



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

DASATINIB (SPRYCEL®)

NILOTINIB (TASIGNA®)

Indicazioni in esame:

leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in fase cronica, di nuova diagnosi.

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi

Raccomandazione n. 9
data di redazione: maggio 2016

Documento approvato nella seduta del 23.06.2016 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci,
ex DGR n. 952/2013

Gruppo di Lavoro sui Farmaci Ematologici Innovativi

Membri (votanti)

SCROCCARO Giovanna, Direttore Unità Organizzativa 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 Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici - Regione Veneto
TROJNIAK Marta Farmacista Unità Organizzativa 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

Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto
<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco
www.cruf.veneto.it email: cruf.fh@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

SCHEDE DEI FARMACI

Nome Commerciale	TASIGNA®	SPRYCEL®	
Principio Attivo	Nilotinib	Dasatinib	
Ditta Produttrice	Novartis Europharm Limited	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	
ATC	L01XE08	L01XE06	
Formulazione	Capsula rigida	Comprese rivestite con film	
Dosaggio	150 mg – 200 mg	50 mg - 80 mg - 100 mg - 140 mg	
Categoria Terapeutica	Inibitore della protein-chinasi		
Indicazioni oggetto di valutazione	Leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in fase cronica, di nuova diagnosi.		
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H – Registro AIFA	H – Registro AIFA	
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, ematologo, internista (RNRL).	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, ematologo, internista (RNRL)	
Prezzo SSN	112 CPS 150 mg° = € 2.804,97* 112 CPS 200 mg° = € 3.739,96*	60 CPR 50 mg° 30 CPR 80 mg° 30 CPR 100 mg° 30 CPR 140 mg°	= € 4.015,35* (valido per ciascuna confezione)
Ulteriori condizioni negoziali	Cost sharing	Cost sharing	
Registro AIFA	Criteri di inclusione: - Diagnosi di leucemia mieloide cronica (Ph+), in fase cronica - Nuova diagnosi, non pretrattato	Criteri di inclusione: - Diagnosi di leucemia mieloide cronica (Ph+), in fase cronica - Nuova diagnosi, non pretrattato	

Gazzetta n. 274 del 24 novembre 2011; Gazzetta n. 67 del 20 marzo 2012 Prezzo ex-factory al netto delle riduzioni di legge e dell'IVA 10%; ° Sono riportate le confezioni effettivamente in commercio, come riportato in Farmadati in data 02/05/2016*

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Quesito clinico N. 1

E' raccomandabile l'utilizzo degli inibitori della tirosin chinasi (TKI) di seconda generazione come prima linea di trattamento in pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica (FC)?

Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10 e il 30% dei pazienti candidabili alla terapia. Il *Panel* indica che i "casi selezionati" per l'impiego dei TKI di seconda generazione sono pazienti ad alto rischio Sokal ed Eutos, privi di significative comorbidità ovvero pazienti privi di significative comorbidità per cui possa essere perseguibile un obiettivo di sospensione del trattamento. Qualora i pazienti siano considerati candidabili ad entrambi i TKI di seconda generazione, deve essere privilegiato quello a minor costo e quindi nilotinib.

Nilotinib dovrebbe essere evitato in pazienti con diabete e una storia di pancreatite. Dasatinib dovrebbe essere evitato in pazienti con patologie autoimmuni e in caso di patologie polmonari croniche oppure scompenso cardiaco congestizio o ipertensione non controllata. In tutti i pazienti con patologie cardiovascolari non controllate tutti i TKI sono da usare con cautela, in questi casi si tende a preferire l'imatinib.

Votazione del Gruppo di Lavoro (11 votanti presenti): 2 "Moderatamente raccomandato", 9 "Raccomandato in casi selezionati".

Rapporto benefici/rischi: ciascun TKI di seconda generazione ha dimostrato di essere superiore a imatinib nell'indurre una risposta molecolare maggioreⁱ (nilotinib), o una risposta citogenetica completaⁱⁱ (dasatinib) dopo 12 mesi di trattamento. Non ci sono evidenze che dimostrino un vantaggio di sopravvivenza rispetto a imatinib, né evidenze che dimostrino un vantaggio di un TKI di seconda generazione rispetto all'altro. Tossicità particolari di nilotinib sono state pancreatite; emorragia gastrointestinale; ipertensione; prolungamento sintomatico del tratto QT; eventi cardiovascolari. Tossicità particolari di dasatinib sono state: effusione pleurica e ipertensione polmonare.

Qualità delle evidenze: la principale criticità degli studi di fase III è il disegno in aperto. Sulla base dei criteri di esclusione, i risultati dello studio su nilotinib non sono trasferibili a pazienti con alterata funzionalità cardiaca; in trattamento con farmaci che prolungano l'intervallo QT, con derivati cumarinici o con induttori/inibitori degli enzimi epatici CYP3A4. I risultati dello studio su dasatinib non sono trasferibili a pazienti con effusione pleurica, con malattia cardiovascolare grave o non controllata, con storia di emorragia seria e non correlata alla LMC.

Alternative terapeutiche: imatinib.

Costo rispetto alle alternative: i due TKI di seconda generazione hanno un costo superiore rispetto a quello di imatinib. Inoltre ad oggi dasatinib ha a sua volta un costo superiore anche a quello di nilotinib.

ⁱ La risposta molecolare maggiore è definita in presenza di trascritto BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$

ⁱⁱ La risposta citogenetica completa è definita in presenza di una conta delle cellule Ph+ pari allo 0%

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

Inquadramento della patologia e trattamenti standard

La leucemia mieloide cronica (LMC) è un disordine mieloproliferativo delle cellule ematopoietiche primitive caratterizzato da un aumento incontrollato di granulociti e megacariociti. Nella grande maggioranza dei casi (>90%) la LMC è dovuta alla traslocazione reciproca di segmenti di DNA tra i cromosomi 9 e 22, con formazione del cromosoma Philadelphia (Ph+). Prodotto di questo cromosoma è la proteina chimerica BCR-ABL1 che induce la trasformazione leucemica delle cellule staminali normali¹.

L'incidenza annua di LMC è di 1-2 casi ogni 100.000 abitanti e non è cambiata negli ultimi 50 anni. La LMC costituisce circa il 15% circa di tutte le leucemie e il 7-20% delle leucemie dell'adulto; può insorgere in entrambi i sessi, con una frequenza di poco maggiore nell'uomo che nella donna. L'età media alla diagnosi è di 45-55 anni².

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. Questa 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 %)^{3,4}. La LMC in questa fase avanzata è particolarmente aggressiva e nella maggior parte dei casi ha un esito fatale³.

Il rischio di progressione nel tempo è calcolato per tutti i pazienti di nuova diagnosi attraverso diverse scale: l'indice Sokalⁱⁱⁱ, l'indice Hasford^{iv} e il più recente indice EUTOS^v. Non vi sono evidenze che suggeriscano quale dei tre indici sia superiore o più conveniente da utilizzare⁴.

Storicamente, imatinib, un inibitore delle tirosin chinasi (TKI) è il trattamento standard di prima linea per la LMC in FC. Nilotinib e dasatinib sono TKI di seconda generazione e rappresentano due alternative di prima linea a imatinib. Ad oggi la sopravvivenza mediana dei pazienti è superiore ai 20 anni^{5,6}.

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 (Ph+) rilevabili a livello midollare (risposta citogenetica) e, infine, la scomparsa delle tracce della proteina di fusione BCR-ABL1, caratteristica delle cellule tumorali (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^{7,8}.

I pazienti ad alto rischio di progressione possono rispondere in modo subottimale alla terapia di prima linea e richiedono un monitoraggio più intenso di quello normalmente previsto, in quanto potrebbero fallire la terapia in tempi piuttosto brevi, richiedendo pertanto la sostituzione della terapia⁴.

ⁱⁱⁱ La scala Sokal permette di misurare il rischio in tre livelli (basso, intermedio, alto), sulla base di: età; dimensione della milza; conta di piastrine e blasti.

^{iv} La scala Hasford permette di misurare il rischio in tre livelli (basso, intermedio, alto), sulla base di: età; dimensione della milza; conta di piastrine, blasti, eosinofili e basofili

^v La scala Eutos permette di misurare il rischio in due livelli (basso, alto), sulla base di: dimensione della milza; conta di basofili

NILOTINIB

Nilotinib è un inibitore della tirosin chinasi ABL dell'oncoproteina BCR-ABL che induce l'apoptosi nelle cellule leucemiche primarie Ph+ in pazienti con LMC.

Posologia: 300 mg due volte al giorno, fino a quando il paziente continua a trarne beneficio⁹.

•Efficacia

L'RCT di fase III ENESTnd¹⁰ è stato condotto in aperto vs imatinib in 846 pazienti adulti non precedentemente trattati (i pazienti potevano aver ricevuto precedente anagrelide o idrossiurea), con ECOG PS^{vi} 0-2 e adeguata funzionalità d'organo. Erano esclusi i pazienti con alterata funzionalità cardiaca, che facevano uso di derivati cumadinici, di inibitori o induttori degli enzimi epatici citocromo P450-3A4 (CYP3A4), o qualsiasi medicamento che potesse prolungare l'intervallo QT.

I pazienti sono stati randomizzati (in rapporto 1:1:1; con stratificazione per grado di rischio Sokal) a ricevere nilotinib per via orale 300 o 400 mg/bid oppure imatinib orale 400 mg/die.

L'endpoint primario dello studio era la risposta molecolare maggiore (MMR^{vii}) a 12 mesi, rilevata attraverso *real-time quantitative PCR*.

Dopo un follow-up minimo di 12 mesi, nilotinib ha dimostrato di essere superiore a imatinib e tale superiorità è stata riscontrata anche nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio secondo scala Sokal. Il tempo mediano alla MMR^{vii} con nilotinib è stato pari a 8,6 e 11,0 mesi al dosaggio di 300 e 400 mg rispettivamente; il tempo mediano alla MMR^{vii} con imatinib non era stato determinato (p<0,001 vs imatinib per ciascun dosaggio di nilotinib).

In Tabella 1 sono riportati i principali risultati di efficacia riferiti al follow-up minimo di 12 mesi¹⁶ e all'ultimo follow-up di cinque anni¹¹.

Dopo cinque anni di follow-up¹¹, i pazienti ancora in trattamento con nilotinib erano il 59,9% (300 mg) e il 61,9% (400 mg); quelli con imatinib erano il 49,8%.

La sopravvivenza libera da progressione stimata a cinque anni con nilotinib 300 e 400 mg era, rispettivamente, 92,2% (p=ns vs imatinib) e 95,8% (p=0,0204 vs imatinib) vs 91,0% con imatinib.

La sopravvivenza globale a cinque anni con nilotinib 300 e 400 mg era, rispettivamente, 93,7% (p=ns vs imatinib) e 96,2% (p=0,0266 vs imatinib), vs 91,7% con imatinib.

Tabella 1. Principali risultati di efficacia dello studio ENESTnd

		Tasso di risposta a 12 mesi			Tasso cumulativo di risposta a 5 anni ¹¹		
	Rischio Sokal	N300 (n=282)	N400 (n=281)	IMA (n=283)	N300 (n=282)	N400 (n=281)	IMA (n=283)
MMR ^{10,11}	Totale	44*	43*	22	77°	77°	60
		(endpoint primario ¹⁰)					
MMR ¹⁰	Alto	41	32	17	/	/	/
MR(4.5) ¹¹	Totale	11°	7°	1	54°	52°	31

*p<0,001 vs IMA; °p<0,0001 vs IMA. **IMA**: imatinib; **MMR**: risposta molecolare maggiore (trascritto BCR-ABL1 ≤0.1%); **MR(4.5)**: risposta molecolare profonda (trascritto BCR-ABL1 <0.0032%); **N300**: nilotinib 300 mg; **N400**: nilotinib 400 mg

^{vi} 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.

^{vii} La risposta molecolare maggiore è definita in presenza di trascritto BCR-ABL1 ≤0.1%

Sicurezza

Nello studio ENESTnd, al follow-up di cinque anni, la frequenza di eventi avversi di grado 3/4 (nilotinib 300 e 400 mg vs imatinib) è stata 60,6% e 71,5% vs 58,9%. La frequenza di eventi avversi seri è stata 25,8% e 32,9% vs 25,4%. La frequenza di interruzione per eventi avversi è stata pari a 12,2% e 19,9% vs 13,9%.

Gli eventi avversi di grado 3/4 più frequenti con nilotinib (>10% con nilotinib) sono stati: linfopenia (12,5% e 8,3% vs 14,3%); neutropenia (12,2% e 11,2% vs 21,8%); trombocitopenia (10,4% e 12,3% vs 8,9%); aumento delle lipasi (9,0% e 10,1% vs 4,3%)¹¹. In Tabella 2 sono riportati gli eventi avversi più frequenti ($\geq 2\%$) con nilotinib al follow-up di cinque anni.

Tabella 2. Eventi avversi più frequenti ($\geq 2\%$) con nilotinib al follow-up di cinque anni dello studio ENESTnd

	N300 (n=279)	N400 (n=277)	IMA (n=280)
Rash	38,4	44,8	18,6
Cefalea	31,9	36,1	22,9
Nasofaringite	26,9	22,7	21,4
Fatigue	23,3	19,5	20,0
Artralgia	21,9	20,2	16,8
Prurito	21,1	18,8	7,1
Costipazione	20,1	16,6	8,2
Diarrea	19,4	22,7	46,1
Infezioni tratto respiratorio superiore	16,8	21,3	14,3
Vomito	15,1	20,2	26,8
Spasmi muscolari	12,2	11,6	33,9
Edema periferico	9,3	13,4	20,0
Tumori secondari	4,7	3,2	3,2
Epatotossicità	1,8	5,4	2,5
Pancreatite	1,8	2,9	0,7
Emorragia gastrointestinale	2,9	5,1	1,4
Ipertensione	10,4	8,3	4,3
Prolungamento sintomatico del tratto QT	1,8	2,5	2,9
Eventi cardiovascolari	7,5	13,4	2,1

IMA: imatinib; N300: nilotinib 300 mg; N400: nilotinib 400 mg

Valutazione aspetti metodologici

Validità interna dello studio e rilevanza clinica

La principale criticità dello studio ENESTnd è la conduzione in aperto.

Si segnala inoltre l'ampio contributo da parte della ditta produttrice nella valutazione e interpretazione dei dati dello studio e nella stesura della pubblicazione¹⁰, come segnalato nella linea guida del NICE¹⁷.

Lo studio era stato disegnato con una potenza statistica del 90% per mostrare una differenza del 15% in MMR a 12 mesi tra i bracci nilotinib (55%) vs imatinib (40%). La differenza riscontrata per questo endpoint è stata del 22%, ma i tassi di risposta registrati per i singoli bracci sono stati inferiori rispetto a quanto atteso (44% con nilotinib 300 mg/bid; 43% con nilotinib 400 mg/bid vs 22% con imatinib). Tale discrepanza può essere stata causata dal fatto che la tecnica impiegata per la determinazione della MMR (*real-time quantitative PCR*) è stata applicata nello studio secondo nuovi canoni di standardizzazione, così come evidenziato anche nell'EPAR di nilotinib¹².

Analisi di trasferibilità

L'età mediana della popolazione arruolata (47 anni nel braccio nilotinib e 46 nel braccio imatinib) era leggermente inferiore rispetto a quella della popolazione reale (età media alla diagnosi 45-55 anni²) e il 25% del campione era costituito da asiatici.

I risultati non sono trasferibili alle seguenti categorie di pazienti, in quanto escluse dallo studio: (i) pazienti con ECOG PS >2; (ii) pazienti con alterata funzionalità cardiaca; (iii) pazienti in trattamento con farmaci che prolungano l'intervallo QT, con derivati cumarinici o con induttori/inibitori degli enzimi epatici CYP3A4. La scelta di utilizzare imatinib come comparatore era adeguata al tempo dello studio. Tuttavia, considerando le alternative presenti oggi sul mercato, uno studio di confronto con dasatinib sarebbe necessario a definire più specificamente il *place in therapy* dei due TKI di II generazione.

DASATINIB

Dasatinib è un inibitore subnanomolare della chinasi BCR-ABL sia nella forma attiva sia non attiva.

Posologia: 100 mg/die, per via orale (possibile aumento a 140 mg). Negli studi clinici, il trattamento con dasatinib è stato continuato fino a progressione o tossicità inaccettabile. L'effetto dell'interruzione del trattamento sull'andamento a lungo termine della malattia dopo il raggiungimento di una risposta citogenetica o molecolare non è stato studiato¹³.

Efficacia

Lo studio DASISION¹⁴ di fase III randomizzato e controllato (RCT) vs imatinib è stato condotto in aperto in 519 pazienti adulti non precedentemente trattati (i pazienti potevano avere ricevuto precedente anagrelide o idrossiurea), con ECOG performance status (PS)^{viii} 0-2 e con adeguata funzionalità epatica e renale. Erano esclusi pazienti con effusione pleurica, malattia cardiovascolare non controllata o severa e con storia di emorragia grave non correlata alla LMC. I pazienti sono stati randomizzati (rapporto 1:1; stratificazione sulla base dello score di rischio Hasford), a ricevere dasatinib (os, 100 mg/die^{ix}) o imatinib (os, 400 mg/die^x).

L'endpoint primario dello studio era la risposta citogenetica completa a 12 mesi, confermata in due valutazioni consecutive a distanza di 28 giorni (cCCyR^{xi}).

Dopo un follow-up minimo di 12 mesi, dasatinib ha dimostrato di essere superiore a imatinib e tale superiorità è stata mantenuta nei singoli sottogruppi di pazienti per classe di rischio Hasford (alto, intermedio, basso). Dasatinib è stato associato ad un tempo mediano alla risposta citogenetica completa più breve vs imatinib (3,1 vs 5,6 mesi; HR 1,55; p<0,0001)¹⁴.

In Tabella 3 sono riportati i principali risultati di efficacia riferiti al follow-up minimo di 12 mesi¹⁴ e due successivi follow-up a due¹⁵ e cinque anni¹⁶.

Dopo cinque anni, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative (dasatinib vs imatinib) in termini di sopravvivenza globale (91% vs 90%) o di sopravvivenza libera da progressione (85% vs 86%)¹⁶.

^{viii} 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.

^{ix} Possibile aumento a 140 mg/die in presenza di risposta sub-ottimale a 3 e 18 mesi

^x Possibile aumento a 600-800 mg in presenza di risposta sub-ottimale a 3 e 18 mesi

^{xi} La risposta citogenetica completa è definita in presenza di una conta delle cellule Ph+ pari allo 0%

Tabella 3. Principali risultati di efficacia dello studio DASISION

		Tasso di risposta a 12 mesi, %		Tasso cumulativo di risposta a 24 mesi, %		Tasso cumulativo di risposta a 5 anni, %	
		DAS (n=259)	IMA (n=260)	DAS (n=259)	IMA (n=260)	DAS (n=259)	IMA (n=260)
cCCyR	Totale	77*	66	80	74	/	/
		(endpoint primario)					
	Rischio basso	94	76	/	/	/	/
CCyR	Rischio intermedio	78	72	/	/	/	/
	Rischio alto	78	64	/	/	/	/
MMR	Totale	46***	28	64	46	76°	64
MR(4.5)	Totale	/	/	17	8	42°°	33

*p=0,007 vs IMA **HR vs IMA 1,55; p<0,0001; *** P<0,0001; °p=0,002; °°p=0,025. **cCCyR**: risposta citogenetica completa (cellule Ph+ 0%) confermata da due valutazioni consecutive a 28 giorni; **DAS**: dasatinib; **IMA**: imatinib; **MMR**: risposta molecolare maggiore (trascritto BCR-ABL1 ≤0.1%); **MR (4.5)**: risposta molecolare profonda (trascritto BCR-ABL1 <0.0032%)

Sicurezza

Al follow-up di cinque anni, gli eventi avversi ematologici (dasatinib vs imatinib) di grado 3 o 4 riportati erano: neutropenia (29% vs 24%); anemia (13% vs 9%); trombocitopenia (22% vs 14%).

Il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi correlati al farmaco è stato pari a 16% vs 7%.

Il principale evento avverso con dasatinib è stata l'effusione pleurica (28% vs 0,8%), che ha causato l'interruzione del trattamento nel 6% dei pazienti nel braccio dasatinib e in un solo paziente nel braccio di controllo. L'ipertensione polmonare è stata riscontrata nel 5% dei pazienti trattati con dasatinib vs 0,4% di quelli trattati con imatinib. Eventi ischemici arteriosi sono stati riportati nel 5% dei soggetti nel braccio dasatinib vs 2% di quelli nel braccio imatinib¹⁶.

Valutazione aspetti metodologici

Validità interna dello studio e rilevanza clinica

La principale criticità dello studio DASISION è la conduzione in aperto.

Si segnala inoltre l'ampio contributo da parte della ditta produttrice nella valutazione e interpretazione dei dati dello studio e nella stesura della pubblicazione, secondo quanto dichiarato nella pubblicazione principale¹⁴ e come segnalato nella linea guida del NICE¹⁷.

Si segnala inoltre che lo studio era stato disegnato con una potenza statistica del 90% per mostrare una differenza del 12% in CCyR a 12 mesi tra i due bracci (81% dasatinib vs 69% imatinib). I tassi di risposta raggiunti sono stati tuttavia leggermente inferiori rispetto a quanto pianificato (77% vs 66%; differenza di +11% a favore del trattamento sperimentale).

Analisi di trasferibilità

L'età mediana della popolazione arruolata (46 anni nel braccio dasatinib e 49 anni nel braccio imatinib) era leggermente inferiore rispetto a quella della popolazione reale (età media alla diagnosi 45-55 anni²).

Parte del campione era costituito da pazienti asiatici (42% nel braccio dasatinib e 37% nel braccio imatinib).

I risultati non sono trasferibili alle seguenti categorie di pazienti, in quanto escluse dallo studio: pazienti con ECOG PS>2; pazienti con effusione pleurica, con malattia cardiovascolare grave o non controllata, con storia di emorragia grave e non correlata alla LMC¹⁸.

La scelta di utilizzare imatinib come comparatore era adeguata al tempo dello studio. Tuttavia, considerando le alternative presenti oggi sul mercato, uno studio di confronto con nilotinib sarebbe necessario a definire più specificamente il *place in therapy* dei due TKI di II generazione.

Place in therapy e costi

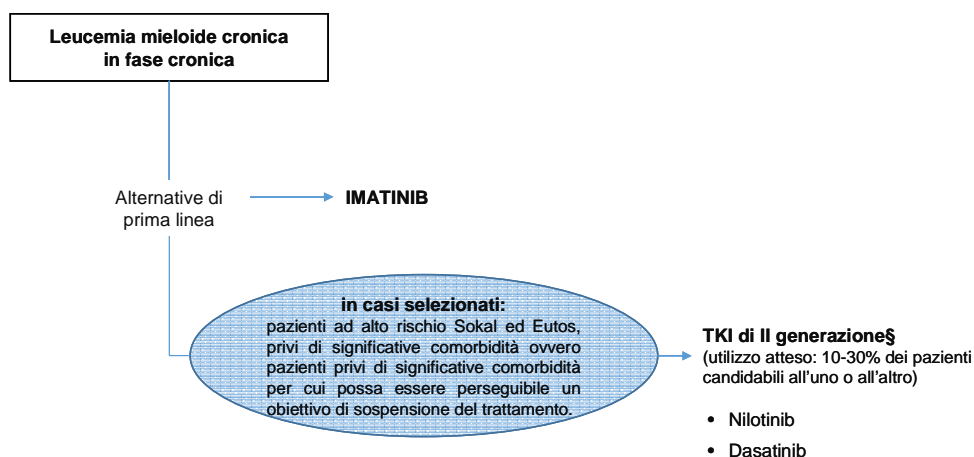
Imatinib rappresenta l'alternativa di trattamento standard per la LMC in FC. Dasatinib e nilotinib sono due alternative che hanno dimostrato di essere superiori a imatinib nell'indurre una risposta citogenetica completa (dasatinib) o molecolare maggiore (nilotinib) dopo 12 mesi di trattamento. Le analisi per sottogruppo mostrano una maggiore efficacia anche nel sottogruppo dei pazienti ad alto rischio^{14,10} (Tabella 1 e Tabella 3), categoria di pazienti nota per il rischio di presentare risposta subottimale alla terapia di prima linea⁴. Non sono tuttavia disponibili dati che dimostrino un eventuale vantaggio di sopravvivenza rispetto a imatinib. Inoltre, non ci sono studi di confronto tra i due TKI di seconda generazione, per cui non è possibile definire l'esatto *place in therapy* dei due farmaci.

I due TKI dovrebbero essere riservati a "casi selezionati" di pazienti ad alto rischio Sokal ed Eutos, privi di significative comorbidità ovvero pazienti privi di significative comorbidità per cui possa essere perseguibile un obiettivo di sospensione del trattamento.

La scelta tra i due farmaci dipende dai fattori di rischio del paziente, tenendo conto dello specifico profilo di sicurezza. Qualora i pazienti siano considerati candidabili ad entrambi i TKI di seconda generazione, deve essere privilegiato quello a minor costo. Attualmente nilotinib ha un costo inferiore a quello di dasatinib.

Tenendo conto dei fattori di rischio di ciascun farmaco, nilotinib dovrebbe essere evitato in pazienti con diabete e una storia di pancreatite. L'uso di dasatinib dovrebbe essere evitato in pazienti con patologie autoimmuni e in caso di patologie polmonari croniche (vedi BPCO), oppure scompenso cardiaco congestizio o ipertensione non controllata. In tutti i pazienti con patologie cardiovascolari non controllate tutti i TKI sono da usare con cautela, in questi casi si tende a preferire l'imatinib¹⁹.

Figura 1. Place in therapy degli inibitori della tirosin chinasi di seconda generazione, dasatinib e nilotinib, nel trattamento di prima linea della leucemia mieloide cronica in fase cronica.



§Nilotinib dovrebbe essere evitato in pazienti con diabete e una storia di pancreatite. L'uso di dasatinib dovrebbe essere evitato in pazienti con patologie autoimmuni e in caso di patologie polmonari croniche (vedi BPCO), oppure scompenso cardiaco congestizio o ipertensione non controllata. In tutti i pazienti con patologie cardiovascolari non controllate tutti i TKI sono da usare con cautela; in questi casi si tende a preferire l'imatinib.

Qualora i pazienti siano considerati candidabili ad entrambi i TKI di seconda generazione, deve essere privilegiato quello a minor costo. Attualmente nilotinib ha un costo inferiore a quello di dasatinib.

I costi delle terapie sono illustrati in Tabella 4. I due TKI di seconda generazione hanno un costo superiore a quello di imatinib.

Tabella 4. Stima dei costi degli inibitori delle tirosin chinasi per il trattamento di prima linea della leucemia mieloide cronica in fase cronica.

	Schedula	Costo*/ciclo, €	Costo* annuo terapia per pz al lordo di eventuali MEA, €	Costo* annuo terapia per pz al netto di eventuali MEA, €
IMATINIB	400 mg/die, os (ciclo 30 giorni)	2.008	24.092	24.092
NILOTINIB	600 mg/die, os (ciclo 28 giorni)	2.452	31.870	28.193*
DASATINIB	100 mg/die, os (ciclo 30 giorni)	3.509	42.113	36.848*

Tutti i costi sono al netto di IVA 10%, delle riduzioni di legge e di eventuali sconti negoziati. *Oltre a eventuali sconti negoziati, sono stati ipotizzati sconti ulteriori sulla base degli accordi negoziali specifici. **MEA: Managed Entry Agreement**

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 1996; 10:751-6.
- ² Garcia-Manero G. et al. Chronic Myelogenous Leukemia: A Review and Update of Therapeutic Strategies. *Cancer* 2003; 98 (3): 437-457
- ³ Chereda B. et al. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol* (2015) 94(Suppl 2):S107–S121.
- ⁴ Baccarani M. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122 (6): 872-884
- ⁵ Hehlmann R et al on behalf of the European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia. *Lancet*. 2007;370(9584):342-350.
- ⁶ NCCN. Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1.2016
- ⁷ 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
- ⁸ Baccarani M et al. Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009, 27:6041-51
- ⁹ Nilotinib (Tasigna). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- ¹⁰ Saglio et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2251-9.
- ¹¹ Hochhaus A 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
- ¹² Tasigna-H-C-798-X-0028 : EPAR - Assessment Report - Extension
- ¹³ Dasatinib (Sprycel). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- ¹⁴ Kantarjian HM et al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2260-70.
- ¹⁵ Kantarjian HM et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012, 119:1123-1129
- ¹⁶ Cortes JE et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016, DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899
- ¹⁷ Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance Published: 25 April 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta251/resources/dasatinib-nilotinib-and-standard-dose-imatinib-for-the-first-line-treatment-of-chronic-myeloid-leukaemia-part-review-of-technology-appraisal-guidance-70-82600486486981>
- ¹⁸ Cortes JE et al. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood* 2012; 120(7): 1390-1397.
- ¹⁹ Jabbour E et al. Chronic myeloid leukemia: First-line drug of choice. *Am. J. Hematol* 2016; 91:59–66