanto può aumentare la concentrazione plasmatica dei substrati della PgP (ad es. digossina, dabigatran, colchicina, pravastatina) o BCRP (ad es. metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), potenziando il loro effetto terapeutico.

13. Criteri per la valutazione della risposta LMC

Dopo la diagnosi e quindi all'inizio del trattamento è indispensabile valutare la risposta alla terapia quale predittore di evoluzione e di sopravvivenza a lungo termine. Ogni valutazione verrà eseguita alla diagnosi e con timing differenti durante il corso del trattamento

| TIPO DI RISPOSTA | PARAMETRI | TIMING |
|---|--|--|
| Ematologica | PLTS < 450.000 Gb < 10.000 Eosinofili < 5% No di forme immature No splenomegalia | Alla diagnosi, ogni 7-10 giorni fino a raggiungimento e conferma della CHR, mensilmente per i primi 3 mesi, poi ogni 3 mesi |
| Citogenetica | CCyR: Ph 0% PCyR: Ph 1-35% mCyR: Ph 36-65% minCyR: Ph 66- 95% No CyR: Ph > 95% | Alla diagnosi, a 3 mesi, poi ogni 3 mesi fino a raggiungimento della CCyR . Da ripetere in caso di fallimento, tossicità ematologica prolungata. |
| Biologia molecolare RT-Q-PCR | CMol : Bcr/Abl non detectabile in RT-Q-PCR MR2: ≤ 1 MMol: MR3: ≤ 0.1 MR4: ≤ 0.01 MR4,5: ≤ 0.0032 MR5 : ≤ 0.001 | Ogni 3 mesi fino a MMolR , poi ogni 3-6 mesi |
| Analisi mutazionale | In caso di warning, di fallimento, prima del cambio di terapia. | |

In base ai risultati ottenuti, in termini di risposta ematologica, citogenetica e molecolare, dopo terapia di I° linea, con qualsiasi TKI, il paziente verrà classificato secondo tre categorie di risposte

| OTTIMALE | WARNING | FALLIMENTO |
|-----------------------------|--------------------------------|--|
| Diagnosi | NA | Alto rischio o CCA/Ph*, major route |
| 3 mesi | BCR/ABL ≤ 10% e/o Ph+ ≤ 35% | BCR/ABL > 10% e/o PH+ 36-95% |
| 6 mesi | BCR/ABL < 1% e/o Ph+ < 0% | BCR/ABL 1-10% e/o PH+ 1-35% |
| 12 mesi | BCR/ABL < 0.1% | BCR/ABL > 0.1- 1% |
| In qualunque momento | BCR/ABL ≤ 0.1% | CCA/Ph- (-7 o 7q-) |
| | | No CHR o Ph > 95% o Nuove mutazioni BCR/ABL > 10% e/o PH+ > 65% e/o nuove mutazioni BCR/ABL > 10% e/o PH+ > 35% e/o nuove mutazioni Perdita della CHR Perdita CCyR Perdita confermata di MMR -Mutazioni -CCA/Ph+ |

14. Situazioni Particolari

Gravidanza e Paternità

Circa il 25% dei pazienti alla diagnosi di LMC ha meno di 45 anni e la prospettiva di una terapia a lungo termine con TKI deve confrontarsi con potenziali progettualità di concepimento, o con l'occorrenza di una gravidanza non pianificata.

Negli uomini l'assunzione di TKI non sembra avere effetti sulla fertilità, né determinare maggiore incidenza di aborto spontaneo o anomalie fetali. I casi riportati in letteratura non sono sufficientemente numerosi per fornire raccomandazioni con alto livello di evidenza, tuttavia si considera ragionevole consentire la paternità ai pazienti di sesso maschile in terapia con TKI. Sono disponibili molte più informazioni con imatinib che con altri TKI.

Al contrario, l'assunzione di TKI durante il concepimento e la gravidanza in pazienti di sesso femminile è stata associata ad un maggior rischio sia di aborto spontaneo che di anomalie fetali. Idealmente una gravidanza va pianificata quando la paziente presenta i requisiti per la TFR (vedi sezione 6.3 di questo documento) e la terapia con TKI va sospesa prima del concepimento. In caso di gravidanza non pianificata il trattamento con TKI va immediatamente sospeso e la paziente dovrebbe rimanere senza terapia per tutta la durata della gravidanza. Il monitoraggio durante la gravidanza prevede l'esecuzione di emocromo e qPCR una volta al mese. In genere non è necessario alcun trattamento per la LMC per valori di BCR-ABL1 < 1%. In caso di perdita della risposta citogenetica e/o della risposta ematologica il trattamento di prima scelta, data la sicurezza di impiego, è l'interferone. In caso di mancata risposta o di intolleranza all'interferone è necessaria una valutazione individuale del beneficio/rischio: non sono disponibili sufficienti evidenze per raccomandare l'impiego di un TKI rispetto a un altro, tuttavia si stanno accumulando casistiche (ancora limitate) su nilotinib, in particolare se impiegato dal secondo trimestre in avanti. Dopo il parto la terapia con TKI va ripresa immediatamente se la paziente non presenta i requisiti per continuare la TFR. L'assunzione di TKI è incompatibile con l'allattamento.

Nei casi in cui la LMC viene diagnosticata durante la gravidanza sono da considerare quali opzioni di trattamento la leucaferesi, l'interferone,

l'idrossiurea, associati ad aspirina a bassa dose o eparina a basso peso molecolare in caso di piastrinosi. Le evidenze disponibili sull'impiego di TKI prima del parto sono limitate e non consentono di fornire raccomandazioni.

Sospensione del trattamento

Negli ultimi anni si sono accumulate evidenze solide sulla possibilità di sospendere il trattamento in pazienti con risposta molecolare profonda prolungata che abbiano ricevuto per un tempo sufficientemente lungo (anni) terapia con TKI. Tali evidenze, derivate inizialmente da studi clinici controllati, consentono di considerare la TFR un'opzione praticabile in sicurezza anche nella pratica clinica purché siano rispettati tutti i requisiti tecnici e organizzativi del monitoraggio e le caratteristiche della malattia (sia al basale che come cinetica di risposta) siano favorevoli. L'immediata ripresa del trattamento con TKI in caso di perdita della MMR è stata associata nella quasi totalità dei pazienti a recupero rapido degli stessi livelli di risposta molecolare profonda preesistenti alla TFR. Nei pazienti che non riacquisiscano la MMR entro 3-6 mesi dalla ripresa del trattamento con TKI è raccomandata la ricerca di mutazioni del dominio chinasi di BCR-ABL1 mediante sequenziamento convenzionale o, se disponibile, NGS.

A fronte delle rassicuranti evidenze sulla sicurezza della TFR, la scheda tecnica di tutti i TKI indica l'opportunità di continuare indefinitamente il trattamento a meno di tossicità inaccettabile. Fa eccezione nilotinib, nella cui scheda tecnica è indicato che i pazienti con LMC in fase cronica trattati con nilotinib come terapia di prima linea per un minimo di 3 anni, in cui sia stata ottenuta una risposta molecolare profonda (MR4.5), che si sia mantenuta stabile per un minimo di un anno, possono essere considerati eleggibili per un tentativo di TFR. L'elevata frequenza di monitoraggio molecolare indicata nella scheda tecnica di nilotinib (cadenza mensile per un anno, poi ogni 6 settimane per il secondo anno, e successivamente ogni 12 settimane) deriva dalla struttura dello studio che ha prodotto le evidenze usate per la registrazione. Nella maggior parte degli altri studi di sospensione, sia accademici che supportati da companies farmaceutiche, è stata ritenuta sicura una frequenza di monitoraggio in TFR meno stringente (vedi sezioni 6.3 e 7.3 di questo documento). Nei pazienti che durante la TFR perdono la MR4 ma non la MMR è indicato intensificare i controlli molecolari (ogni 2-4 settimane) fino a quando i livelli di BCR-ABL1 tornino a valori compresi tra

MR4 e MR4.5, oppure si mantengano tra MMR e MR4 per un minimo di 4 misurazioni consecutive.

I pazienti che perdono la MMR devono riprendere il trattamento entro 4 settimane da quando si è verificata la perdita della remissione. In genere è indicato riprendere il medesimo farmaco e la medesima dose impiegate prima della sospensione. Va tuttavia considerata la possibilità di uno switch a un TKI alternativo (tenendo in considerazione le indicazioni dei singoli farmaci) nei pazienti in cui la TFR era stata motivata prevalentemente dalla presenza di effetti collaterali con impatto a medio e lungo termine sulla qualità di vita, o comunque clinicamente rilevanti.

Riduzione della dose in assenza di tossicità

La frequenza e la severità degli eventi avversi legati ai TKI sono in parte dose-dipendenti. Alla luce di questa considerazione è stata indicata nella scheda tecnica di ponatinib l'opportunità di ridurre la dose da 45 mg a 15 mg al giorno per i pazienti con LMC in fase cronica che abbiano ottenuto una risposta citogenetica maggiore, al fine della riduzione del rischio di eventi cardiovascolari seri [30]. La riduzione di dose deve tenere in conto i seguenti fattori di valutazione individuale del paziente: rischio cardiovascolare, effetti indesiderati del trattamento con ponatinib, tempo necessario ad ottenere una risposta citogenetica e livelli di trascritto BCR-ABL1 in caso di riduzione della dose. Nei pazienti con riduzione di dose si raccomanda un monitoraggio attento della risposta.

La riduzione pro-attiva del dosaggio (ossia in assenza di eventi avversi o tossicità biochimiche per le quali la riduzione sia di per sé raccomandata in scheda tecnica e una volta raggiunti livelli soddisfacenti e stabili di risposta molecolare) non è ancora raccomandata per TKI differenti da ponatinib. Se strategie di questo tipo riducano il rischio di sviluppare effetti collaterali severi o irreversibili (in particolare cardiovascolari) o al contrario riducano la possibilità di qualificare il paziente per un futuro tentativo di TFR è argomento ancora non chiarito, ed è raccomandata l'inclusione di pazienti in studi clinici controllati o, in loro assenza, la raccolta dei dati nei registri.

Indicazioni al trapianto nella LMC

Negli anni è cambiato l'approccio trapiantologico al trattamento della leucemia mieloide cronica.

Occorre prendere in considerazione:

1) l'esecuzione di una tipizzazione HLA nel paziente e nei fratelli può trovare indicazione nei pazienti giovani ad alto rischio affetti da LMC in fase cronica alla diagnosi e/o con anomalie citogenetiche clonali aggiuntive. Trova senz'altro indicazione nel caso di fallimento a > due linee di terapia con TKIs.

La ricerca di un donatore familiare o volontario può essere presa in considerazione in caso di fallimento in prima linea di inibitori di seconda generazione.

In caso di LMC in fase accelerata o blastica o in caso di mutazioni T315I è fortemente consigliata la ricerca di un donatore HLA familiare o volontario.

2) l'indicazione al trapianto allogenico è da prendere in considerazione quando sussistano donatori compatibili nei casi di LMC in fase cronica con mutazione T315I o che abbiano fallito già più di due inibitori.

Nei pazienti in fase accelerata alla diagnosi il trapianto allogenico è indicato nei pazienti che non ottengano una risposta ottimale col miglior inibitore disponibile.

Nei pazienti in fase accelerata già trattati col miglior inibitore e nei pazienti in fase blastica indipendentemente dalla linea di terapia il trapianto trova indicazione se il paziente è candidabile .

15. Responsabilità

I dirigenti medici e il personale infermieristico sono responsabili dell' applicazione di questi percorsi diagnostico terapeutici nell ambito dei reparti di degenza, degli ambulatori e dei Day Hospital di Ematologia

16. Monitoraggio e attività di controllo

Sarà svolta una valutazione della corretta applicazione del PDTA attraverso una raccolta semestrale dei dati clinici, diagnostici laboratoristici e prescrittivi, da confrontare in audit clinici.

17. Bibliografia

1. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia - advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med.* 2003;349:1451-1464.
2. Bower H, Bjeirholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol.* 2016;34:2851-2857.
3. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017;31:2398-2406.
4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122:872-884.
5. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO (clinical) practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv41-iv51.
6. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006;108:1809-1820.
7. Sokal I, Cox E, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63:789-799.
8. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2016;30:4856.
9. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood.* 2016;128:17-23.



10. Cross NC, White HE, Colomer D et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular response following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29:9991003.
11. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118:1208-1215.
12. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:850-858.
13. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118:686-692.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidities in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-383.
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381.
16. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML-Study IV. *Blood*. 2015;126:42-49.
17. Bonifacio M, Scaffidi L, Binotto G, et al. Safety and efficacy of switching from branded to generic imatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated in Italy. *Leuk Res*. 2018;74:75-79.
18. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30:1648-1671.

19. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011;117:e75-87.
20. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:917-927.
21. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30:1044-1054.
22. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27:107-112.
23. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2333-2340.
24. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am Hematol*. 2016;91:869-874.
25. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91:1206-1214
26. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132:393-404.
27. Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, et al. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. *Expert Rev Hematol*. 2016;9:781-791.
28. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1029-1035.
29. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*.

2018;19:747-757. Dorer Dorer Knickerbocker RK, Baccarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on

30. selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res.* 2016;48:84-91.