



**PSDTA Neoplasie Mieloproliferative Croniche**

## **Allegato 10 : Farmacia**

**A cura del Gruppo di Studio Sindromi Mieloproliferative  
Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta**

**Anno di pubblicazione 2022**

**LMC - farmaci**

<b>NOTE SCHEMA 1 (Imatinib come prima linea)</b>			
	<b>Indicazioni RCP</b>	<b>MONITORAGGIO AIFA</b>	<b>NOTE</b>
<b>IMATINIB</b>	Pazienti adulti e pediatrici con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia (bcr-abl) positivo (Ph+) di nuova diagnosi, per i quali il trapianto di midollo osseo non è considerato come trattamento di prima linea.	NO	
<b>DASATINIB</b>	Leucemia Mieloide Cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato.  Leucemia mieloide cronica (LMC) in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia.	NO	
<b>BOSUTINIB</b>	LMC Ph+ in fase cronica, in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi (TKI) e per i quali l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate.	NO	* Dalla seconda linea in poi: solo se nilotinib e dasatinib non sono considerati opzioni appropriate (es per comorbidità)
<b>NILOTINIB</b>	Pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib.	NO	
<b>PONATINIB</b>	Leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, accelerata o blastica resistenti a dasatinib o nilotinib; intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato; oppure nei quali è stata identificata la mutazione T315I	SI	* Dalla seconda linea in poi: solo se nilotinib e dasatinib non sono considerati opzioni appropriate (es per comorbidità o mutazione che conferisce resistenza), se intolleranza o resistenza a dastinib / nilotinib o se riscontro di mutazione T315I

<b>NOTE SCHEMA 2 ( Dasatinib o nilotinib come prima linea)</b>			
	<b>Indicazioni RCP</b>	<b>MONITORAGGIO AIFA</b>	<b>NOTE</b>
<b>DASATINIB</b>	Leucemia Mieloide Cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in fase cronica, di nuova diagnosi.	NO	
<b>BOSUTINIB</b>	LMC Ph+ in FC, in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi (TKI) e per i quali l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate.	NO	* Dalla seconda linea: solo se imatinib, nilotinib e dasatinib non sono considerati opzioni appropriate (es per comorbidità)
<b>NILOTINIB</b>	Pazienti adulti e pediatrici con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica	NO	
<b>PONATINIB</b>	Leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, accelerata o blastica resistenti a dasatinib o nilotinib; intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato; oppure nei quali è stata identificata la mutazione T315I	SI	* Dalla seconda linea in poi: solo se nilotinib e dasatinib non sono considerati opzioni appropriate (es per comorbidità o mutazione che conferisce resistenza), se intolleranza o resistenza a dasatinib / nilotinib o se riscontro di mutazione T315I

<b>NOTE SCHEMA 1 e 2 - ASCIMINIB</b>		
	<b>Modalità di accesso al farmaco</b>	
<b>ASCIMINIB</b>	Disponibile in Uso terapeutico – MAP ( Managed Access Program)	Pazienti che abbiano fallito precedenti linee di terapia e non abbiano ulteriori linee terapeutiche disponibili per esaurimento delle stesse o perchè non considerate appropriate ( es per comorbidità). Attualmente: necessario il pretrattamento con almeno 2 TKI

MPN - farmaci

	Indicazioni RCP	L 648/96	OFF LABEL	NOTE
<b>ONCO-CARBIDE</b> <b>Idrossiurea</b>	Trombocitemia essenziale Policitemia vera Mielofibrosi idiopatica			
<b>XAGRID</b> <b>Anagrelide</b>	Riduzione della conta piastrinica elevata nei pazienti a rischio con trombocitemia essenziale (TE), i quali mostrano intolleranza nei riguardi della loro attuale terapia, oppure la cui conta piastrinica elevata non possa essere ridotta a un livello accettabile con l'attuale terapia. <i>Paziente a rischio</i> Per paziente a rischio con trombocitemia essenziale si intende un paziente che presenti <u>una o più</u> delle caratteristiche riportate di seguito: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Età &gt; 60 anni, oppure</li> <li>• Conta piastrinica &gt; 1.000 x 10<sup>9</sup>/l, oppure</li> <li>• Storia di eventi tromboemorragici.</li> </ul>	Terapia di prima linea della trombocitemia essenziale in pazienti di età inferiore ai 40 anni (G.U. 04.03.2014 n. 52)		
<b>MYLERAN</b> <b>Busulfano</b>	Policitemia vera, specialmente quando si sia riscontrata una resistenza al fosforo radioattivo e quando sia presente una marcata trombocitosi. Trombocitemia essenziale, Mielofibrosi			Classe C (387,84 euro/conf) ma il farmaco è disponibile nella gara SCR Piemonte

<p><b>RUXOLITINIB (JAKAVI)*</b></p>	<p>Mielofibrosi (MF)          Jakavi è indicato per il trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con mielofibrosi primaria (nota anche come mielofibrosi idiopatica cronica), mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale.</p> <p>Policitemia vera (PV)          Jakavi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con policitemia vera che sono resistenti o intolleranti a idrossiurea.</p>			
<p><b>PEGASYS</b>  <b>Peg-interferone alfa 2a</b></p>		<p>**          Trattamento della trombocitemia essenziale per i pazienti non candidabili ai trattamenti ora disponibili sul mercato (G.U. 28.05.2007 n. 122)</p> <p>Utilizzo come terapia di prima linea della trombocitemia essenziale in gravidanza, ed in pazienti di età minore di 40 anni. Utilizzato come terapia di seconda linea della trombocitemia essenziale in pazienti di età compresa tra 40-60 anni a basso rischio di complicanze tromboemboliche.</p>	<p>*</p> <p>1) Trattamento di:          - pazienti con mielofibrosi primitiva scarsamente responsivi ad anagrelide ed oncocarbide in associazione;          - pazienti giovani con mielofibrosi in fase iniziale o con basso grado di fibrosi midollare, non responsivi ad anagrelide e/o oncocarbide che non possono assumere dosi elevate di anagrelide e/o oncocarbide e che non dispongono di un</p>	<p>* Queste sono le autorizzazioni all'uso off label approvate dalla CFI della Città della Salute e della Scienza di Torino.  <u>** ATTENZIONE: l'autorizzazione in L.648/96 per Pegasys riguarda ufficialmente la formulazione da 180mcg e non quella da 135mcg</u></p>

		<p>-Barbui T et al. J Clin Oncol. 2011 Feb 20;29(6):761-70.</p> <p>-Linee guida SIE, SIES, GITMO Haematologica. 2004 Feb;89(2):215</p>	<p>donatore MUD compatibile;</p> <p>- pazienti con età inferiore a 65 anni con mielofibrosi in fase iniziale non candidati a trapianto allogenico o che non dispongono di un donatore MUD compatibile</p> <p><b><u>Autorizzazione CFI per USO SISTEMATICO del 27/03/2012</u></b></p> <p>2) Policitemia vera</p> <p><b><u>Autorizzazione CFI per USO SISTEMATICO del 18/01/2011</u></b></p>	
<b>ROPEGINTERFERON (BESREMI)</b>	Trattamento della policitemia vera senza splenomegalia sintomatica.			<p><u>Limitazioni rimborsabilità come da scheda AIFA:</u></p> <p>- pazienti intolleranti al trattamento con idrossiurea secondo i criteri della European Leukemia Net (Barbui et al., J Clin Oncol 2011)</p> <p>- donne in età fertile che intendano intraprendere una gravidanza</p> <p>- pazienti con storia di tumori cutanei.</p> <p>NON rimborsato in pazienti resistenti a HU</p>

<b>FEDRATINIB (INREBIC)*</b>	Trattamento della splenomegalia correlata alla malattia o dei sintomi in pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale che sono naïve agli inibitori della chinasi Janus-associata (JAK) o che sono stati trattati con ruxolitinib			Limitazioni rimborsabilità come da scheda AIFA:  no basso rischio secondo IWG-MRT
<b>EPO</b>			Anemia correlata a mielofibrosi	

### \*JAK inibitori e gestione della terapia

#### Ruxolitinib

Nei pazienti affetti da MF le infezioni rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità. L'aumento del rischio infettivo deriva dalla deregolazione di meccanismi centrali nel sistema immunitario. Sono state descritte variazioni numeriche e/o funzionali del compartimento monocito-macrofagico, dei linfociti T regolatori, delle cellule NK, inoltre l'aumento di citochine infiammatorie è molto frequente e correla con la sopravvivenza globale

Ruxolitinib ha un'azione immunosoppressiva con tre possibili meccanismi:

- 1- Alterazione della funzione delle cellule dendritiche in vitro e in vivo
- 2- Riduzione del compartimento T linfocitario e in particolare delle cellule T regolatorie
- 3- Alterazione della funzione delle cellule NK

Le infezioni sono più frequenti soprattutto in pazienti in fase avanzata di malattia. Nello studio Comfort 1 nel follow up a 5 anni le infezioni più frequenti sono risultate polmoniti, infezioni delle vie urinarie e sepsi oltre a infezioni da VZV.

Le infezioni batteriche risultano più frequenti nel primo mese di trattamento

Prima dell'inizio del trattamento con Ruxolitinib si raccomanda

1) anamnesi dettagliata in relazione a:

- pregresse infezioni batteriche o micotiche
- episodi di infezione o riattivazione da Herpes simplex o zoster o altri virus
- vaccinazione HBV
- valutazione rischio TBC

2) esame obiettivo volto a ricerca di segni di infezione attiva

3) esami di laboratorio e strumentali:

- sierologici HBV, HCV, HIV
- quantiferon

Si raccomanda nei pz in terapia con Ruxolitinib:

- Vaccinazione antiinfluenzale stagionale
- Vaccinazione anti pneumococcica nei pz con età superiore ai 65 anni
- Vaccinazione anti epatite B può essere presa in considerazione in giovani adulti sieronegativi
- Vaccinazione anti VZV
- Vaccinazione anti Sars Cov2 e qualora non possibile Tixagevimab/Cilgavimab



## PRINCIPALI INDICAZIONI PER LA PROFILASSI INFETTIVA con Ruxolitinib

INFEZIONE	TIPOLOGIA DI PAZIENTE	APPROCCIO TERAPEUTICO
TBC	Infezione tubercolare latente	Profilassi 3/6 mesi come da indicazione consulente infettivologo
HBV	HbsAg positivo portatore attivo o inattivo	Se HBV DNA neg: lamivudina Se HBV DNA positivo considerare utilizzo di analoghi nucleosidici/nucleotidi ad alta barriera genetica
	Infezione occulta ( anti HBc pos)	Se HBV DNA positivo considerare utilizzo di analoghi nucleosidici/nucleotidi ad alta barriera genetica
HCV	Epatite cronica avanzata o cirrosi HCV relata	Valutazione GEL per trattamento di eradicazione mediante antivirali diretti
HSV E HVZ	Pregressa infezione	Profilassi primaria non indicata , la profilassi secondaria può essere considerata se pregressa infezione grave da Herpes Zoster o Simplex
IVU	Infezioni urinarie ricorrenti	Valutare profilassi antibiotica per 6 mesi

Si raccomanda Inizio precoce di terapia antibiotica nel pz febbrile in trattamento con Ruxolitinib

Per quello che riguarda epatite etc: utile monitoraggio epatologico

### Fedratinib

I pazienti in terapia con ruxolitinib, prima di iniziare il trattamento con fedratinib, devono ridurre e interrompere il trattamento con ruxolitinib.

Il test al basale dei livelli di tiamina (vitamina B1) deve essere effettuato prima di iniziare il trattamento, periodicamente durante il trattamento e ogni volta clinicamente indicata. Il trattamento non deve essere iniziato nei pazienti con carenza di tiamina, fino a quando i livelli di tiamina non saranno stati corretti. Si raccomanda di usare la profilassi con antiemetici secondo la prassi locale per le prime 8 settimane di trattamento e continuarla successivamente laddove indicato clinicamente. La somministrazione con un pasto ad alto contenuto di grassi può ridurre l'incidenza di nausea e vomito.

Per quello che riguarda il rischio infettivo considerando la maggiore specificità di azione su JAK 2, gli effetti di fedratinib sull'immunosorveglianza sono minori e da scheda tecnica non è richiesto uno screening infettivologico pre trattamento (anche se il gruppo di lavoro lo suggerisce fino alla disponibilità di ulteriori dati real life).