



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

***RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED***

**PONATINIB - ICLUSIG<sup>®</sup>**

**Indicazioni in esame:**

leucemia mieloide cronica in fase cronica, accelerata o blastica in pazienti adulti 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

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi**

**Raccomandazione n. 6**

data di redazione: aprile 2016

Documento approvato nella seduta del 21.4.2016 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci,  
ex DGR n. 952/2013

**Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi**

**Membri (votanti)**

SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici Regionale - Regione Veneto (coordinatore)

ALBERTI Chiara, Farmacista esperta di Health Technology Assessment (HTA) - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

AMBROSETTI Achille, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

CONFORTI Anita, Ricercatrice Servizio di Farmacologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

DONATO Daniele, Direttore Sanitario ff - Azienda Ospedaliera Padova

FRACCARO Biancamaria, Medico di Medicina Generale - SIMG

GHERLINZONI Filippo, Direttore UOC Ematologia - Azienda ULSS 9 Treviso

LOVATO Daniel, Presidente Associazione Italiana contro le Leucemie, linfomi e mieloma Verona ONLUS - Verona

REBBA Vincenzo, Professore ordinario di Scienza delle Finanze presso il Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali dell'Università di Padova

RODEGHIERO Francesco, Direttore UOC Ematologia – Azienda ULSS 6 Vicenza

SEMENZATO Gianpietro, Direttore UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Padova

TAGARIELLO Giuseppe, Direttore UOC Ematologia Ospedale di Castelfranco Veneto - Azienda ULSS 8 Asolo

ZORZI Manuel, Registro Tumori del Veneto - Regione Veneto

**Supporto metodologico**

POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

NOCERA Sara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

**Segreteria**

RONI Chiara Farmacista Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

TROJNIAK Marta Farmacista Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto

---

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

**Riferimenti**

Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> email: [assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it](mailto:assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it)

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

[www.cruf.veneto.it](http://www.cruf.veneto.it) email: [cruf.farmaci@regione.veneto.it](mailto:cruf.farmaci@regione.veneto.it)

**METODOLOGIA**

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)

- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA
- SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.



**Allegato A al Decreto n. 54 del 8 giugno 2016** pag. 4/11

|  |  |                           |
|--|--|---------------------------|
| Nome Commerciale                             | ICLUSIG®   |                           |
| Principio Attivo                             | Ponatinib  |                           |
| Ditta Produttrice                            | Ariad Pharma Ltd   |                           |
| ATC  | L01XE24  |                           |
| Formulazione                                 | Compresse rivestite  |                           |
| Dosaggio                                     | 15-45 mg   |                           |
| Categoria Terapeutica                        | Inibitore delle proteine chinasi   |                           |
| Innovazione terapeutica                      | No   |                           |
| Farmaco orfano                               | Sì   |                           |
| Indicazione oggetto di valutazione           | <b>Leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica (FC), accelerata (FA) o blastica (FB) in pazienti 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</b>   |                           |
| Classificazione ai fini della rimborsabilità | <b>H</b> - Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, piattaforma web - all'indirizzo <a href="https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/">https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/</a>   |                           |
| Classificazione ai fini della fornitura      | Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, ematologo, internista (RNRL)  |                           |
| Ulteriori condizioni negoziali               | Payment by results<br>Tetto di spesa: in caso di superamento di una soglia Ex Factory di 11,5 Mln di fatturato nei primi 12 mesi la ditta è chiamata al ripiano dello sfondamento attraverso payback. In caso di superamento di una soglia Ex Factory di 26 Mln di fatturato complessivo nei primi 24 mesi la ditta è chiamata al ripiano dello sfondamento attraverso payback.  |                           |
| Prezzo SSN                                   | 60 cpr 15 mg = € 5.950,00  | 30 cpr 45 mg = € 5.950,00 |
| Registro AIFA                                | <p><i>Si - Esistono due registri: uno per la LMC in FC e uno per la LMC in FA o FB</i></p> <p><i>Criteri di eleggibilità:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-LMC con cromosoma Ph+ o riarrangiamento BRC-ABL1;</li> <li>-precedentemente trattamento con almeno un TKI e resistenza o intolleranza a dasatinib o nilotinib;</li> <li>-imatinib, dasatinib e nilotinib non rappresentano opzioni terapeutiche appropriate;</li> <li>-in assenza di mutazione T315I, il paziente non deve essere candidabile al trapianto;</li> <li>-quantificazione delle cellule Ph+ e determinazione delle anomalie cromosomiche attraverso analisi citogenetica e determinazione della percentuale di proteina BCR-ABL1 mediante PCR quantitativa.</li> </ul> <p>Sono esclusi pazienti con: (i) ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata; (ii) intolleranza ereditaria a galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio</p> |                           |

**SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI****Quesito clinico N. 1**

In pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica (FC) già trattati con uno o più inibitori tirosin chinasi (TKI), è raccomandabile l'utilizzo di ponatinib secondo l'indicazione registrata?

**Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

*rapporto benefici/rischi: favorevole*

*evidenze considerate di qualità: bassa*

*alternative terapeutiche: assenti*

*costo rispetto alle alternative: assenza di alternative*

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso per ponatinib nel quesito specifico è compreso tra il 30-60% della popolazione candidabile al trattamento.

Votazione del Gruppo di Lavoro (9 votanti presenti): 5 “Moderatamente raccomandato”, 4 “Raccomandato in casi selezionati”.

**Rapporto benefici/rischi:** nello studio registrativo di fase II, il tasso di risposta citogenetica maggiore a 12 mesi in pazienti in FC è stato del 51% (senza mutazione T315I) e 70% (con mutazione T315I). La sopravvivenza complessiva di tutti i pazienti a 12 mesi è stata del 94%. Ponatinib è caratterizzato da tossicità cardiovascolare e tutti i pazienti con fattori di rischio devono essere attentamente monitorati.

**Qualità delle evidenze:** le evidenze sono riferite ad una sottopopolazione di uno studio di fase II, pertanto sono state ritenute di qualità bassa.

**Alternative terapeutiche:** assenti.

**Costo rispetto alle alternative:** assenza di alternative.

**Quesito clinico N. 2**

In pazienti adulti affetti da LMC in fase accelerata (FA) già trattati con uno o più TKI, è raccomandabile l'utilizzo di ponatinib secondo l'indicazione registrata?

**Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI**

Raccomandazione formulata sulla base di:

*rapporto benefici/rischi: favorevole*

*evidenze considerate di qualità: bassa*

*alternative terapeutiche: assenti*

*costo rispetto alle alternative: assenza di alternative*

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso per ponatinib nel quesito specifico è compreso tra il 10-30% della popolazione candidabile al trattamento.

Votazione del Gruppo di Lavoro (9 votanti presenti): 1 “Raccomandato”, 2 “Moderatamente raccomandato”, 6 “Raccomandato in casi selezionati”.

**Rapporto benefici/rischi:** nello studio registrativo di fase II, il tasso di risposta ematologica maggiore in pazienti in FA è stato del 57% (senza mutazione T315I) e 50% (con mutazione T315I). La sopravvivenza globale di tutti i pazienti a 12 mesi è stata dell'84%. Ponatinib è caratterizzato da tossicità cardiovascolare e tutti i pazienti con fattori di rischio devono essere attentamente monitorati.

**Qualità delle evidenze:** le evidenze sono riferite ad una sottopopolazione di uno studio di fase II, pertanto sono state ritenute di qualità bassa.

**Alternative terapeutiche:** assenti.

**Costo rispetto alle alternative:** assenza di alternative.

### Quesito clinico N. 3

In pazienti adulti affetti da LMC in fase blastica (FB) già trattati con uno o più TKI, è raccomandabile l'utilizzo di ponatinib secondo l'indicazione registrata?

### **Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI**

**rapporto benefici/rischi:** incerto

**evidenze considerate di qualità:** bassa

**alternative terapeutiche:** assenti

**costo rispetto alle alternative:** assenza di alternative

**Utilizzo atteso:** sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso per ponatinib nel quesito specifico è compreso tra il 10-30% della popolazione candidabile al trattamento.

**Votazione del Gruppo di Lavoro (9 votanti presenti):** 1 "Raccomandato", 2 "Moderatamente raccomandato", 5 "Raccomandato in casi selezionati", 1 "Non Raccomandato".

**Rapporto benefici/rischi:** nello studio registrativo di fase II, il tasso di risposta ematologica maggiore in pazienti in FB è stato 32% (senza mutazione T315I) e 29% (con mutazione T315I). La sopravvivenza mediana globale è stata di sette mesi. Ponatinib è caratterizzato da tossicità cardiovascolare e tutti i pazienti con fattori di rischio devono essere attentamente monitorati.

**Qualità delle evidenze:** le evidenze sono riferite ad una sottopopolazione di uno studio di fase II, pertanto sono state ritenute di qualità bassa.

**Alternative terapeutiche:** assenti.

**Costo rispetto alle alternative:** assenza di alternative.

Ponatinib è una alternativa di trattamento per i pazienti resistenti o intolleranti a dasatinib e/o nilotinib e ritenuti non eleggibili a un successivo trattamento con TKI di prima e seconda generazione, pertanto si colloca in terza o quarta linea di trattamento per i pazienti con LMC in FC, FA o FB trattati in prima linea con imatinib (seguito da dasatinib e/o nilotinib) e in seconda o terza linea per i pazienti con LMC in FC trattati in prima linea con dasatinib o nilotinib.

Ponatinib è l'unico TKI che possa essere preso sempre in considerazione come potenziale terapia in pazienti in cui sia riscontrata la mutazione T315I.

Sul mercato è disponibile anche bosutinib, indicato in pazienti che hanno ricevuto almeno un TKI e non sono eleggibili ad un successivo TKI. A causa del profilo di tossicità cardiovascolare a sfavore di ponatinib e della specifica indicazione nei pazienti con mutazione T315I, il Panel ritiene che la popolazione di pazienti potenzialmente candidabile a ponatinib non sia sufficientemente sovrapponibile a quella di bosutinib per poter effettuare un confronto anche solo indiretto tra le due terapie.

## SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

La leucemia mieloide cronica (LMC) è un disordine mieloproliferativo delle cellule ematopoietiche primitive caratterizzato da un aumento incontrollato di granulociti e megacariociti. In oltre il 90% dei casi, la LMC è dovuta alla traslocazione reciproca di segmenti di DNA tra i cromosomi 9 e 22, con formazione del cromosoma Philadelphia (Ph+) e produzione della proteina chimerica BCR-ABL1 che induce la trasformazione leucemica delle cellule staminali normali<sup>1</sup>.

L'incidenza annua di LMC è di 1-2 casi ogni 100.000 abitanti. La LMC costituisce circa il 7-20% delle leucemie dell'adulto e l'età media alla diagnosi è di 45-55 anni<sup>2</sup>.

La LMC esordisce tipicamente con una fase cronica (FC), per lo più asintomatica, con marcata proliferazione delle cellule mieloidi che mantengono una capacità maturativa quasi intatta. La patologia può tuttavia progredire, generalmente dopo 3-5 anni in una fase acuta, caratterizzata secondo i criteri WHO, da un aumento rilevabile dei blasti (cellule immature) midollari, dando origine alla fase accelerata (FA: blasti midollari 10-20%) o alla più grave fase blastica (FB: blasti >20%)<sup>3,4</sup>. La LMC in questa fase avanzata è particolarmente aggressiva e nella maggior parte dei casi ha un esito fatale<sup>3</sup>. In particolare nei pazienti in fase blastica, resistenti o intolleranti ad imatinib la sopravvivenza mediana è stata di 11,8 mesi se di tipo mieloide o di 5,3 mesi se di tipo linfoide<sup>5</sup>.

Il trattamento di prima scelta è imatinib (TKI di prima generazione), seguito, in caso di resistenza o intolleranza, dai TKI di seconda generazione (dasatinib e/o nilotinib). Nei pazienti con LMC in FC, la terapia di prima linea può prevedere direttamente l'utilizzo di dasatinib e nilotinib. In caso di resistenza a tali trattamenti, l'utilizzo di imatinib è escluso per mancanza di efficacia. Il trapianto di cellule staminali allogenico (AlloSCT) è una alternativa per i pazienti resistenti a più TKI o, in fase avanzata di malattia, può rappresentare una terapia di consolidamento<sup>6,7,8</sup>.

Lo scopo del trattamento deve essere l'annientamento, per quanto possibile, delle cellule tumorali che avviene progressivamente durante il corso della terapia. Qualora ci sia risposta al trattamento, sarà pertanto possibile riscontrare in un primo tempo la normalizzazione dei parametri ematologici (risposta ematologica), in un secondo tempo l'azzeramento delle cellule tumorali (cellule Ph+) a livello midollare (risposta citogenetica) e, infine, la scomparsa delle tracce della proteina di fusione BCR-ABL1 (risposta molecolare). La risposta al trattamento deve essere pertanto misurata a intervalli regolari di tempo dall'inizio della terapia (almeno ogni 3-6 mesi) e a tre livelli: ematologico, citogenetico e molecolare<sup>6,9,10</sup>.

Ponatinib è un potente inibitore della proteina di fusione BCR-ABL, sia wild type sia mutata (compresa quella con mutazione T315I che conferisce resistenza a tutti gli altri TKI)<sup>11</sup>.

Posologia: 45 mg/die, fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Prima di iniziare il trattamento con ponatinib deve essere valutato il profilo cardiovascolare del paziente e i fattori di rischio cardiovascolare devono essere gestiti attivamente sia prima che durante il trattamento. Da valutare l'interruzione del trattamento in assenza di risposta ematologica completa (CHR<sup>i</sup>) entro tre mesi.

**Efficacia.** Nello studio di fase II<sup>12</sup>, multicentrico, in aperto, a singolo braccio sono stati arruolati 449 pazienti adulti con ECOG PS<sup>ii</sup> 0-1, con o senza mutazione T315I e con LMC in FC (270), o in FA (85) o in FB (62) o

<sup>i</sup> Risposta ematologica completa (CHR) definita in presenza di: Conta delle piastrine < 450 x 10<sup>9</sup>/l, conta dei globuli bianchi (WBC) < 10 x 10<sup>9</sup>/l, nessun granulocito immaturo, basofili < 5%, milza non palpabile.

<sup>ii</sup> Il punteggio della scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è compreso tra 0 (assenza di sintomi e paziente attivo) e 5 (morte). Punteggi crescenti indicano gradi di disabilità maggiori. Il punteggio 2 indica che il paziente è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività.

con LLA Ph+ (32). I pazienti dovevano essere resistenti o intolleranti a precedente trattamento con dasatinib e/o nilotinib e dovevano avere adeguata funzionalità renale ed ematologica e intervallo QT normale.

I pazienti inclusi (età mediana 59 anni) erano stati trattati in precedenza con due TKI (39%) o tre TKI (51%) e sono poi stati trattati con ponatinib 45 mg/die.

L'endpoint primario di efficacia era la MCyR<sup>iii</sup> a 12 mesi nella LMC in FC e la MHR<sup>iv</sup> a sei mesi in pazienti con malattia avanzata (LMC in FA o in FB) e nella LLA Ph+. Nell'analisi di efficacia sono stati inclusi quasi tutti i pazienti (444). Il follow-up mediano è stato di 15 mesi. I principali risultati di efficacia sono illustrati in Tabella 1.

**Tabella 1.** Principali risultati di efficacia di ponatinib nei pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica (a) e in fase accelerata e blastica (b)

(a)

|                               | LMC FC              |           |
|-------------------------------|---------------------|-----------|
|                               | senza T315I         | con T315I |
| MCyR a 12 mesi, %             | 51                  | 70        |
| Tempo mediano alla MCyR, mesi | 2,8                 |           |
| Durata mediana MCyR, mesi     | NR (range 1; ≥19,4) |           |
| PFS a 12 mesi, %              | 80                  |           |
| OS a 12 mesi; %               | 94                  |           |

(b)

|                            | LMC FA        |       | LMC FB                         |       |
|----------------------------|---------------|-------|--------------------------------|-------|
|                            | senza T315I   | T315I | senza T315I                    | T315I |
| MHR a 6 mesi, %            | 57            | 50    | 32                             | 29    |
| Tempo mediano a MHR, mesi§ | 0,7           |       | 0,9                            |       |
| Durata mediana MHR, mesi   | 12            |       | 5                              |       |
| MCyR a 6 mesi, %           | 34            | 56    | 18                             | 29    |
| OS                         | 84% a 12 mesi |       | 29% a 12 mesi (mediana 7 mesi) |       |

§Il dato, originariamente espresso in settimane, è stato convertito in mesi moltiplicando per 7 e dividendo poi per 30,4. **FA:** fase accelerata; **FB:** fase blastica; **FC:** fase cronica; **LMC:** leucemia mieloide cronica; **MHR:** risposta ematologica maggiore; **MCyR:** risposta citogenetica maggiore; **ND:** non disponibile; **PFS:** progression free survival; **OS:** overall survival.

**Sicurezza.** Nello studio di fase II12, dopo una durata mediana di trattamento di 12,8 mesi gli eventi non-ematologici più frequenti sono stati rash (34%), secchezza della pelle (32%) e dolori addominali (22%), per la maggior parte di grado 1-2; quelli seri sono stati pancreatiti (5%), dolore addominale, incremento delle lipasi (2%), diarrea, piressia e infarto del miocardio (1%). Gli eventi ematologici più frequenti sono stati invece trombocitopenia (34%), neutropenia (19%) ed anemia (13%), per la maggior parte di grado 3-4; quelli seri sono stati trombocitopenia (2%), neutropenia, anemia, neutropenia febbrile e pancitopenia (1%). 18 pazienti sono morti nel corso dello studio, di cui almeno cinque sono morti correlate all'uso di ponatinib.

Il tasso di interruzione per eventi avversi è stato del 12%. Gli eventi avversi che hanno causato l'interruzione del trattamento sono stati: trombocitopenia (4%); sindrome mielodisplastica, sepsi, polmonite, infarto cerebrale e insufficienza cardiaca, ciascuno in 0,4% dei pazienti.

<sup>iii</sup> La MCyR include risposta citogenetica completa + quella parziale, ed è stata valutata ogni 3 mesi nei primi due anni e successivamente ogni 6 mesi.

<sup>iv</sup> risposta ematologica maggiore (risposta ematologica completa + nessuna evidenza di leucemia)

Ponatinib è stato inoltre associato ad un aumentato rischio di eventi trombotici arteriosi e venosi, che è inoltre aumentato con il prolungamento del follow-up degli studi clinici di fase 1 e fase 2, che sono tuttora in corso. Per questo motivo la ditta produttrice in accordo con EMA e AIFA ha emesso nel dicembre 2013 una nota informativa con la quale si mettono al corrente i clinici prescrittori dell'ampliamento delle avvertenze circa il rischio di eventi vascolari occlusivi associato a ponatinib, fornendo inoltre istruzioni sulle modalità di gestione di tale rischio<sup>13</sup>.

**Qualità delle evidenze.** La principale criticità delle evidenze è l'assenza di uno studio randomizzato e controllato di fase III per ciascuna delle tipologie di pazienti valutate.

**Place in therapy e costi.** Secondo le indicazioni registrate AIFA, ponatinib è una alternativa di trattamento per i pazienti resistenti o intolleranti a dasatinib e/o nilotinib ritenuti non eleggibili a un successivo trattamento con TKI di prima e seconda generazione, pertanto si colloca in terza o quarta linea di trattamento per i pazienti con LMC in FC, FA o FB trattati in prima linea con imatinib (seguito da dasatinib e/o nilotinib) e in seconda o terza linea per i pazienti con LMC in FC trattati in prima linea con dasatinib o nilotinib.

Le linee guida raccomandano, in caso di fallimento o progressione ad una precedente terapia, l'effettuazione di un test genetico mutazionale per l'individuazione di eventuali mutazioni. Qualora riscontrata la mutazione T315I, deve essere preso in considerazione il trattamento con ponatinib, l'unico TKI ad oggi autorizzato in questa sottopopolazione<sup>4,6,8</sup>.

Ponatinib, a causa della tossicità cardiovascolare, deve essere utilizzato con attenzione in pazienti con fattori di rischio.

Oltre a ponatinib, esiste bosutinib, una alternativa terapeutica per i pazienti che abbiano ricevuto almeno un precedente TKI e non siano ritenuti eleggibili al trattamento con un ulteriore TKI di prima o seconda generazione (Figura 1)<sup>4,6,8</sup>.

In alcuni casi selezionati potrebbe essere previsto il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (quando praticabile, considerando l'età, il rischio trapiantologico e la disponibilità di un donatore), valorizzato nella Regione del Veneto a € 39.758,72, secondo il DRG ospedaliero 481 "trapianto di midollo osseo"<sup>14</sup>.

Ponatinib deve essere somministrato fino a progressione. I costi di terapia stimati sono illustrati in Tabella 2.

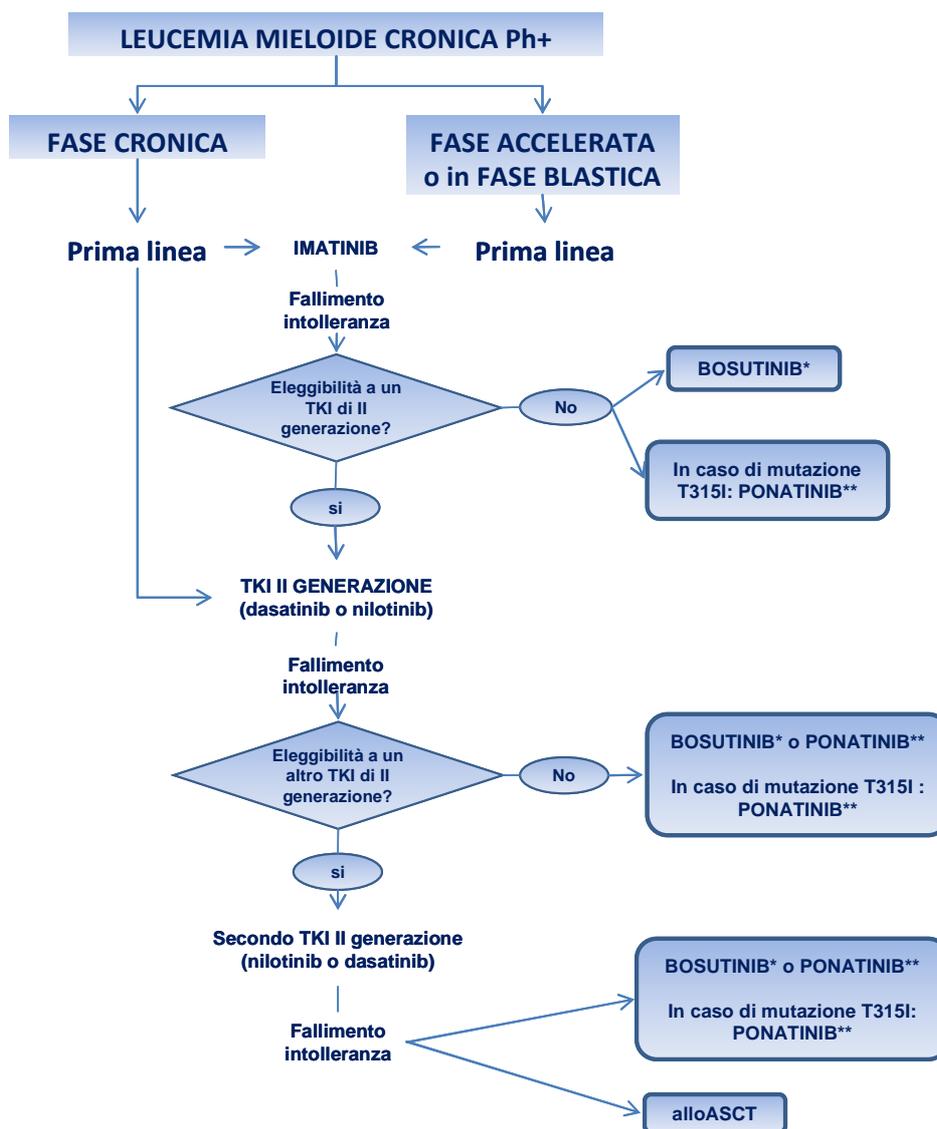
**Tabella 2** Costi di ponatinib per il trattamento della LMC in FC, FA, FB.

| Terapia          | Schedula  | Costo/mese, € | Fase di malattia | Durata mediana di trattamento (mesi) | Costo* di terapia, € | Costo* di terapia al netto del PbR ipotizzato, € |
|------------------|-----------|---------------|------------------|--------------------------------------|----------------------|--|
| <b>Ponatinib</b> | 45 mg/die | 5.369,88      | LMC in FC        | 10,1#                                | <b>54.236</b>        | <b>46.181</b>                                    |
|                  |           |               | LMC in FA        | 9,5#                                 | <b>51.014</b>        | <b>48.329</b>                                    |
|                  |           |               | LMC in FB        | 2,8#                                 | <b>15.036</b>        | <b>12.351</b>                                    |

\*Prezzo al netto di IVA, sconti obbligatori ed eventuali sconti negoziati (eventuale prezzo da gara regionale se disponibile). #Durata mediana di trattamento con ponatinib in tutti gli studi effettuati, come da EPAR.

**FA:** fase accelerata; **FB:** fase blastica; **FC:** fase cronica; **LMC:** leucemia mieloide cronica; **PbR:** payment by results

Figura 1. Place in therapy di ponatinib nella leucemia mieloide cronica



alloASCT: trapianto allogenico di cellule staminali; TKI: inibitore delle tirosin-chinasi

|   |             | FASE CRONICA | FASE ACCELERATA | FASE BLASTICA | POPOLAZIONE POTENZIALMENTE CANDIDABILE  |
|---|-------------|--------------|-----------------|---------------|---|
| Tasso di utilizzo atteso nella popolazione potenzialmente candidabile | *BOSUTINIB  | 30-60%       | 10-30%          | 10-30%        | Pazienti non candidabili a dasatinib o nilotinib a causa di comorbidià cardiovascolari o polmonari (vedi Tabella 1) |
|   | **PONATINIB | 30-60%       | 10-30%          | 10-30%        | Pazienti resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib o con mutazione T315I                                    |

**BIBLIOGRAFIA**

- 
- <sup>1</sup> Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 1996; 10:751-6.
  - <sup>2</sup> Garcia-Manero G. et al. Chronic Myelogenous Leukemia: A Review and Update of Therapeutic Strategies. *Cancer* 2003; 98 (3): 437-457
  - <sup>3</sup> Chereda B. et al. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol* (2015) 94(Suppl 2):S107–S121.
  - <sup>4</sup> Baccarani M. et European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122 (6): 872-884
  - <sup>5</sup> Cortes et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia* (2008) 22, 2176–2183.
  - <sup>6</sup> Baccarani M et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 2012; (Supplement 7): vii72–vii77
  - <sup>7</sup> Radich J. Stem cell transplant for chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Semin Hematol* 2010;47:354-61
  - <sup>8</sup> Baccarani M et al. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. *Ann Hematol* 2015, 94(Suppl 2):S141–S147
  - <sup>9</sup> Baccarani M 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
  - <sup>10</sup> Baccarani M et al. Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009, 27:6041-51
  - <sup>11</sup> Ponatinib (Iclusig). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
  - <sup>12</sup> Cortes JE et al. Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-96.
  - <sup>13</sup> Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'agenzia italiana del farmaco (AIFA) dicembre 2013 - Iclusig (ponatinib): aggiornamento sul rischio di eventi vascolari occlusivi.
  - <sup>14</sup> Dgr Veneto n. 1805 del 08 novembre 2011 - Allegato A.