



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

***RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED***

**BOSUTINIB - BOSULIF<sup>®</sup>**

**Indicazioni in esame:**

leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo, in fase cronica, in fase accelerata e in fase blastica, in pazienti trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate.

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

**Raccomandazione n. 7**

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.

Nome Commerciale	BOSULIF®
Principio Attivo	Bosutinib
Ditta Produttrice	Pfizer Italia srl
ATC	L01XE14
Formulazione	Compresse rivestite
Dosaggio	100-500 mg
Categoria Terapeutica	Inibitore delle proteine chinasi
Innovazione terapeutica	No
Farmaco orfano	Sì
Indicazione oggetto di valutazione	<b>Leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), in fase cronica (FC), in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), in pazienti trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate.</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	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).
Ulteriori condizioni negoziali	Payment by results
Prezzo SSN	28 cpr 100 mg = € 1.036,00 28 cpr 500 mg = € 4.144,00
Registro AIFA	Sì - <i>Esistono due registri: uno per la LMC in FC e uno per la LMC in FA o FB</i>  <i>Criteri di eleggibilità:</i> -LMC con cromosoma Ph+; -precedentemente trattamento con almeno un inibitore tirosin-chinasico; -imatinib, dasatinib e nilotinib non rappresentano opzioni terapeutiche appropriate; -quantificazione delle cellule Ph+ e determinazione delle anomalie cromosomiche attraverso analisi citogenetica e determinazione della percentuale di proteina BCR-ABL1 mediante PCR quantitativa

\*Gazzetta Ufficiale n. 215 del 16-9-2014; \*Prezzo ex factory IVA 10% esclusa.

Aggiornamento 14/03/2016

**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 bosutinib 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 bosutinib nel quesito specifico è compreso tra il 30-60% della popolazione candidabile al trattamento.

Votazione del Gruppo di Lavoro (9 votanti presenti): 6 “Moderatamente raccomandato, 3 “Raccomandato in casi selezionati”.

**Rapporto benefici/rischi:** il tasso di risposta citogenetica maggiore a bosutinib in un sottogruppo di pazienti con LMC in FC resistenti o intolleranti a imatinib e ritenuti non candidabili a successivo trattamento con dasatinib e/o nilotinib, in uno studio non controllato di fase I/II è stato del 60% (9/15) e 43% (9/21), rispettivamente in seconda linea dopo imatinib e in terza linea dopo imatinib, seguito da dasatinib o nilotinib. Nella popolazione totale dello studio, il 91% e l'83% dei pazienti, rispettivamente, era vivo dopo due anni. Il tasso di interruzioni per eventi avversi è stato del 65%.

**Qualità delle evidenze:** le evidenze sono riferite ad un sottogruppo di pazienti selezionato a posteriori secondo criteri di non eleggibilità a dasatinib e/o nilotinib, pertanto sono 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 bosutinib 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 bosutinib nel quesito specifico è compreso tra il 10-30% della popolazione candidabile al trattamento.

Votazione del Gruppo di Lavoro (9 votanti presenti): 3 “Moderatamente raccomandato, 6 “Raccomandato in casi selezionati”.

**Rapporto benefici/rischi:** il tasso di risposta ematologica completa a bosutinib in un sottogruppo di cinque pazienti con LMC in FA, resistenti o intolleranti a imatinib e ritenuti non candidabili a successivo trattamento con dasatinib e/o nilotinib, in uno studio non controllato di fase I/II è stato del 20%.

Nella popolazione totale dello studio in FA, il 66% e l'45% dei pazienti, rispettivamente in seconda e terza linea, era vivo dopo quattro anni. Il tasso di interruzioni per eventi avversi è stato rispettivamente del 65%.

**Qualità delle evidenze:** le evidenze sono riferite ad un sottogruppo selezionato a posteriori in uno studio di fase I/II, pertanto sono 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 bosutinib secondo l'indicazione registrata?

### Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

**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 bosutinib nel quesito specifico è compreso tra il 10-30% della popolazione candidabile al trattamento.

**Votazione del Gruppo di Lavoro (9 votanti presenti):** 1 “Moderatamente raccomandato”, 7 “Raccomandato in casi selezionati”, 1 “Non Raccomandato”

**Rapporto benefici/rischi:** il tasso di risposta ematologica completa a bosutinib in un sottogruppo di undici pazienti con LMC in FB, resistenti o intolleranti a imatinib e ritenuti non candidabili a successivo trattamento con dasatinib e/o nilotinib, in uno studio non controllato di fase I/II, è stato del 9%.

Nella popolazione totale dello studio in FB, la sopravvivenza mediana è stata di 11,2 e 8,9 mesi, rispettivamente in seconda e terza linea. Il tasso di interruzioni per eventi avversi è stato del 65%.

**Qualità delle evidenze:** le evidenze sono riferite ad un sottogruppo di pazienti selezionato a posteriori in uno studio di fase I/II, pertanto sono di qualità bassa.

**Alternative terapeutiche:** assenti.

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

Bosutinib è una alternativa terapeutica in pazienti già trattati con almeno un TKI e non candidabili ad un successivo trattamento con TKI di prima o seconda generazione. In ciascuna fase di malattia, il Panel di clinici ritiene bosutinib una importante alternativa terapeutica principalmente per pazienti affetti da comorbidità cardiovascolari o polmonari tali da renderli non eleggibili al trattamento con altri TKI di seconda generazione. In tutti i pazienti in cui sia identificata la mutazione T315I deve essere preso in considerazione il trattamento con ponatinib, l'unico TKI attivo in questo sottogruppo di pazienti.

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, un inibitore tirosin chinasi (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 questi ultimi, 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>.

Bosutinib è un TKI che inibisce la chinasi BCR-ABL che promuove la LMC. Bosutinib è metabolizzato prevalentemente a livello epatico dal CYP3A4. Inibitori e induttori enzimatici potrebbero alterare l'esposizione al farmaco.

La dose raccomandata è 500 mg di bosutinib una volta al giorno da continuare fino a progressione di malattia o fino a intolleranza del paziente<sup>11</sup>.

**Efficacia.** Sono disponibili i risultati di uno studio di fase I/II<sup>12,13,14,15</sup> in aperto, non controllato, multicentrico, condotto in soggetti con LMC Ph+ o leucemia linfoblastica acuta (LLA) Ph+.

La fase I dello studio (n=18) aveva l'obiettivo di definire la dose massima tollerata di bosutinib (500 mg/die) in pazienti adulti con LMC in FC, resistenti solo a imatinib.

Nella seconda fase dello studio è stata indagata la risposta a bosutinib in tre coorti di pazienti con LMC: (i) pazienti in FC in seconda<sup>12,14</sup> (N=288) o terza linea<sup>13,16</sup> (N=118); (ii) pazienti in FA (N=79) o (iii) pazienti in FB (N=64)<sup>15</sup>. Nello studio erano inclusi anche pazienti con LLA Ph+.

I pazienti arruolati<sup>17</sup> avevano complessivamente età mediana di 53 anni e ECOG performance status (PS) 0, nel 66% dei casi. I pazienti avevano ricevuto solo imatinib (67%); imatinib e dasatinib (22%); imatinib e nilotinib (7%) e imatinib, dasatinib e nilotinib (3%).

I pazienti sono stati trattati con bosutinib 500 mg/die per os fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile; era permesso un incremento di dose a 600 mg/die per ridotta efficacia, oppure una riduzione a 300 mg/die per scarsa tollerabilità.

L'endpoint primario di efficacia era: la risposta citogenetica maggiore (MCyR)<sup>ii</sup> nei pazienti con LMC in FC e la risposta ematologica globale (OHR)<sup>iii</sup> nei pazienti con LMC in FB o FA.

Gli endpoint di risposta sono stati valutati nella popolazione valutabile (circa 90% in ciascuna coorte), ovvero pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di bosutinib e con un'adeguata valutazione ematologica basale.

Questo studio non è stato specificamente disegnato per valutare la popolazione per la quale bosutinib è di fatto indicato, ovvero pazienti precedentemente trattati con almeno un TKI e non candidabili ad un ulteriore TKI di prima o seconda generazione.

La ditta produttrice, per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di bosutinib in questo specifico *setting* di pazienti, su richiesta di EMA, ha pertanto effettuato un'analisi *post hoc* su un sottogruppo di 52 pazienti ritenuti non candidabili a ulteriore trattamento con i TKI e selezionati a posteriori con le caratteristiche definite "unmet medical need"<sup>18</sup>, riportate in Tabella 1. I pazienti di questo specifico sottogruppo avevano complessivamente età media di 57 anni e ECOG PS 0<sup>i</sup> nel 42% dei casi. I pazienti resistenti o intolleranti ad imatinib erano rispettivamente il 77% e il 23%; il 40% aveva ricevuto precedentemente dasatinib e il 15% nilotinib<sup>18</sup>.

**Tabella 1.** Criteri usati per la selezione della sottopopolazione con "unmet medical need" (tratto da EPAR)

	<b>Criteri di non eleggibilità a Nilotinib</b>	<b>Criteri di non eleggibilità a Dasatinib</b>
Mutazioni	Y253, E255, F359	F317, E255
Comorbidità	Patologie da ostruzione arteriosa/coronarica; intervento di angioplastica, inserzione di stent, by-pass coronarico; iperglicemia, ipertrigliceridemia; diabete, pancreatite.	Effusione pleurica; aumento pressione sanguigna; malattia polmonare interstiziale; malattia polmonare cronica ostruttiva; bronchite cronica; ipertensione polmonare; fibrosi polmonare; edema polmonare; enfisema; ipertensione di grado 3 o 4; cardiomiopatia; insufficienza cardiaca; insufficienza/disfunzione ventricolare; infarto/ischemia del miocardio; malattie respiratorie.

La MCyR<sup>ii</sup> è stata osservata nel 60% (9/15) dei pazienti con LMC in FC in seconda linea, nel 43% (9/21) dei pazienti con LMC FC in terza linea. La risposta ematologica completa (CHR)<sup>iv</sup> è stata osservata nel 20% (1/5) dei pazienti con LMC FA e nel 9% (1/11) dei pazienti con LMC FB<sup>18</sup>.

<sup>i</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.

<sup>ii</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>iii</sup> La OHR include la risposta ematologica maggiore (risposta ematologica completa + nessuna evidenza di leucemia) o il ritorno alla fase cronica.

Per completezza sono riportati anche i principali risultati globali di efficacia dello studio di fase I/II (Tabella 2).

**Tabella 2.** Principali risultati di efficacia di bosutinib in pazienti con leucemia mieloide cronica Ph+ in fase cronica (a) e in fase accelerata o blastica (b) (popolazione più ampia di quella considerata a scopo registrativo).

(a)

	II linea dopo solo imatinib <sup>12,13</sup>	III linea <sup>14</sup>
Durata mediana trattamento, mesi	22,1	8,3
MCyR a 24 sett, %	53	27 <sup>16</sup>
Tempo mediano alla MCyR, mesi§	2,8	2,9
Durata mediana MCyR	NR (follow-up mediano 24 mesi)	NR (follow-up mediano 28,5 mesi)
OS, %	91% a 2 anni	83% a 2 anni

(b)

Endpoint	Fase accelerata <sup>15</sup>		Fase blastica <sup>15</sup>	
	II linea*	III linea	II linea*	III linea
Durata mediana trattamento, mesi	11,5	6,9	3,31	1,8
Risposta ematologica	OHR a 48 settimane, %	67	41	15
	Tempo mediano alla OHR, mesi§	2,8	2,8	2,7
	Durata mediana OHR, mesi§	25,5		7,4
Risposta citogenetica	MCyR a 4 anni, %	48	27	21
	Tempo mediano alla MCyR, mesi§	2,8	33,3	NR
OS mediana, mesi	NR	33,4	11,2	8,9
OS a 1 anno, %	81	73	44	39
Os a 4 anni, %	66	45	28	17

\*II linea: pazienti che avevano ricevuto precedentemente il solo imatinib. §Il dato, originariamente espresso in settimane, è stato convertito in mesi moltiplicando per 7 e dividendo poi per 30,4. **MCyR**: risposta citogenetica maggiore; **MHR**: risposta ematologica maggiore (risposta ematologica completa + nessuna evidenza di leucemia); **ND**: non disponibile; **NR**: non raggiunta; **OHR**: risposta ematologica globale (MHR + ritorno alla fase cronica); **OS**: sopravvivenza globale; **PFS**: sopravvivenza libera da progressione;

**Sicurezza.** Nello studio di fase I/II, in totale 570 pazienti hanno ricevuto bosutinib. Il tasso di riduzione di dosi e di interruzioni per eventi avversi (EA) è stato rispettivamente di 45% e del 65%<sup>17</sup>.

L'incidenza di EA è stata simile tra le coorti. La diarrea è stato l'EA più comune (82%), ma raramente di grado 3 (8%) o 4 (<1%). Altri eventi avversi frequenti (>20%) sono stati: nausea (47%), trombocitopenia (42%), vomito (39%), rash (33%), anemia (28%), piressia (27%), fatigue (24%), dolore addominale (24%). I più frequenti eventi di grado  $\geq 3$  sono stati: trombocitopenia (30%), anemia (14%) e neutropenia (14%). EA seri si sono verificati nel 44% dei pazienti, i più frequenti sono: polmoniti, effusione pleurica, piressia e trombocitopenia. Si sono inoltre verificate 44 morti, di cui 32 (73%) tra i pazienti con malattia avanzata (LLA o LMC in FB o FA) nell'arco di 30 giorni dall'ultima dose di bosutinib, per progressione di malattia e per EA quali polmoniti ed eventi cardiaci<sup>17</sup>.

In tutti i pazienti del sottogruppo "unmet medical need" si è verificato almeno un EA, e nel 69% dei pazienti almeno un EA di grado  $\geq 3$ . Il 25% ha interrotto il trattamento e il 53,8% ha sperimentato un EA serio<sup>18</sup>.

<sup>iv</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.

**Qualità delle evidenze.** Le principali criticità delle evidenze sono l'assenza di uno studio randomizzato e controllato e la scarsa trasferibilità dei risultati alla popolazione oggetto dell'indicazione autorizzata, che rappresenta solo una minoranza dello studio di fase I/II e che è stata selezionata *post hoc*.

**Place in therapy e costi.** Bosutinib è un'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).

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

I costi di terapia stimati sono illustrati in Tabella 3.

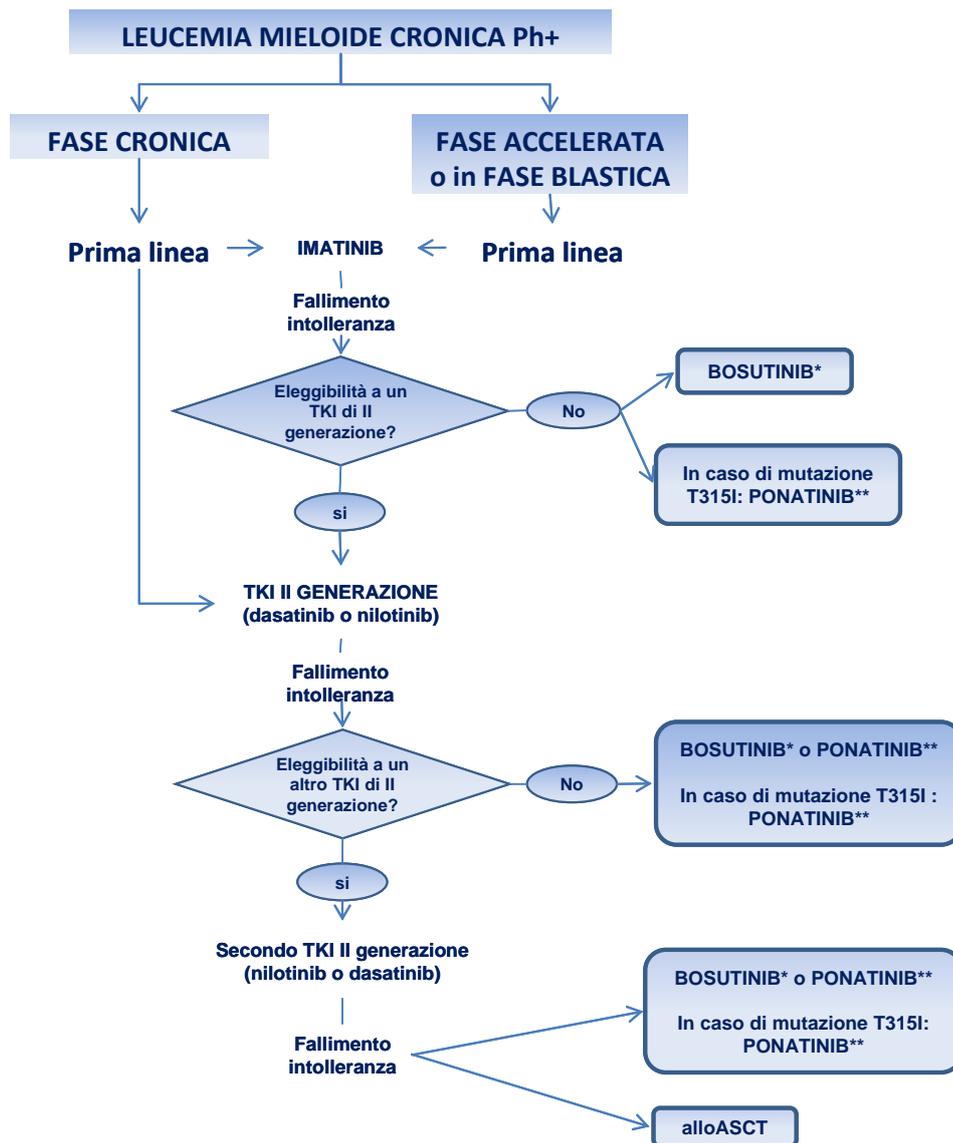
In alcuni casi selezionati potrebbe essere previsto il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (quando praticabile, considerando: l'età, il rischio trapiantologico e la disponibilità di un donatore), valorizzato nella Regione del Veneto a € 39.758,72, secondo il DRG ospedaliero 481 "trapianto di midollo osseo"<sup>19</sup>.

**Tabella 3.** Costi di bosutinib per il trattamento della LMC in FC, FA, FB.

Terapia	Schedula	Costo / mese, €		Durata mediana di trattamento (mesi)	Costo* di terapia, €	Costo* di terapia al netto del PbR ipotizzato, €
<b>Bosutinib</b>	500 mg/die	3.526,24	LMC FC II linea dopo imatinib	22°	<b>77.577</b>	<b>67.663</b>
			LMC FC III linea	8,3°	<b>29.268</b>	<b>23.978</b>
			LMC FA	10,2°	<b>35.968</b>	<b>34.205</b>
			LMC FB	2,8°	<b>9.873</b>	<b>8.110</b>

**LLA:** leucemia linfoblastica acuta; **LMC:** leucemia mieloide cronica; \*Prezzo al netto di IVA, sconti obbligatori ed eventuali sconti negoziati (se disponibile prezzo da gara regionale). °Durata mediana di trattamento come da studio clinico.

Figura 1. Place in therapy di bosutinib 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 al. 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> Bosutinib (Bosulif). Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
  - <sup>12</sup> Cortes J. et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome–positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011; 118: 4567-4576
  - <sup>13</sup> Khoury H.J. et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012; 119: 3403-3412.
  - <sup>14</sup> Gambacorti Passerini C. et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol.* 2014 Jul;89(7):732-42.
  - <sup>15</sup> Gambacorti Passerini C. et al. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Am. J. Hematol.* 90:755–768, 2015
  - <sup>16</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261846?term=nct00261846&rank=1>
  - <sup>17</sup> Kantarjan Hm. et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2014; 123(9): 1309-18.
  - <sup>18</sup> Bosutinib (Bosulif). European Assessment Report di EMA
  - <sup>19</sup> Dgr Veneto n. 1805 del 08 novembre 2011 - Allegato A.