

## ■ EMATOLOGIA

### Leucemia mieloide cronica: disponibile in Italia nilotinib

**N**el nostro Paese si è compiuto un ulteriore passo avanti verso la cura della leucemia mieloide cronica (LMC) Philadelphia positiva. Nilotinib ha ricevuto l'approvazione in Italia come trattamento di prima linea per i pazienti adulti affetti da LMC. L'approvazione si basa sui dati dello studio di fase 3 ENESTnd (*Lancet Oncology* 2011; 12: 841-851) in cui nilotinib ha mostrato di superare imatinib nell'ottenere percentuali significativamente più elevate di risposta molecolare non solo maggiori, ma complete e nel ridurre la progressione di LMC. Risultati che sono stati confermati anche nel follow-up a 36 mesi (Congress American Society of Haematology 2011, abs n. 452) in

cui si evidenziano dati ancora più significativi inerenti alla capacità di nilotinib di ridurre il numero di pazienti che inizialmente evolvono in crisi blastica e in fase accelerata, fasi di progressione della malattia che ancora oggi si associano a un esito fatale nella maggior parte dei casi.

#### ► Il farmaco

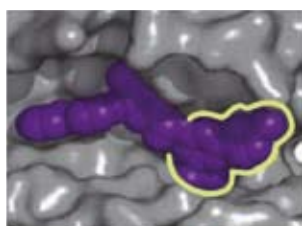
Nilotinib è un farmaco sviluppato da Novartis e appartiene alla classe degli inibitori della tirosina-chinasi Bcr-Abl, il prodotto del cromosoma Philadelphia (Ph+), marker specifico della leucemia mieloide cronica.

La tirosina-chinasi Bcr-Abl è l'oncoproteina che causa l'anomala diramazione (o trasduzione) dei segnali di attivazione del sistema cellulare che sono all'origine del processo leucemico.

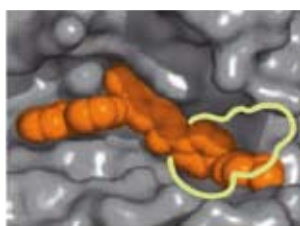
Nilotinib blocca Bcr-Abl "inserendosi" con elevata affinità all'interno della "tasca", responsabile dell'attivazione dell'oncoproteina; riesce a farlo in maniera efficace agendo anche su forme mutanti della tasca stessa.

Rispetto a imatinib - inibitore della tirosina-chinasi di prima generazione - nilotinib mostra una più elevata potenza nell'inibire la proteina anomala e presenta una maggiore affinità di legame - è cioè più specifica - per la chinasi Bcr-Abl.

Come conseguenza della sua attività biochimica, inibisce selettivamente la proliferazione cellulare e induce la morte delle cellule leucemiche Ph+ dei pazienti affetti da



Nilotinib



Imatinib

*Maggiore affinità di nilotinib vs imatinib per il sito di legame della tirosina-chinasi*

LMC. La maggiore selettività del farmaco nei confronti della chinasi Bcr-Abl si riflette in una migliore efficacia clinica.

## ► Lo studio

Lo studio ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials—newly diagnosed patients*) è uno studio di fase 3, multicentrico, *open-label* e randomizzato che ha incluso pazienti con diagnosi di LMC positiva per il cromosoma Philadelphia, con una funzione d'organo. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere nilotinib 300 mg 2/die, nilotinib 400 mg 2/die o imatinib 400 mg 1/die, tutti per via orale.

L'endpoint primario è stato la remissione molecolare maggiore (MMR) a 12 mesi, mentre l'endpoint secondario principale è stato la valutazione della MMR durevole a 24 mesi.

Dal 6 settembre 2007 al 30 settembre 2008 sono stati reclutati 846 pazienti. L'analisi si è conclusa il 20 agosto 2010.

I pazienti sono stati divisi in tre gruppi: 282 hanno ricevuto nilotinib 300 mg 2/die, 281 nilotinib 400 mg 2/die e 283 imatinib 400 mg/die.

Dopo 24 mesi un numero significativamente superiore di pazienti trattati con nilotinib presentava una remissione molecolare maggiore rispetto ad imatinib (71%[201] con nilotinib 300 mg 2/die, 67%[187] con nilotinib 400 mg 2/die e 44%[124] con imatinib) e la differenza, significativa, è stata mantenuta anche durante il periodo tra il mese 12 e

## Epidemiologia della leucemia mieloide cronica

Le leucemie sono responsabili di circa il 3% di tutte le neoplasie, con una prevalenza nel mondo di circa 60-100 casi per milione di abitanti per anno. L'incidenza della leucemia mieloide cronica è di 16 nuovi casi per milione per anno. È una malattia rara nei bambini, in cui non costituisce più del 5% di tutte le leucemie.

Negli adulti la LMC rappresenta circa il 15-20% di tutti i casi di leucemie ed è meno comune della leucemia mieloide acuta (LMA, 33%) e della leucemia linfocitica cronica (LLC, 26%) (Dati Usa, Cancer Statistics, 1997, su un totale di 28.300 casi).

In Italia, in Europa e negli Stati Uniti l'età mediana alla diagnosi di LMC è di 60-65 anni. Nei Paesi in via di sviluppo, nell'America del Sud, in Africa, in Asia, l'età mediana alla diagnosi è 40-50 anni, poiché la popolazione è più giovane.

L'incidenza della malattia è pari a 10-15 nuovi casi per milione per

anno, per un totale in Italia di circa 600-900 nuovi casi all'anno.

In Europa si registrano tra i 5 mila e i 7.500 nuovi casi all'anno e 50-75 mila nel mondo. Per ciò che concerne la prevalenza, ad oggi si calcola che in Italia vi siano da 6 a 9 mila pazienti con leucemia mieloide cronica, ma essa è in continuo aumento: nel 2010 le stime in Europa indicavano circa 50 mila pazienti affetti da leucemia mieloide cronica, per il 2015 questo numero sarà raddoppiato.

La LMC è a eziologia sconosciuta, non è ereditaria e non esiste associazione nota con agenti infettivi. Esiste invece un'associazione tra LMC ed esposizione alle radiazioni ionizzanti. La prima dimostrazione si è avuta attraverso l'analisi epidemiologica dei casi di LMC nei sopravvissuti alle esplosioni atomiche belliche di Hiroshima e Nagasaki: la LMC è risultata molto più frequente di quanto atteso.

24. La sopravvivenza è risultata simile per i 3 gruppi di trattamento, ma si sono registrate meno morti correlate alla LMC nei gruppi di pazienti trattati con nilotinib rispetto a quelli trattati con imatinib (5.3 e 10 rispettivamente).

La progressione della malattia verso la fase accelerata o blastica è stata inferiore nel gruppo nilotinib rispetto al gruppo imatinib (2 casi per nilotinib 300 mg, 5 casi per nilotinib 400 mg vs 17 casi per imatinib;

$p=0.0003$  per nilotinib 300 mg e  $p=0.0089$  per nilotinib 400 mg).

[www.qr-link.it/video/0212](http://www.qr-link.it/video/0212)



Puoi visualizzare il video di approfondimento anche con smartphone/iphone attraverso il presente QR-Code