
MedspaceTM

H e m a t o l o g y

Full paper ISBN 978-88-98334-41-4

Gestione del paziente con Leucemia Mieloide Acuta ad alto rischio in trattamento con CPX-351 e note di Farmacoeconomia

A cura di

Lorenza Falini^{1,2}, Sofia Sciabolacci^{1,2}, Lorenzo Brunetti^{1,2}, Brunangelo Falini^{1,2} e Maria Paola Martelli^{1,2}

¹Ematologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia

²Ospedale Santa Maria della Misericordia, Azienda Ospedaliera di Perugia

Sofia Sciabolacci^{1,2}, Lorenza Falini^{1,2}, Lorenzo Brunetti^{1,2}, Brunangelo Falini^{1,2} e Maria Paola Martelli^{1,2}

¹Ematologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia

²Ospedale Santa Maria della Misericordia, Azienda Ospedaliera di Perugia

Debora Capelli, Diego Menotti, Attilio Olivieri

Clinica di Ematologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

Claudio Romani

SC Ematologia e CTMO, Ospedale A. Businco, ARNAS G. Brotzu – Cagliari

Alessandro D'Arpino

Direttore S.C. Farmacia, Azienda Ospedaliera di Perugia

Consiglio Direttivo SIFO

OXYS™ Publishing

Reg. trib. MI n. 342/7-09

Copyright © 2021

All rights reserved

ISBN 978-88-98334-41-4

Premessa

CPX-351 (Vyxeos) è una formulazione liposomiale di citarabina e daunorubicina in rapporto molare fisso 5:1, indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da forme di leucemia mieloide acuta correlate a precedenti trattamenti citotossici (t-AML) o con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC) (RCP Vyxeos, Gennaio 2021). Il trattamento con CPX-351 prevede l'utilizzo del farmaco nella fase di induzione della remissione e, eventualmente, nella fase di consolidamento della remissione raggiunta in induzione, fino ad un massimo di 4 cicli totali, con un dosaggio che viene calcolato in base all'area di superficie corporea del paziente (BSA) secondo lo schema seguente (RCP Vyxeos, Gennaio 2021):

Terapia	Schema posologico
Prima induzione	Daunorubicina 44 mg/m ² e citarabina 100 mg/m ² nei giorni 1, 3 e 5
Seconda induzione	Daunorubicina 44 mg/m ² e citarabina 100 mg/m ² nei giorni 1 e 3
Consolidamento	Daunorubicina 29 mg/m ² e citarabina 65 mg/m ² nei giorni 1 e 3

La somministrazione del farmaco avviene attraverso un'infusione endovenosa di 90 minuti, differenziandosi dall'infusione continua di 7 giorni di citarabina associata a 3 somministrazioni di daunorubicina in 3 giorni consecutivi, necessaria nello schema di chemioterapia intensiva standard 7+3 (Blair Drugs 2018; Lancet et al. JCO 2018). Questa maggiore semplicità di somministrazione ha permesso, anche nel corso dello studio registrativo, che alcuni cicli di consolidamento fossero somministrati in regime ambulatoriale (outpatient setting) e non di ricovero ospedaliero:

nello specifico, il 51% dei 49 pazienti che hanno effettuato almeno 1 ciclo di consolidamento con CPX-351 ha ricevuto la somministrazione del farmaco in regime ambulatoriale (vs 6% dei 32 soggetti in regime 7+3/5+2) e il 61% dei 23 soggetti che hanno ricevuto 2 cicli di consolidamento ha assunto il farmaco in outpatient setting (vs 0% dei 12 pazienti in trattamento con 7+3/5+2) (Lancet et al. JCO 2018; Kolitz et al. Leuk&Lymph 2020). La somministrazione in outpatient setting non ha impattato l'efficacia del farmaco; anche il profilo di sicurezza di CPX-351 non ha mostrato particolari differenze nei due setting di somministrazione: va comunque rilevato un maggior tasso di eventi avversi seri con CPX-351 nel setting outpatient vs inpatient, dovuti al fatto che, in caso di evento avverso durante il primo ciclo di consolidamento, i pazienti venivano generalmente riospedalizzati (l'ospedalizzazione è riconosciuta come evento avverso serio) (Kolitz et al. Leuk&Lymph 2020). Inoltre, il numero mediano di giorni di ospedalizzazione per paziente/anno durante il consolidamento è risultato inferiore con CPX-351 versus 5+2 sia durante il primo ciclo di consolidamento (33,2 vs 71,0 giorni) che nel secondo (44,3 vs 73,1 giorni) (Kolitz et al. Leuk&Lymph 2020).

La maggiore flessibilità del trattamento con CPX-351 in outpatient setting è stata recentemente riportata in un'altra esperienza monocentrica di real-world, in cui i cicli di induzione sono stati somministrati in regime ambulatoriale in una coorte selezionata di pazienti (assenza di complicanze concomitanti, disponibilità a raggiungere rapidamente la struttura ospedaliera in caso di complicanze): un'analisi retrospettiva dei pazienti trattati con CPX-351 in outpatient setting

tra agosto 2017 e giugno 2020 presso la struttura, ha mostrato la sicurezza della somministrazione (senza incremento di mortalità precoce da induzione), una riduzione del numero totale dei giorni di degenza (nonostante un aumento del numero medio di ospedalizzazioni) e, di conseguenza, una riduzione dell'utilizzo di risorse sanitarie (*Keiffer et al. Poster number 1949 at ASH 2020*). Non secondario è anche il possibile impatto sulla qualità di vita del paziente, elemento cardine in una condizione clinica a prognosi sfavorevole quale la AML ad alto rischio: un'analisi post-hoc ha applicato sul database dello studio registrativo di CPX-351, dopo 5 anni di osservazione, la metodologia dell'analisi Q-TWiST, che fornisce informazioni sulla qualità della sopravvivenza, misurando quanto tempo della sopravvivenza di ogni paziente è trascorso in tossicità o prima della risposta terapeutica, quanto dopo la progressione di malattia o recidiva e quanto è "tempo di valore" (TWiST: Time Without Symptoms of Disease and Toxicity) (*Cortes et al. Poster number 1946 at ASH 2020*). I risultati hanno evidenziato un beneficio di sopravvivenza con CPX-351 che deriva principalmente dal "tempo di valore", cioè tempo non speso in tossicità di grado 3-4 o in recidiva: nello specifico, il guadagno relativo dell'indice Q-TWiST rispetto al braccio 7+3 è stato del 53,6% nella popolazione ITT (intention-to-treat), supportando quindi il beneficio clinico in questa popolazione di pazienti a prognosi particolarmente severa. Il vantaggio del Q-TWiST osservato è ben al di sopra della differenza considerata clinicamente significativa nella letteratura oncologica (pari al 15%) ed è stato mantenuto attraverso molteplici analisi di sensibilità, che rinforzano la robustezza del dato (*Cortes et al. Poster number 1946 at ASH 2020*).

L'esperienza clinica di alcuni centri ematologici italiani descritta nel presente volume appare in linea

con quanto osservato nello studio registrativo di CPX-351, dove una maggiore percentuale di pazienti, trattati con il farmaco sperimentale, ha avuto la possibilità di una terapia di consolidamento in regime ambulatoriale rispetto al braccio di confronto con 7+3/5+2 (*Kolitz et al. Leuk&Lymph 2020*). Questo vantaggio, legato alla modalità più semplice di somministrazione di CPX-351, un'infusione di 90 minuti, si traduce nello studio registrativo in un vantaggio economico in termini di riduzione dei giorni di ospedalizzazione (*Kolitz et al. Leuk&Lymph 2020*).

La pratica clinica ha, cioè, confermato che CPX-351 si presta alla somministrazione in regime ambulatoriale con riduzione delle ospedalizzazioni e del carico economico ad esse correlato.

Case-Report

Lorenza Falini^{1,2}, Sofia Sciabolacci^{1,2}, Lorenzo Brunetti^{1,2}, Brunangelo Falini^{1,2} e Maria Paola Martelli^{1,2}

¹*Ematologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia*

²*Ospedale Santa Maria della Misericordia, Azienda Ospedaliera di Perugia*

Parole chiave

Leucemia Mieloide
Acuta ad alto rischio;
AML-MRC; CPX-351

Obiettivo dell'osservazione

Valutazione dell'efficacia e sicurezza del trattamento con citarabina e daunorubicina in formulazione liposomiale (CPX-351) nella terapia di consolidamento.

Introduzione

La storia clinica del paziente, di 61 anni, inizia a marzo 2020 quando, per la comparsa di cellulite a carico della coscia sinistra e influenza A intercorrente, viene ricoverato presso il Reparto di Medicina Interna Vascolare del nostro ospedale. Durante la degenza viene riscontrata lieve pancitopenia, interpretata come verosimilmente metainfettiva, visto lo spontaneo e progressivo miglioramento della stessa nel corso del ricovero. Tuttavia, ad aprile 2020, in corso di *follow-up* laboratoristico, si osserva nuovo peggioramento della crasi ematica, con marcata pancitopenia (GB $1,51 \times 10^6/\text{mL}$, N 5%, L 86%, M 9%, E 1%, Hb 11,9 g/dL, PLT $97 \times 10^6/\text{mL}$). Viene pertanto effettuata valutazione midollare completa, deponente per sindrome mielodisplastica con eccesso di blasti, tipo 2 (secondo la classificazione WHO del 2017). Il paziente ha proseguito, quindi, longitudinale *follow-up* laboratoristico, che ha mostrato nuovo peggioramento della crasi ematica a maggio; si decide quindi di effettuare una nuova valutazione midollare completa, questa volta deponente per la diagnosi di leucemia mieloide acuta con alterazioni caratteristiche di mielodisplasia (AML-MRC secondo la classificazione WHO del 2017).

Caratteristiche citogenetiche

Al fine di valutare le migliori opzioni terapeutiche per il paziente, abbiamo esaminato i vari fattori prognostici, quali le comorbidità e i risultati dell'analisi molecolare e citogenetica su aspirato midollare. Il paziente, alla diagnosi, non presentava altre patologie di rilievo, fatta eccezione per ipertensione essenziale arteriosa e glaucoma, entrambe ben controllate dal trattamento farmacologico in atto. Per quanto riguarda l'analisi molecolare, il paziente non presentava mutazioni nei geni più rilevanti dal punto di vista prognostico (espressione delle varianti *wild type* di

NPM1, di FLT3 e di CEPBA); l'analisi citogenetica ha mostrato un cariotipo normale. In considerazione dei fattori prognostici sopradescritti, abbiamo potuto classificare la malattia del paziente come a "rischio intermedio", secondo i criteri di stratificazione prognostica redatti dall'*European Leukemia Net* (ELN) nel 2017. Alla luce della giovane età del paziente e della diagnosi sopracitata, è stata immediatamente intrapresa un'indagine per la ricerca di possibili donatori familiari, in vista di una procedura allo-trapiantologica, da eseguire, eventualmente, in seguito al trattamento chemioterapico; in considerazione dell'età e dei risultati dell'HLA, la figlia è risultata la miglior candidata come donatrice.

Risultati

Induzione

A giugno, il paziente è stato sottoposto a chemioterapia di induzione secondo schema CPX-351, comprendente la somministrazione di daunorubicina liposomiale e citosina arabinoside liposomiale, rispettivamente al dosaggio di 44 e 100 mg/mq, somministrate al giorno 1, 3 e 5. Tra le complicanze insorte in seguito alla terapia di induzione, si segnalano mucosite di grado lieve (caratterizzata solo da inappetenza e nausea), febbre con cefalea (entrambe a verosimile eziologia iatrogena, poiché insorte tra il secondo e il quarto giorno di chemioterapia e descritte in letteratura, rispettivamente nel 17% e nel 33% dei casi) e neutropenia febbrile, caratterizzata da febbre in assenza di alterazione dei parametri vitali, risolta con la somministrazione di terapia antibiotica endovenosa empirica con piperacillina/tazobactam e teicoplanina. La biopsia del midollo osseo dopo il ciclo di induzione (al giorno +27 dal termine della chemioterapia) ha dimostrato una remissione completa.

Consolidamento

In considerazione delle buone condizioni cliniche del paziente, della buona tolleranza al primo ciclo di chemioterapia e alla luce della recente letteratura in cui si descrive l'uso del suddetto schema chemioterapico, anche in regime ambulatoriale, si è deciso di sottoporre il paziente al primo ciclo di consolidamento presso il nostro *day hospital* di ematologia. Il ciclo di consolidamento è stato comprensivo di daunorubicina liposomiale e citosina arabinoside liposomiale al dosaggio rispettivamente di 29 e 65 mg/mq al giorno 1 e 3. Quali complicanze insorte successivamente al ciclo di consolidamento, si segnala esantema micropapulare diffuso (in letteratura è descritto il *rash*, di qualsiasi grado, nel 54% dei casi), insorto al giorno +3 dal termine della terapia; l'esantema non era dolente né dolorabile né pruriginoso, è durato circa 48 ore e si è risolto spontaneamente. In seguito a questo secondo ciclo si è osservata, inoltre, un'aplasia prolungata, comunque descritta in letteratura, che non si è tuttavia tradotta nell'insorgenza di episodi infettivi intercorrenti, ma nella necessità di un frequente supporto trasfusionale di unità di globuli rossi concentrati e di piastrine. Il paziente non ha necessitato di ospedalizzazione.

Conclusioni

Il paziente ha effettuato nuova rivalutazione midollare completa ad ottobre, al giorno +52 dal termine della chemioterapia, che ha confermato la remissione completa dalla malattia, per cui è stato avviato a trapianto di midollo osseo allogenico.

Case-Report

Sofia Sciabolacci^{1,2}, Lorenza Falini^{1,2}, Lorenzo Brunetti^{1,2}, Brunangelo Falini^{1,2} e Maria Paola Martelli^{1,2}

¹*Ematologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia*

²*Ospedale Santa Maria della Misericordia, Azienda Ospedaliera di Perugia*

Parole chiave

Leucemia Mieloide
Acuta correlata ad
aspetti di mielodis-
plasia (AML-MCR);
CPX-351

Obiettivo dell'osservazione

Valutazione dell'efficacia di CPX-351 nella terapia di consolidamento in regime di *day hospital*.

Introduzione

Una donna di 58 anni nel mese di maggio 2020, in seguito al riscontro di neutropenia severa ($GB\ 3,65 \times 10^6/mL$, $N\ 7\%$) agli esami ematici di routine, in assenza di anemia e piastrinopenia, veniva sottoposta ad esame morfologico ed analisi immunofenotipica su sangue venoso periferico, per sospetta diagnosi di leucemia acuta mieloide. La donna presentava in anamnesi: astrocitoma diffuso di grado II sottoposto ad intervento di asportazione chirurgica (2013), ipotiroidismo secondario a tiroidectomia totale per gozzo multinodulare non tossico (2013), in trattamento sostitutivo, e gammopatia monoclonale IgG/kappa sottoposta a *follow-up* ematologico. La paziente veniva dunque ricoverata presso la S.C. di ematologia dell'Ospedale di Perugia per essere sottoposta ad ulteriori accertamenti.

Caratteristiche citogenetiche

La biopsia osteomidollare confermava una diagnosi di Leucemia Mieloide Acuta correlata ad aspetti di mielodisplasia (AML-MCR). L'analisi molecolare su aspirato midollare non metteva in evidenza mutazioni a carico di NPM1 e FLT3. L'analisi citogenetica mostrava la presenza di una delezione del braccio lungo del cromosoma 7 ed una trisomia del cromosoma 11.

Risultati

Induzione

Alla luce della diagnosi di AML-MRC, si decideva di sottoporre la paziente a chemioterapia di induzione con daunorubicina e citosina arabinoside liposomiale (CPX-351) al dosaggio di 44/100 mg/mq nei giorni 1, 3 e 5. Circa 6 giorni dopo l'inizio della chemioterapia, si verificava la comparsa di febbre associata a rash maculo-papulare

esteso agli arti inferiori e alla regione retroauricolare. L'episodio febbrile, in considerazione della neutropenia severa, veniva trattato empiricamente mediante terapia antibiotica con piperacillina-tazobactam; si otteneva nei giorni successivi una rapida e stabile defervescenza. L'esantema veniva giudicato a verosimile eziologia iatrogena, con risoluzione nell'arco di 4 giorni. La paziente andava incontro ad un'aplasia midollare di lunga durata. La neutropenia severa ($N < 0,5 \times 10^6/\text{mL}$) persisteva per 37 giorni, mentre la piastrinopenia ($PLT < 20 \times 10^6/\text{mL}$) durava 21 giorni. Durante la degenza la paziente veniva sottoposta a supporto trasfusionale mediante 3 concentrati piastrinici e 4 concentrati eritrocitari. Dopo 28 giorni di ricovero, nonostante la persistenza di neutropenia severa, la paziente veniva dimessa date le sue buone condizioni cliniche generali. La rivalutazione midollare effettuata dopo la dimissione mostrava una remissione ematologica completa.

Consolidamento

Nel mese di luglio 2020 la paziente veniva pertanto nuovamente ricoverata e sottoposta a primo ciclo di chemioterapia di consolidamento con daunorubicina e citosina arabinoside liposomiale (CPX-351) al dosaggio di 29/65 mg/mq nei giorni 1 e 3. La terapia veniva ben tollerata. Non si verificavano effetti collaterali, ad eccezione di un modesto esantema cutaneo a livello dello scollo, insorto 13 giorni dopo l'inizio della terapia e risoltosi spontaneamente. La paziente andava incontro ad una neutropenia severa di durata pari a 10 giorni; non sviluppava invece piastrinopenia severa. Durante la degenza veniva sottoposta a trasfusione di 2 concentrati eritrocitari totali. Dopo 19 giorni di ricovero la paziente veniva dimessa. La rivalutazione midollare dopo il primo ciclo di chemioterapia di consolidamento confermava la remissione ematologica completa. Il programma terapeutico prevede-

va di sottoporre la paziente ad un secondo ciclo di chemioterapia di consolidamento, per poi effettuare la procedura di trapianto di midollo osseo allogenico. Tuttavia, l'emergenza sanitaria dovuta alla pandemia da COVID-19, ha reso impossibile il ricovero della paziente in tempi brevi. Considerando che la paziente aveva tollerato senza effetti collaterali significativi la chemioterapia di consolidamento, andando incontro ad un'aplasia midollare moderata e di breve durata, si decise di effettuare il secondo ciclo di chemioterapia di consolidamento in regime ambulatoriale. La paziente effettuava pertanto l'accesso presso il nostro *day hospital* nei 2 giorni di chemioterapia con CPX-351, previsti secondo schema di trattamento. I controlli emocromocitometrici successivi venivano effettuati presso il proprio domicilio con cadenza bisettimanale. Durante e dopo la chemioterapia la paziente non sviluppava alcun effetto collaterale, riferendo sempre buone condizioni cliniche generali. Non si documentava lo sviluppo né di neutropenia severa né di piastrinopenia severa. La paziente non è stata sottoposta ad alcun supporto trasfusionale, né a ospedalizzazione per altro motivo.

Trapianto allogenico

La rivalutazione midollare effettuata 30 giorni dopo l'inizio della chemioterapia confermava la remissione ematologica completa. La paziente nel mese di novembre 2020 veniva pertanto sottoposta a trapianto di midollo osseo allogenico da donatore familiare aploidentico.

Conclusioni

CPX-351 si è dimostrato efficace e ben tollerato in una paziente con Leucemia Mieloide Acuta correlata ad aspetti di mielodisplasia (AML-MCR).

Case-Report

Debora Capelli, Diego Menotti, Attilio Olivieri

Clinica di Ematologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

Parole chiave

Leucemia Mieloide
Acuta; CPX-351; *day*
hospital

Obiettivo dell'osservazione

Valutazione di CPX-351 in regime ambulatoriale (day hospital).

Introduzione

Un uomo di 56 anni, senza precedenti patologie, si recava ad aprile u.s. presso il Pronto Soccorso del nostro nosocomio per anemia (4,4 emoglobina g/dL), piastrinopenia ($11 \times 10^6/\text{mL}$) e leucopenia (globuli bianchi $2800 \times 10^6/\text{mL}$) con blastosi periferica (14%). All'esame morfologico dello striscio periferico si evidenziava grave disgranulopoiesi, anisopoichilocitosi, anisocitosi piastrinica con piastrine giganti. L'esame citologico dell'aspirato midollare mostrava il 50% di infiltrazione di blasti mielomonocitoidi, con grave displasia di tutte e 3 le linee in più del 50% delle cellule, con elevato numero di micromegacariociti; questi risultati sono stati confermati dall'istologia del midollo osseo.

Caratteristiche citogenetico-molecolari

Il cariotipo da sangue midollare risultava normale (46, XY [21]) e l'analisi mutazionale era negativa per NPM1, FLT3-ITD e TKD. Si poneva diagnosi di LAM con associati cambiamenti mielodisplastici come da classificazione WHO del 2016. L'NGS, eseguita in seguito, mostrava la mutazione ASXL1 (c.1782C> A) con VAF 45%, associata a NRAS (c. 176> A), GATA2 (c1075T> G). Era presente una splenomegalia del volume di 20 cm alla TAC di stadiazione, i sintomi neurologici erano assenti.

Risultati

Induzione

Si iniziava quindi un trattamento di induzione con la formulazione liposomiale di daunorubicina e citarabina, CPX-351, al dosaggio di 44/100 mg/mq/die per un totale di tre somministrazioni a giorni alterni.

Dopo l'ultima infusione si documentava una lieve reazione di ipersensibilità, con eruzione cutanea estesa al 30% della superficie corporea, risoltasi spontaneamente in poche ore. Compariva una neutropenia febbrile di grado III al giorno 4 del

trattamento (classificazione NCI-CTCAE versione 5), che rispondeva rapidamente alla terapia antibiotica empirica. Il recupero dei neutrofili $>1000 \times 10^6/\text{ml}$ e piastrine $>100.000 \times 10^6/\text{ml}$ veniva raggiunto rispettivamente al giorno +13 e +31. La valutazione del midollo osseo al giorno +21 mostrava una RC con positività della malattia residua minima (MRM) citofluorimetrica pari al 2,9% e iperespressione del WT1 (583,77 /10.000 copie ABL).

Consolidamento

Venivano eseguiti poi due consolidamenti, il primo in regime ospedaliero e il secondo in regime ambulatoriale, al dosaggio standard di 29/66 mg/mq al giorno 1 e 3, con premedicazione con 10 mg di desametasone, dopo i quali non si osservavano reazioni all'infusione o eventi avversi extraematologici. Il recupero ematologico dei neutrofili e delle piastrine si raggiunge-

va rispettivamente al giorno +13 e +20 dopo il primo consolidamento e al giorno +18 e +21 dopo il secondo consolidamento. Il secondo consolidamento, eseguito in regime ambulatoriale in DH, non richiedeva un successivo ricovero per neutropenia febbrile o tossicità extra-ematologica. Il paziente riceveva tre trasfusioni di piastrine, la durata della neutropenia di grado IV era di 7 giorni e della piastrinopenia di grado III era 12 giorni. Veniva effettuata una profilassi antibiotica con chinolonico e antifungina con posaconazolo per 7 giorni. Il ciclo veniva tollerato ottimamente senza tossicità extraematologica. La *tabella 1* illustra i dati degli accessi ambulatoriali, delle tossicità e della terapia di supporto relativa al II consolidamento. La rivalutazione dell'aspirato midollare dopo il secondo consolidamento confermava una RC con una riduzione della positività della MRM citofluorimetrica dall'1,4% allo 0,9%, e normalizzazione del WT1 (246 /10.000 copie ABL).

ANCONA II consolidamento	
Dose giornaliera vyxeos	61,77 mg
No giorni accesso in DH terapia	2 giorni
No giorni Premedicazione: soldesam 10 mg, ondansetron 8 mg ev	2 giorni
No giorni di accesso in DH per trasfusioni piastriniche	3 giorni
No giorni di accesso in DH per trasfusioni sangue	0
Durata neutropenia $< 500/\text{mmc}$	7 giorni
Durata neutropenia ($< 1000/\text{mmc}$)	11 giorni
Durata piastrinopenia ($< 50.000/\text{mmc}$)	12 giorni
Durata piastrinopenia < 100.000	21 giorni
Durata profilassi con chinolonico	7 giorni
Durata profilassi con posaconazolo	7 giorni
Durata GCSF	7 giorni
Durata terapia antibiotica ev	0
No ricoveri in reparto non intensivo/durata	0/0
No ricoveri in reparto intensivo/durata	0/0
Tossicità extraematologica grado I-II/durata	0/0
Tossicità extraematologica grado III-IV/durata	0/0

Tabella 1 Accessi ambulatoriali, tossicità ematologica, extra-ematologica secondo la classificazione NCI-CTCAE versione 5, terapia di supporto, trasfusionale, antibiotica relativi al II consolidamento eseguito in modalità ambulatoriale.

Trapianto allogenico

Il paziente riceveva quindi, come da programma, un trapianto MUD di cellule ematopoietiche periferiche allogeniche con compatibilità HLA 11/12 e una incompatibilità ABO maggiore. Veniva effettuato un condizionamento mieloablativo con busulfano-fludarabina con profilassi della GVHD con timoglobuline Grafalon al dosaggio di 30 mg/kg totale, metotrexate nei giorni +1, +3, +6, +11 e ciclosporina. La procedura veniva discretamente tollerata. Si documentava una sepsi da stafilococco epidermidis di grado III al giorno +10 che rispondeva prontamente alla terapia antibiotica mirata, mucosite orofaringea di grado III, trattata con terapia analgesica oppioide senza necessità di supporto nutrizionale parenterale totale. Il recupero dei neutrofili $> 1500 \times 10^6/\text{ml}$ e delle piastrine $> 150.000 \times 10^6/\text{ml}$ si otteneva rispettivamente al giorno +23 e +28 mentre è ancora in corso una dipendenza da trasfusioni eritrocitarie con una mediana di 6 trasfusioni mensili, probabilmente correlata alla incompatibilità ABO. Al giorno +30 la rivalutazione dell'aspirato midollare mostrava una RC con MRM citofluorimetrica negativa, la rivalutazione da sangue periferico mostrava un valore di WT1 nella norma (2,64 /10.000 copie ABL), con un chimerismo misto (83,8%), veniva tuttavia osservato un chimerismo linfoide completo (98%). Si procedeva quindi allo scalaggio rapido della ciclosporina e ad iniziare un trattamento preventivo della recidiva ematologica con azacitidina 50 mg/mq/ die s.c. per 5 giorni ogni 28 giorni dal giorno +45. Non ci sono a 6 mesi dal Trapianto segni di GVHD e di recidiva di malattia. Il paziente ha una RCi con fabbisogno trasfusionale di 1 unità di emazie a settimana, verosimilmente correlato all'incompatibilità maggiore ABO, una MRD negativa e un chimerismo completo su sangue periferico.

Conclusioni

Il trattamento con CPX-351 in regime ambulatoriale durante la fase di consolidamento, ha evitato il ricovero in reparto BCM, riducendo i costi del trattamento, preservando la qualità di vita del paziente che non ha presentato complicanze extra-ematologiche, e non ha ritardato o compromesso l'eleggibilità al trapianto allogenico. Il paziente ha ottenuto una buona clearance della malattia, nonostante la presenza di un marcatore biologico sfavorevole come ASXL1, ed a 6 mesi dal trapianto allogenico mantiene la negatività della MRD.

Case-Report

Claudio Romani

SC Ematologia e CTMO, Ospedale A. Businco, ARNAS G. Brotzu - Cagliari

Parole chiave

Leucemia Mieloide
Acuta; CPX-351; *day*
hospital

Obiettivo dell'osservazione

Fattibilità e sicurezza della gestione in regime di *day hospital* di un paziente affetto da leucemia acuta mieloide in terapia di consolidamento con CPX-351.

Introduzione

Ad agosto 2019 ad un uomo di 52 anni veniva diagnosticata una leucemia acuta mieloide a fenotipo monoblastico (valutazione citofluorimetrica e morfologica), successiva ad una fase MPN/MDS.

Caratteristiche citogenetiche

L'analisi citogenetica mostrava -7, del 7q, del 5q, +9; JAK2 risultava essere positivo; negativa l'analisi molecolare per CBF, NPM1, FLT3, BCR-ABL; il PS era 0-1.

Risultati

Induzione

Alcuni giorni dopo la diagnosi veniva somministrata la terapia di induzione con CPX-351. La durata dell'aplasia risultava essere breve, con recupero piastrinico ($\geq 50 \times 10^6/\text{mL}$) al giorno +20 e quello dei neutrofili ($\geq 0,5 \times 10^6/\text{mL}$) al giorno +25. Non venivano rilevate FUO o mucosite e veniva dimesso al giorno + 29 in buone condizioni cliniche. La remissione completa, morfologica e citofluorimetrica, veniva documentata il 17 settembre.

Consolidamento

Considerando l'età, il PS e la durata dell'aplasia, veniva deciso di somministrare la terapia di consolidamento (30 settembre), in regime di *day hospital*, gestendo inoltre allo stesso modo la fase di aplasia. Il completo recupero dalla fase di aplasia, senza particolari complicazioni, si aveva in 26ma giornata.

Il 12 novembre veniva eseguita una biopsia osteomidollare per la rivalutazione dello stato di malattia con la conferma della remissione completa.

In attesa della disponibilità di un donatore di midollo osseo, il 18 novembre il

paziente veniva sottoposto ad un nuovo ciclo di consolidamento in regime di *day hospital*. Dopo la prima dose di CPX-351, il paziente veniva ricoverato per intensi dolori addominali e ossei e febbre; la seconda dose veniva quindi somministrata in regime di ricovero ordinario e, dopo una settimana di ricovero e la completa risoluzione della sintomatologia, il paziente veniva dimesso. Il *follow-up* veniva quindi proseguito in *day hospital* senza ulteriori effetti collaterali ed il completo recupero dall'aplasia veniva documentato il giorno + 28.

Trapianto allogenico

Il 12 gennaio un'ulteriore biopsia ossea confermava la remissione completa. Il paziente veniva sottoposto quindi a trapianto allogenico (MUD) a febbraio 2020, rimanendo in remissione completa ed in buone condizioni cliniche. La valutazione del chimerismo con FISH eseguita ad aprile, giugno e settembre, ha mostrato un assetto *full donor* XX.

Conclusioni

Il profilo di sicurezza del CPX-351 è simile a quello del classico schema 3+7. Il ciclo di induzione di una terapia antileucemica richiede, a causa dell'elevato *burden* di malattia, il supporto garantito dalla somministrazione in regime di ricovero ordinario in reparto dedicato. Lo stesso dicasi per un classico trattamento di consolidamento con citarabina a dosi intermedie/alte.

Nel nostro paziente, relativamente giovane, non abbiamo documentato eventi avversi durante la fase di induzione e il recupero dalla fase di aplasia è stato rapido (diversamente da quanto riportato in letteratura ed osservato anche in altri nostri pazienti trattati con CPX-351).

Questo ci ha indotto a somministrare i cicli di conso-

lidamento in regime di *day hospital*. Posto che la disponibilità in tempi brevi di un posto letto in regime ordinario deve essere garantita (come effettivamente si è reso necessario durante il secondo ciclo di consolidamento), riteniamo che tale approccio sia fattibile in condizioni di sicurezza, purché gestito da personale esperto. Riteniamo inoltre che sia importante la selezione dei pazienti candidabili, valutando la loro *compliance*, l'età, le comorbidità e l'andamento della fase di aplasia durante il ciclo di induzione. Il nostro paziente è stato informato dei rischi e dei benefici di tale gestione ed ha approvato la nostra scelta. Questo ha comportato in primo luogo la possibilità per il paziente di mantenere una quotidianità vicina al normale. In secondo luogo, ha permesso un risparmio di risorse, poiché è stato evitato un ricovero di almeno 25-30 giorni in regime ordinario, permettendo, inoltre, di rendere disponibile il posto letto per altri pazienti.

Note di Farmacoeconomia

Alessandro D'Arpino

Direttore S.C. Farmacia, Azienda Ospedaliera di Perugia - Consiglio Direttivo SIFO

Parole chiave

CPX 351; farmaci
innovativi oncologici;
organizzazione delle
cure

Obiettivo dell'osservazione

Valutare l'impatto organizzativo e gestionale della terapia con CPX-351 in pazienti con diagnosi di leucemia mieloide acuta correlata a terapia (t-AML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC) durante le fasi di consolidamento della terapia in outpatient settings.

Introduzione

L'*intensive chemotherapy* (IC) costituisce il trattamento preferenziale dell'AML¹, è tuttavia associata a elevata tossicità e mortalità precoce conseguente al trattamento farmacologico. Per questo motivo, nella pratica clinica il 50-60 % dei pazienti ≥60 anni non viene trattato con IC anche se potenzialmente candidabile^{2,3}, ma la tendenza è di ricorrere agli agenti ipometilanti (azacitidina, decitabina).

Le due fasi dell'*intensive chemotherapy* (IC) con CPX-351 sono induzione e consolidamento. La fase di induzione è volta al raggiungimento della remissione completa (CR) ovvero alla scomparsa di segni e sintomi della malattia. Nella fase di consolidamento, le opzioni sono rappresentate ancora dal trattamento farmacologico con o senza trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), che costituisce in generale nell'AML l'opzione con esito migliore a lungo termine.

La posologia di CPX-351 è basata sull'area di superficie corporea (BSA) del paziente secondo lo schema seguente⁴:

Terapia	Schema posologico
Prima induzione	Daunorubicina 44 mg/m ² e citarabina 100 mg/m ² nei giorni 1, 3 e 5
Seconda induzione	Daunorubicina 44 mg/m ² e citarabina 100 mg/m ² nei giorni 1 e 3
Consolidamento	Daunorubicina 29 mg/m ² e citarabina 65 mg/m ² nei giorni 1 e 3

I pazienti possono ricevere il primo ciclo di induzione in regime di ricovero ordinario, l'ospedalizzazione nel corso dello studio registrativo è durata mediamente circa 5 settimane⁵; inoltre, per verificare l'efficacia del trattamento farmacologico,

nello studio registrativo il midollo osseo dei pazienti è stato valutato al giorno 14 dal primo ciclo di induzione della terapia⁶ mentre nell'esperienza italiana dell'uso compassionevole, la valutazione dell'efficacia terapeutica attraverso l'esame del midollo osseo è avvenuta dopo un tempo mediano di 36 giorni dalla prima somministrazione del farmaco⁷.

Nella pratica clinica, i pazienti che non raggiungono la remissione a questo primo esame midollare possono essere sottoposti a un secondo ciclo di induzione, al medesimo dosaggio, ma per un periodo ridotto. I pazienti in remissione possono essere sottoposti a consolidamento (1 o 2 cicli) e/o HSCT, mentre quelli

che non hanno risposto all'induzione possono essere trattati con chemioterapia non intensiva, terapia di salvataggio o con BSC.

Risultati

I risultati dello studio clinico registrativo evidenziano che la terapia di consolidamento con CPX-351 apporta miglioramenti sostanziali in termini di overall survival rispetto alla SoC, indipendentemente dalla somministrazione ambulatoriale o in regime di ricovero: l'OS mediana non è risultata diminuita nei casi di somministrazione ambulatoriale rispetto al ricovero (Tabella 1).

	<i>Inpatient</i>		<i>Outpatient setting</i>	
	CPX-351	SoC	CPX-351	SoC
Consolidamento 1 n/N (%)	24/49 (49) 14,72	30/32 (94) 9,26	25/49 (51) 25,43	2/32 (6) 6,87
OS mediana, mesi HR (95% CI)	0,55 (0,25 - 1,21)		0,10 (0,01 - 1,11)	
Consolidamento 2 n/N (%)	9/23 (39) NR	12/12 (100) 14,31	14/23 (61) 26,32	0/12 (0) --
OS mediana, mesi HR (95% CI)	0,45 (0,09 - 2,36)		--	

Tabella 1 Sopravvivenza globale per regime ambulatoriale o ospedaliero⁸

CI – confidence interval; HR – hazard ratio; NR – not reached; OS – overall survival

Ospedalizzazioni vs regime ambulatoriale

Nel corso dello studio registrativo, un maggior numero di pazienti trattati con CPX-351 ha potuto ricevere la terapia di consolidamento in regime ambulatoriale rispetto alla terapia SoC (51% vs 6%, rispettivamente, in coloro che hanno effettuato almeno 1 ciclo di consolidamento; 61% vs 0%, rispettivamente dei soggetti che hanno ricevuto 2 cicli di consolidamento).⁸

Inoltre, sebbene il numero mediano di visite ospedaliere risulti pari a 1 in entrambi i bracci di trattamento, la durata dell'ospedalizzazione, aggiustata per il tempo dello studio, è risultata inferiore per CPX-351 vs 7+3, sia durante l'induzione che, soprattutto, durante il consolidamento (Tabella 2).

	CPX-351 (n=153)	7+3 (n=151)
Total number of hospital days during Induction 1		
n	153	151
Median (range), days	28 (0-77)	22 (0-58)
Estimated days PPY (exact Poisson 95% CI)	261.7 (253.9-269.7)	280.3 (271.2-289.7)
Total number of hospital days during Consolidation 1		
n	49	32
Median (range), days	3 (0-28)	7 (0-33)
Estimated days PPY (exact Poisson 95% CI)	45.7 (40.5-51.6)	98.0 (88.0-109.2)
Total number of ICU days during Induction 1		
n	153	151
Median (range), days	0 (0-45)	0 (0-17)
Estimated days PPY (exact Poisson 95% CI)	9.2 (7.9-10.9)	12.3 (10.5-14.4)
Total number of ICU days during Consolidation 1		
n	49	32
Median (range), days	0 (0-0)	0 (0-11)
Estimated days PPY (exact Poisson 95% CI)	0 (-)	5.1 (3.2-8.2)

Tabella 2 Impiego di risorse sanitarie nella popolazione totale dello studio⁵

Evidenze cliniche del trattamento

La pratica clinica descritta nella presente pubblicazione sembra supportare i dati dello studio registrativo ed evidenziare che CPX-351 si presta alla somministrazione in regime ambulatoriale con riduzione delle ospedalizzazioni e del carico economico ad esse correlato.

Nella tabella sottostante si riportano il codice DRG, associato alla terapia di consolidamento in regime di ricovero ordinario, e i codici di procedura associati alle prestazioni ambulatoriali, con relative tariffe di rimborso.

Consumo di risorse	Tariffa (€)	Fonte (Tariffario naz osp, 2012. Tariffario delle Prestazioni specialistiche ambulatoriali)
Somministrazione di chemioterapia inpatient setting	6.576	DRG 492
Somministrazione di chemioterapia outpatient setting	44 70 345	DRG 410 abbattuto del 90% MAC002 MAC004

Conclusioni

L'utilizzo in regime ambulatoriale di CPX-351 nelle fasi di consolidamento della terapia dei pazienti con AML ad alto rischio è supportata sia dai dati dello studio registrativo del medicinale, sia dalle prime esperienze di utilizzo *real world* del farmaco in Italia. La disponibilità di un posto letto, in regime di ricovero ordinario, nel reparto di ematologia, rappresenta spesso un limite insormontabile per erogare una terapia di consolidamento. CPX-351 potrebbe, in condizioni di sicurezza di utilizzo, rappresentare una risorsa per il reparto di ematologia e per l'azienda ospedaliera, e liberare risorse che possono essere riallocate per far fronte alle crescenti richieste di salute della popolazione.

Da un punto di vista organizzativo, i medici ematologi hanno l'importante compito di selezione dei pazienti candidabili ad un trattamento ambulatoriale con CPX-351, nella fase di consolidamento della terapia, valutando i fattori di rischio e l'evoluzione della patologia durante i cicli di induzione.

L'utilizzo di CPX-351 migliora la gestione del percorso di assistenza e presa in carico del paziente con AML ad alto rischio. Se da un lato la spesa sostenuta per l'acquisto del farmaco aumenta rispetto alla Soc, il costo totale del percorso terapeutico diminuisce sensibilmente sia grazie alla riduzione delle giornate di ospedalizzazione ordinaria, sia per la più facile somministrazione del CPX-351 (90 minuti di infusione del CPX-351 rispetto all'infusione continua della Soc, indipendentemente dal fatto che si tratti di un ciclo di induzione o consolidamento di terapia).

Anche per il paziente il beneficio, espresso in tempo libero dalla malattia, risulta evidente. Il dato è stato recentemente oggetto di un poster pubblicato al Congresso ASH 2020. I ricercatori hanno evidenziato che CPX-351 restituisce al paziente più tempo libero dal-

la malattia e "di migliore qualità" rispetto alla SoC. I risultati dell'analisi evidenziano meno tempo speso dai pazienti "in tossicità" di grado 3-4 da farmaco o in recidiva di malattia (Cortes *et al.* Poster number 1946 at ASH 2020). L'utilizzo di CPX-351 permetterebbe quindi ai pazienti di guadagnare un tempo (OS maggiore per CPX-351 rispetto alla SoC) che di fatto i pazienti non spendono in ospedale.

Appare chiaro, quindi, come la scelta di somministrare CPX-351 in ambiente ambulatoriale permetta di risparmiare giornate di ospedalizzazione ordinaria e risorse economiche che possono essere riallocate per l'erogazione di ulteriori prestazioni sanitarie all'interno dei reparti di Ematologia.

Referenze

1. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, et al. *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel.* Blood 2017, 129:424-447
2. Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. *Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States.* Ann Hematol 2015, 94:1127-1138
3. Sacks NC, Cyr PL, Louie AC, Liu Y, Chiarella MT, Sharma A, Chung KC. *Burden of Acute Myeloid Leukemia Among Older, Newly Diagnosed Patients: Retrospective Analysis of Data From the 2010-2012 Medicare Limited Data Set.* Clin Ther 2018, 40:692-703 e692
4. RCP Vyxeos, Gennaio 2021
5. Kathleen F. Villa, Robert J. Ryan *Healthcare resource utilization in a phase 3 study of CPX-351 in patients with newly diagnosed highrisk/ secondary acute myeloid leukemia Healthcare resource utilization in a phase 3 study of CPX-351 in patients with newly diagnosed highrisk/ secondary acute myeloid leukemia.* J Med Econ 2020 Jul;23(7):714-720
6. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, Strickland SA, Hogge D, Solomon SR, Stone RM, Bixby DL, Kolitz JE, Schiller GJ, Wieduwilt MJ, Ryan DH, Hoering A, Banerjee K, Chiarella M, Louie AC, Medeiros BC. *CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia.* J Clin Oncol 2018 Sep 10;36(26):2684-2692
7. Guolo F et al. *CPX-351 treatment in secondary acute myeloblastic leukemia is effective and improves the feasibility of allogeneic stem cell transplantation: results of the Italian compassionate use program.* Blood Cancer J 2020 Oct 6;10(10):96
8. Kolitz JE, Strickland SA, Cortes JE, Hogge D, Lancet JE, Goldberg SL, Villa KF, Ryan RJ, Chiarella M, Louie AC, Ritchie EK, Stuart RK. *Consolidation outcomes in CPX-351 versus cytarabine/daunorubicin-treated older patients with high-risk/secondary acute myeloid leukemia.* Leuk Lymphoma 2020 Mar;61(3):631-640

VYXEOS LIPOSOMAL “44 mg/100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione - 1 flaconcino”

AIC n. 046965012/E

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 5.200,00

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 8.582,08

Classificazione ai fini della fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

Document Number IT-VYX-2100015 - Depositato in AIFA in data 15/04/2021

