

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

Policlinico S. Orsola-Malpighi



3° CORSO REGIONALE PER FARMACISTI, TECNICI E INFERMIERI DELL'AREA ONCOLOGICA

Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia-Romagna
Bologna, 22 e 23 febbraio 2012

**SCHEMI TERAPEUTICI IN ONCOLOGIA: PRESCRIZIONE, ALLESTIMENTO E
SOMMINISTRAZIONE**

Leucemie acute e sindromi mielodisplastiche: casi clinici

Dr. A. Curti, Ematologia Baccarani – Istituto di Ematologia e Oncologia
medica L.A. Seragnoli

Dr.ssa A.M. Guarguaglini, Centro Compounding - Direzione Farmacia
Clinica

I.P. C. Lavinia, Ematologia Baccarani

LE PATOLOGIE TRATTATE

A. Curti

- **Sindromi mielodisplastiche (MDS)**
- **Leucemia acuta mieloide (LAM)**
- **Leucemia acuta linfoblastica (LAL)**

CASI CLINICI

A.Curti – A.M. Guarguaglini - C. Lavinia

1. Terapia per una paziente con sindrome mielodisplastica a tipo Anemia Refrattaria con eccesso di blasti tipo 1 (Azacitidina - Vidaza^R)
2. Terapia per un paziente di 33 anni con diagnosi di leucemia acuta mieloide (LAM) M 3 Rischio intermedio (Arsenico triossido - Trisenox^R)
3. Terapia per una paziente di 35 anni con diagnosi di leucemia linfoblastica acuta (T-ALL) (Nelarabina - Atriance^R)

INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA E VALUTAZIONE CLINICA

A. Curti

- Cenni di epidemiologia
- Dati di sopravvivenza
- Iter diagnostico
- Biologia molecolare
- Valutazione clinica
- Le scelte terapeutiche
- Le prospettive future

LE ATTIVITA' DELL'AREA COMPOUNDING: PRESCRIZIONE ALLESTIMENTO SOMMINISTRAZIONE

A.M. Guarguaglini

- Validazione della prescrizione
- Appropriata prescrizione
- Meccanismi di azione, caratteristiche e compatibilità chimico-fisiche dei farmaci
- Modalità di allestimento
- Aspetti organizzativi ed economici

LA SOMMINISTRAZIONE E IL PERCORSO ASSISTENZIALE

C. Lavinia

- **Presenza in carico della terapia**
- **La somministrazione**
- **Variabili critiche**
- **Gestione della tossicità e delle interazioni**

**LE SINDROMI MIELODISPLASTICHE:
INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA**

A. Curti

SINDROMI MIELODISPLASTICHE (MDS)

- Gruppo eterogeneo di malattie, caratterizzate da:
 - 1) citopenia periferica
 - 2) dismielopoiesi, con midollo più spesso normo-ipercellulato, più raramente ipocellulato, con o senza incremento della quota blastica (comunque < 20%)
 - 3) aumentato rischio di evoluzione in leucemia acuta mieloide (AML)

La più frequente modalità di esordio di una sindrome mielodisplastica è costituita da:

- 1) anemia isolata
- 2) anemia + altra citopenia
- 3) altra citopenia senza anemia

**MDS: DIFFERENZE DI INCIDENZA* PER FASCE DI ETA' E SESSO : DATI
DEL REGISTRO DI DÜSSELDORF
(Germing et al, 2004)**

FASCE DI ETA'	TOTALE	MASCHI	FEMMINE
<30	0,36	0,5	0,24
30-40	0,43	0,34	0,53
40-50	1,29	1,2	1,37
50-60	2,83	3,49	2,2
60-70	8,68	11,41	6,18
70-80	24,5	38,81	17,81
80-90	31,3	53,58	23,64
TUTTE LE ETA'	4,9	5,52	4,36

* INCIDENZA PER 100.000 ABITANTI/ANNO

**CAUSE PIU' FREQUENTI DI ANEMIA NEL PAZIENTE ANZIANO
OSPEDALIZZATO
(Joosten et al, 1992)**

CAUSE	INCIDENZA
anemia da disordine cronico	35%
carezza marziale	15%
anemia post-emorragica	7%
malattie epatiche, renali o endocrine	6,5%
carezza di vitamina B12 o folati	5,5%
<u>sindromi mielodisplastiche o leucemia acuta</u>	<u>5,5%</u>
malattie linfoproliferative	5,5%
altre malattie ematologiche	3%
<u>causa sconosciuta</u>	<u>17%</u>

SMD – Accertamenti specialistici per la diagnostica

- Obbligatori

- Aspirato midollare (+ colorazione di Perls)
- Studio citogenetico
- Biopsia osteomidollare (cellularità, fibrosi, ALIP, immunoistochimica, CD34, ecc.)

- Opzionali

- Valutazione citofluorimetrica
- Studi di biologia molecolare

WHO 2008: Classificazione delle neoplasie mieloidi e leucemie acute

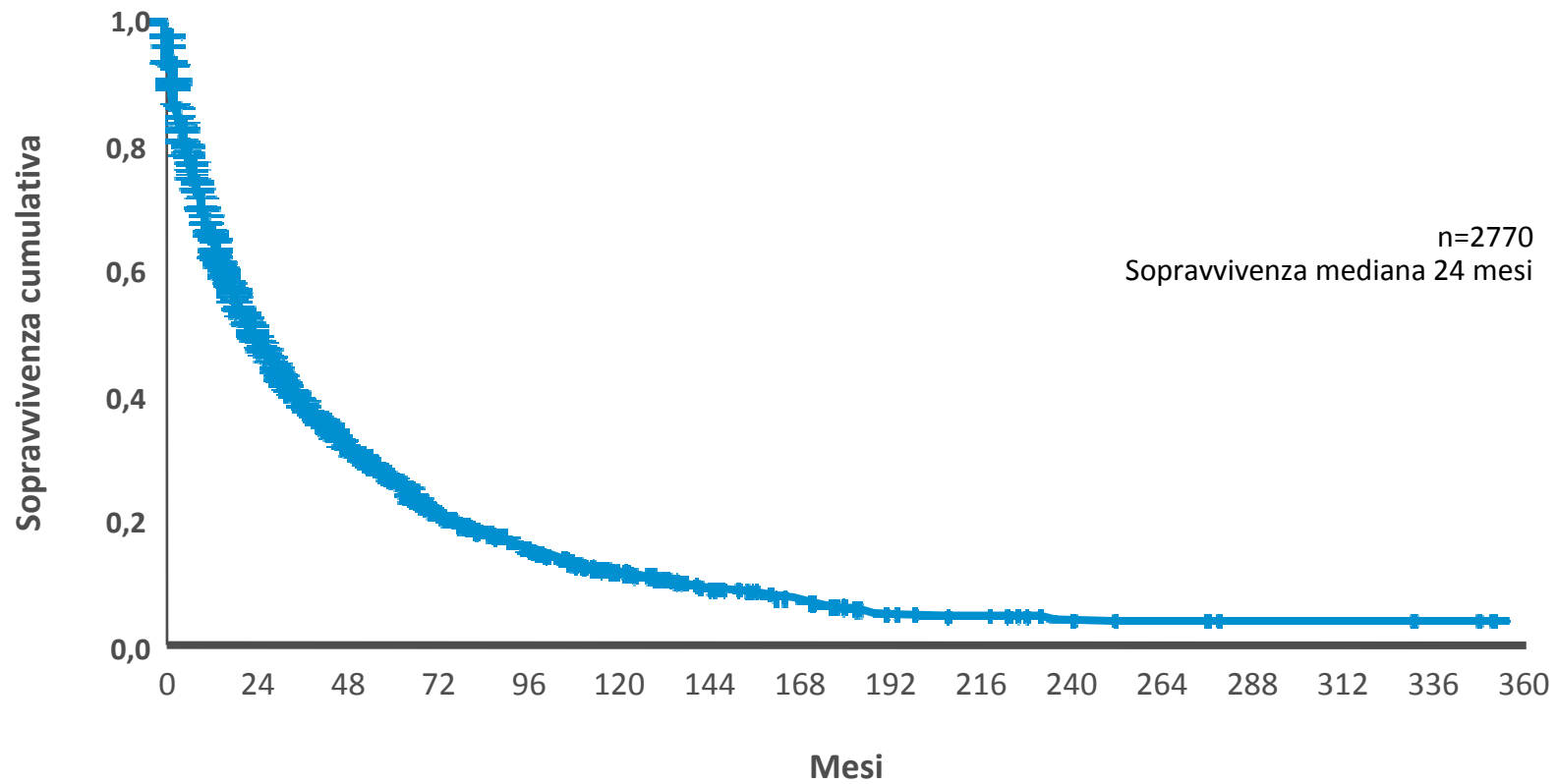
Sindromi mielodisplastiche WHO 2008

- Citopenia refrattaria con displasia unilineare
 - anemia refrattaria
 - neutropenia refrattaria
 - trombocitopenia refrattaria
- Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello
- Citopenia refrattaria con displasia multilineare
- Anemia refrattaria con eccesso di blasti
- Sindrome mielodisplastica con isolata del(5q)
- Sindrome mielodisplastica inclassificabile
- Sindrome mielodisplastica dell'infanzia
Provisional entity: citopenia refrattaria dell'infanzia

Classificazioni delle sindromi mielodisplastiche: WHO 2008

Categoria WHO 2008	Sangue periferico	Midollo osseo
Citopenia refrattaria con displasia unilineare (RCUD): anemia refrattaria, neutropenia refrattaria, piastrinopenia refrattaria	<ul style="list-style-type: none"> Uni- o bi-citopenia Blasti assenti o rari (<1%) 	<ul style="list-style-type: none"> Displasia unilineare ≥10% cellule di 1 linea mieloide Blasti <5% Sideroblasti ad anello <15%
Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS)	<ul style="list-style-type: none"> Anemia Assenza di blasti 	<ul style="list-style-type: none"> Displasia eritroide isolata Blasti <5% Sideroblasti ad anello ≥15%
Citopenia refrattaria con displasia multilineare (RCMD)	<ul style="list-style-type: none"> Citopenia(e) Blasti assenti o rari (<1%) Non corpi di Auer Monociti <1 x 10⁹/l 	<ul style="list-style-type: none"> Displasia in ≥10% delle cellule in 2 o più linee mieloidi Blasti <5% Assenza di corpi di Auer Sideroblasti ad anello ±15%
Anemia refrattaria con eccesso di blasti-1 (RAEB-1)	<ul style="list-style-type: none"> Citopenia(e) Blasti <5% Non corpi di Auer Monociti <1 x 10⁹/l 	<ul style="list-style-type: none"> Displasia uni- o multilineare Blasti 5-9% Assenza di corpi di Auer
Anemia refrattaria con eccesso di blasti-2 (RAEB-2)	<ul style="list-style-type: none"> Citopenia(e) Blasti 5-19% Corpi di Auer ± Monociti <1 x 10⁹/l 	<ul style="list-style-type: none"> Displasia uni- o multilineare Blasti 10-19% Corpi di Auer ±
Sindrome mielodisplastica inclassificabile (MDS-U)	<ul style="list-style-type: none"> Citopenie <1% blasti 	<ul style="list-style-type: none"> Displasia in ≤10% delle cellule in 1 o più linee mieloidi + anomalia citogenetica considerata evidenza di SMD Blasti <5%
Sindrome mielodisplastica associata a del(5q) isolata	<ul style="list-style-type: none"> Anemia Blasti assenti o rari (<1%) Conta piastrine normale o aumentata 	<ul style="list-style-type: none"> Megacariociti normali o aumentati con nuclei ipolobati Blasti <5% Assenza di corpi di Auer Anomalia citogenetica del(5q) isolata

Sopravvivenza globale nelle SMD



La prognosi dipende dai seguenti fattori noti

Individuali

- Età
- Malattie concomitanti

Caratteristiche della malattia

- Blastosi midollare
- Citogenetica
- Numero di citopenie
- Trasfusione-dipendenza
- LDH, fibrosi

Complicanze

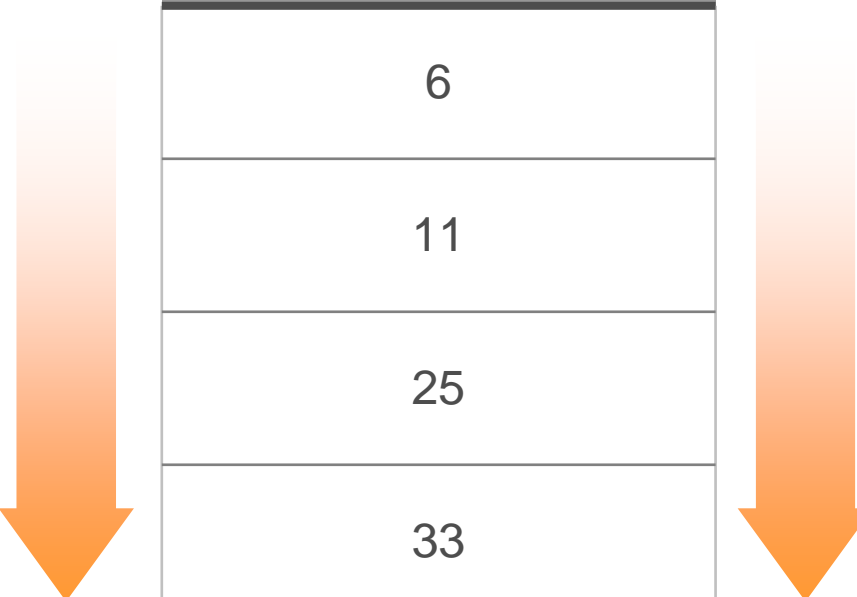
- Anemia severa
- Emorragie
- Infezioni

Terapie

- Emotrasfusioni, ferrochelazione
- Azacitidina, decitabina
- Lenalidomide
- Fattori stimolanti l'eritropoiesi (ESAs)
- Trapianto allogenico

**Evoluzione in
leucemia acuta**

Classificazione WHO 2001: prognosi

	Sopravvivenza mediana (mesi)		Evoluzione in AML (%)
RA/RARS	66		6
RCMD/RCMD-RS	33		11
RAEB-1	18		25
RAEB-2	10		33

RA, anemia refrattaria; RARS, anemia refrattaria con sideroblasti ad anello; RCMD, citopenia refrattaria con displasia multilineare; RCMD-RS, citopenia refrattaria con displasia multilineare e sideroblasti ad anello (non più considerata nella classificazione WHO 2008); RAEB, anemia refrattaria con eccesso di blasti (RAEB-1, blasti 5-9%; RAEB-2, blasti 10-19%)

International Prognostic Scoring System (IPSS)

Sistema di classificazione pratico e validato, fondato sulla storia naturale di 816 pazienti con SMD all'esordio, non secondarie, trattate con terapia di supporto

Predice:

- la sopravvivenza
- l'evoluzione in leucemia acuta

Basato sull'analisi multivariata di:

- % blasti midollari
- citogenetica
- numero citopenie

International Prognostic Scoring System (IPSS)

Valutazione del rischio di evoluzione in leucemia acuta Sopravvivenza

Variabili prognostiche	Punteggio				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blasti midollari	<5	5-10	–	11-20	21-30
Cariotipo	Normale o -Y o del5q o del20q	Altre anomalie	Anomalie complesse (≥3) o del cr.7		
Citopenie*	0-1	2-3			

* ANC <1500/mm³, Hb <10 g/dl, PLT <100.000/mm³

MDS: INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM (IPSS) (*Greenberg et al, 1997*)

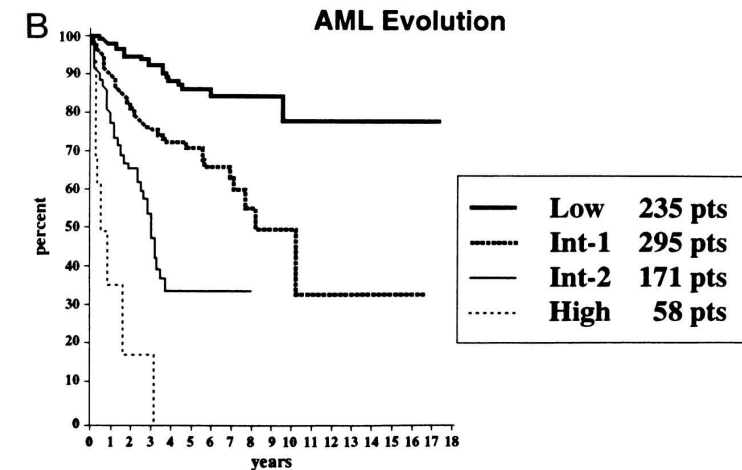
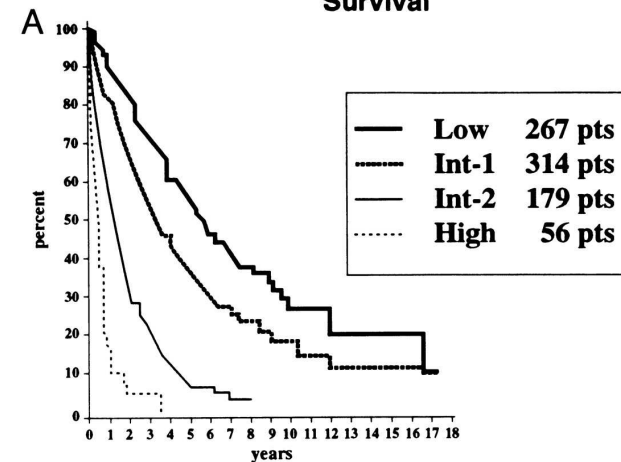
SCORE	0	0.5	1	1.5	2
blasti mid.(%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
cariotipo*	Good	Intermediate	Poor		
citopenie ^o	0/1	2/3			

***Good:** normale, -Y, del(5q), del(20q); **Poor:** complesso (≥ 3 alteraz.), o anomalie del cromosoma 7 ; **Intermediate:** altre anomalie.

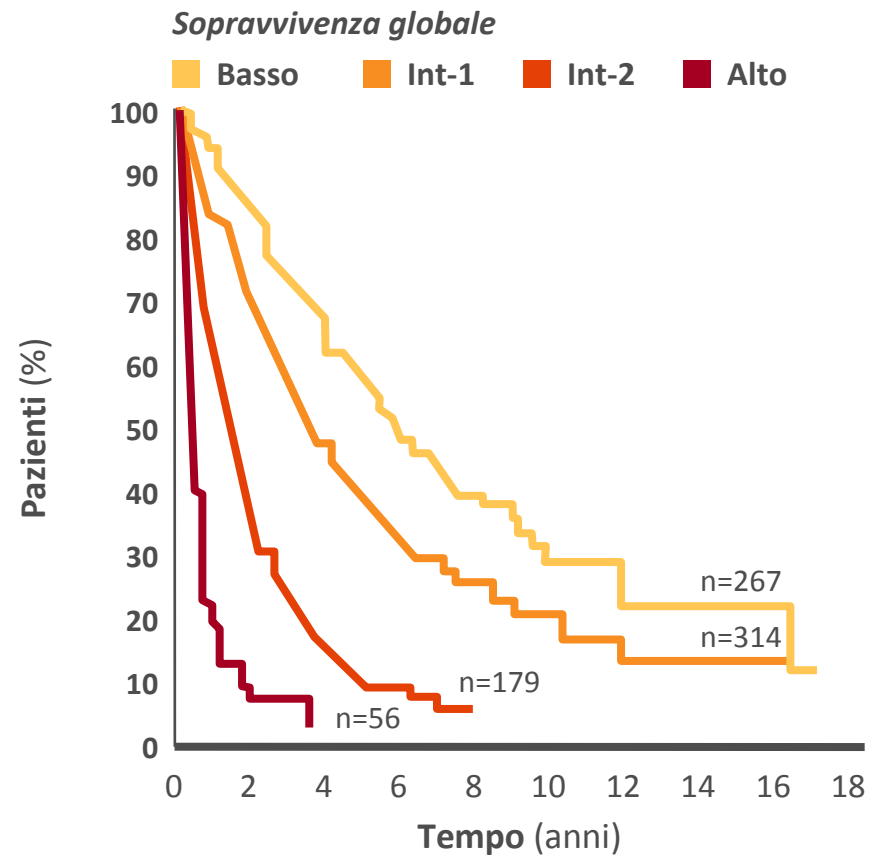
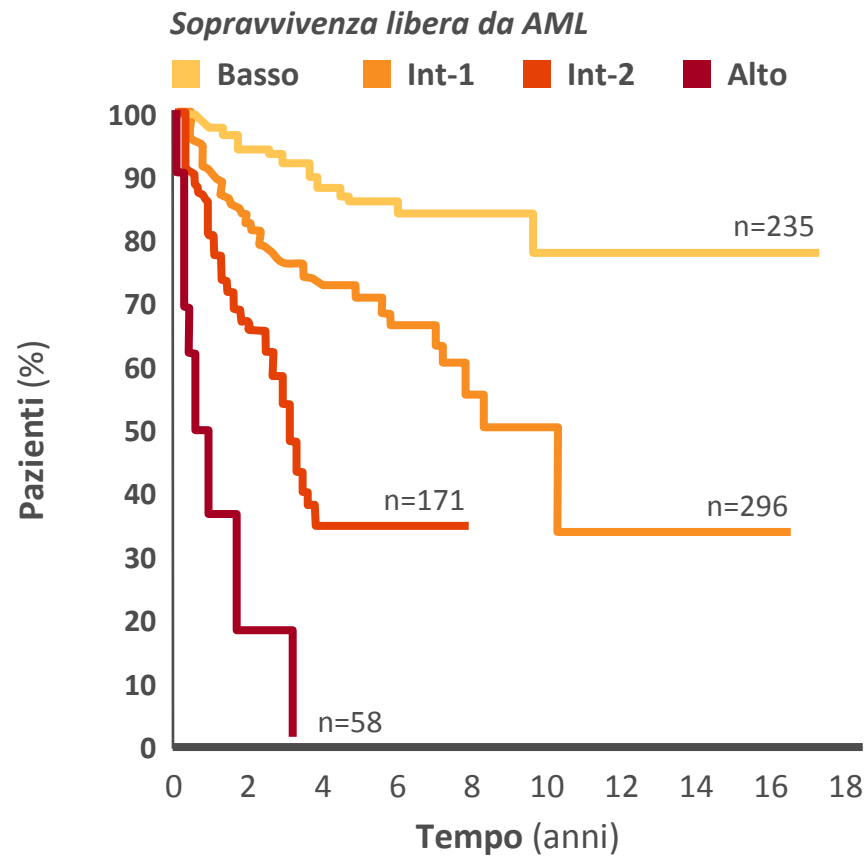
^oHb < 10 g/dL, neutrofili < 1.500/ μ L, piastrine < 100.000/ μ L.

Score per gruppi di rischio: Low: 0; INT-1: 0,5-1,0; INT-2: 1,5-2,0; High: $\geq 2,5$

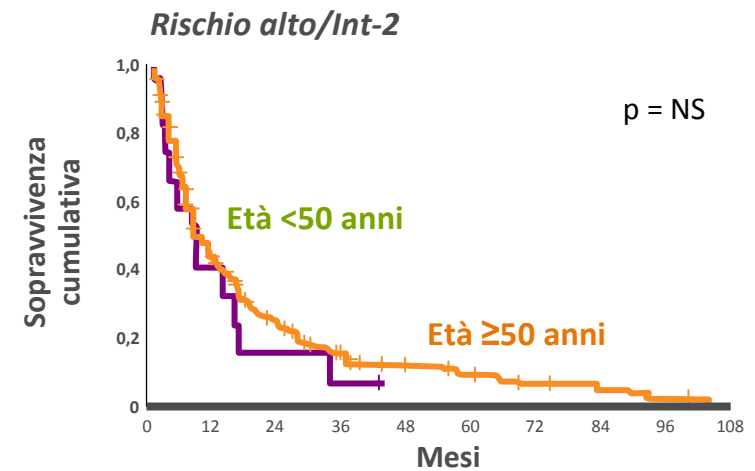
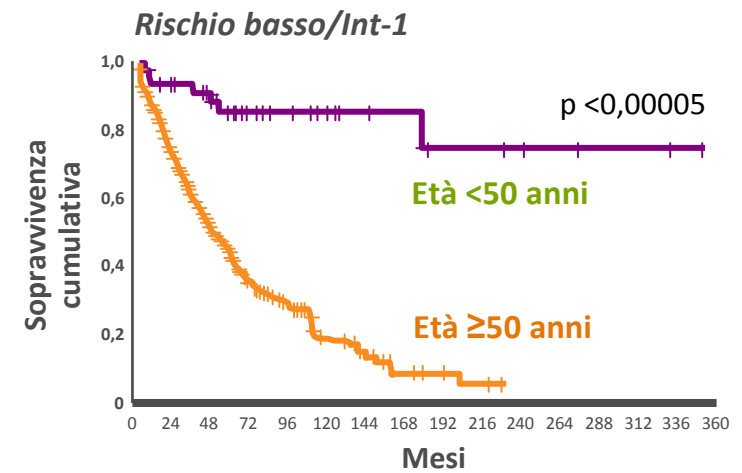
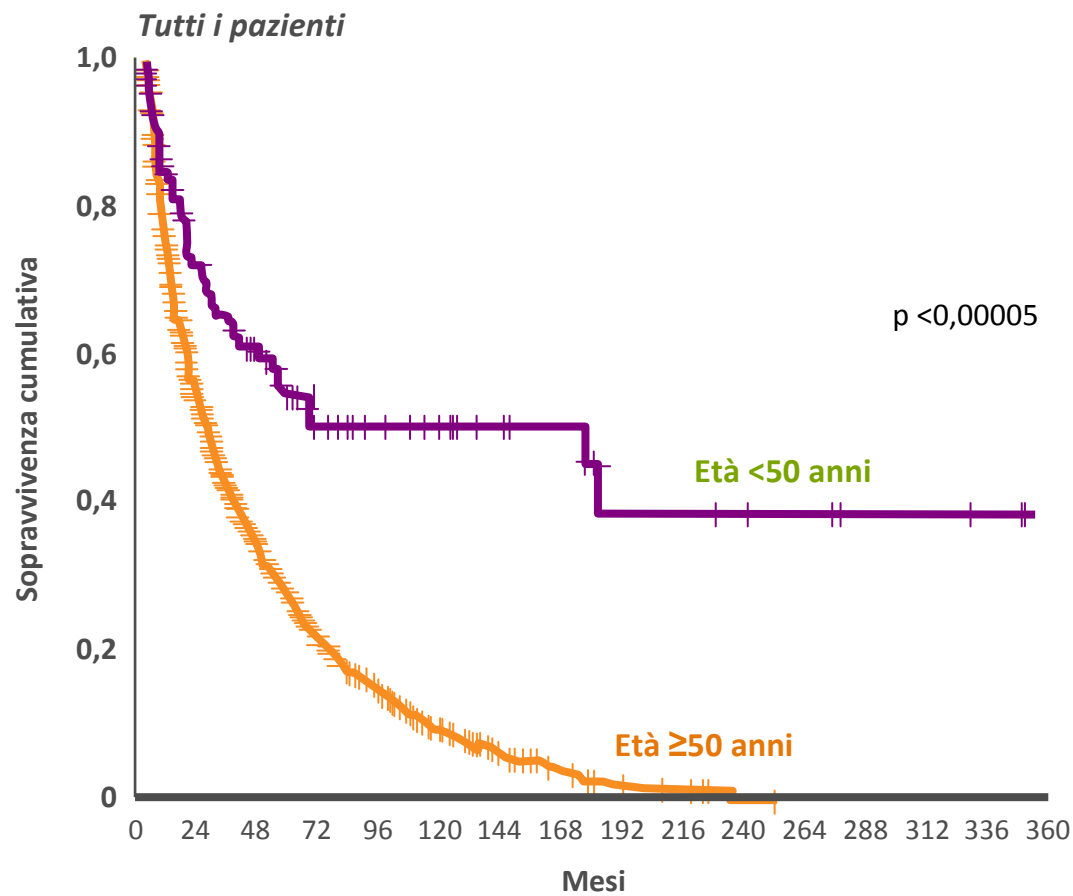
International MDS Risk Classification Survival



International Prognostic Scoring System (IPSS)



Sopravvivenza dei pazienti non trattati con SMD primarie di età <50 vs ≥50 anni

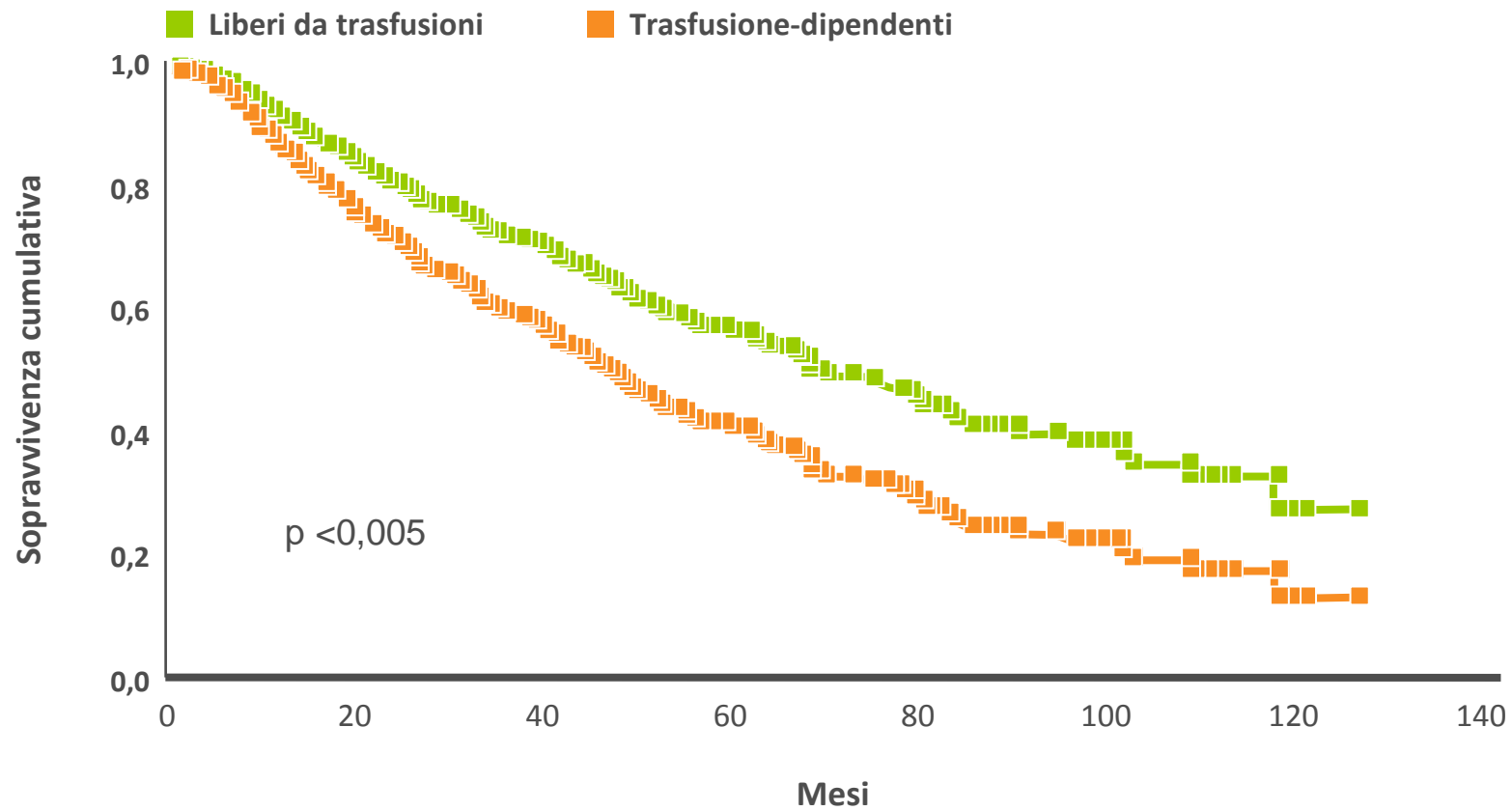


IPSS: Median Survival (yrs)

Greenberg, et al. Blood 1997;89:2079-88

IPSS risk group (pts)	Age < 60	Age > 60	Age > 70
Low (0)	11.8	4.8	3.9
Int-1 (0.5-1.0)	5.2	2.7	2.4
Int-2 (1.5-2.0)	1.8	1.1	1.2
High (2.5-3.5)	0.3	0.5	0.4

Trasfusioni e prognosi nelle SMD in 374 pazienti (1992-2002)



Trasfusioni e prognosi: classificazione WPSS

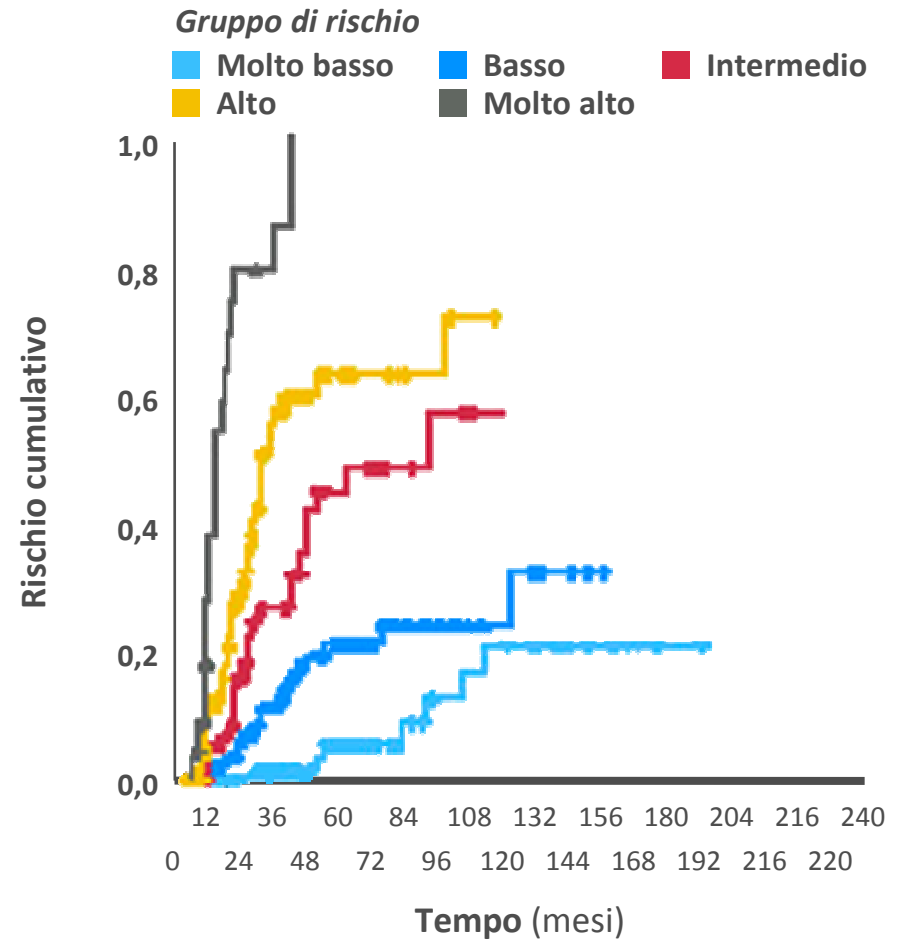
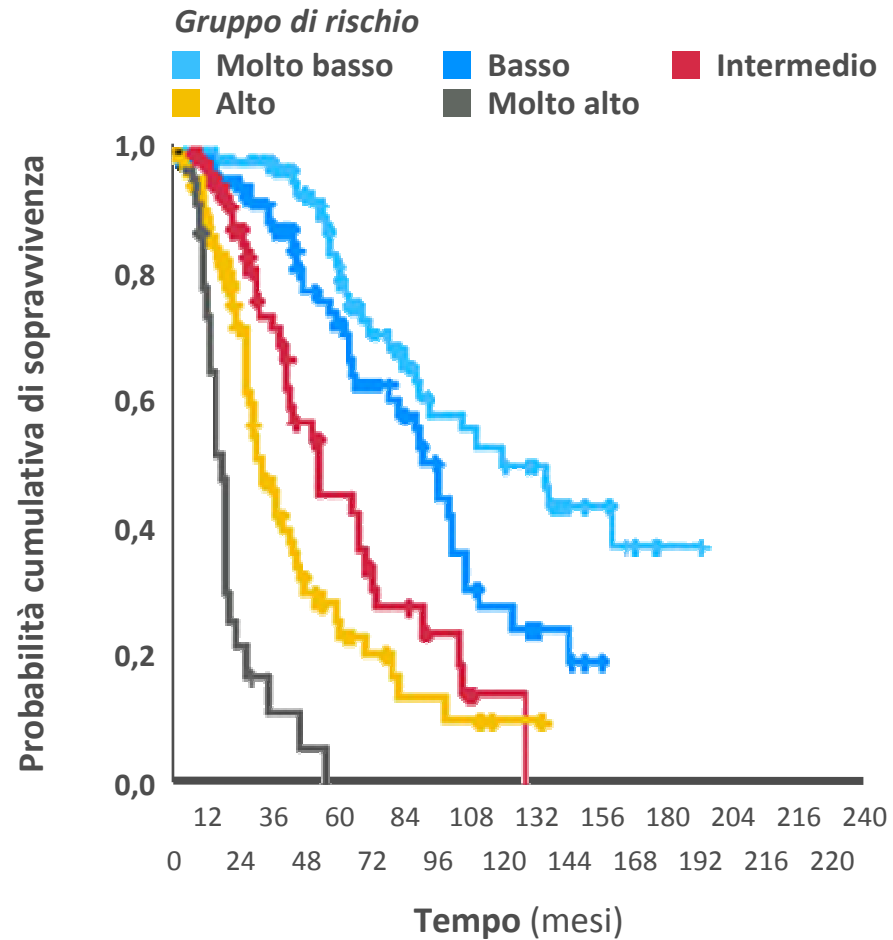
Calcolo punteggi WPSS	Punteggi			
	0	1	2	3
Sottotipo WHO	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Richiesta trasfusionale	Nessuna	Regolare	–	–
Rischio citogenet. IPSS	Buono	Intermedio	Elevato	–

Calcolo di rischio WPSS	Punteggio	Sopravvivenza mediana (mesi)
Molto basso	0	138
Basso	1	63
Intermedio	2	44
Alto	3-4	19
Molto alto	5-6	8

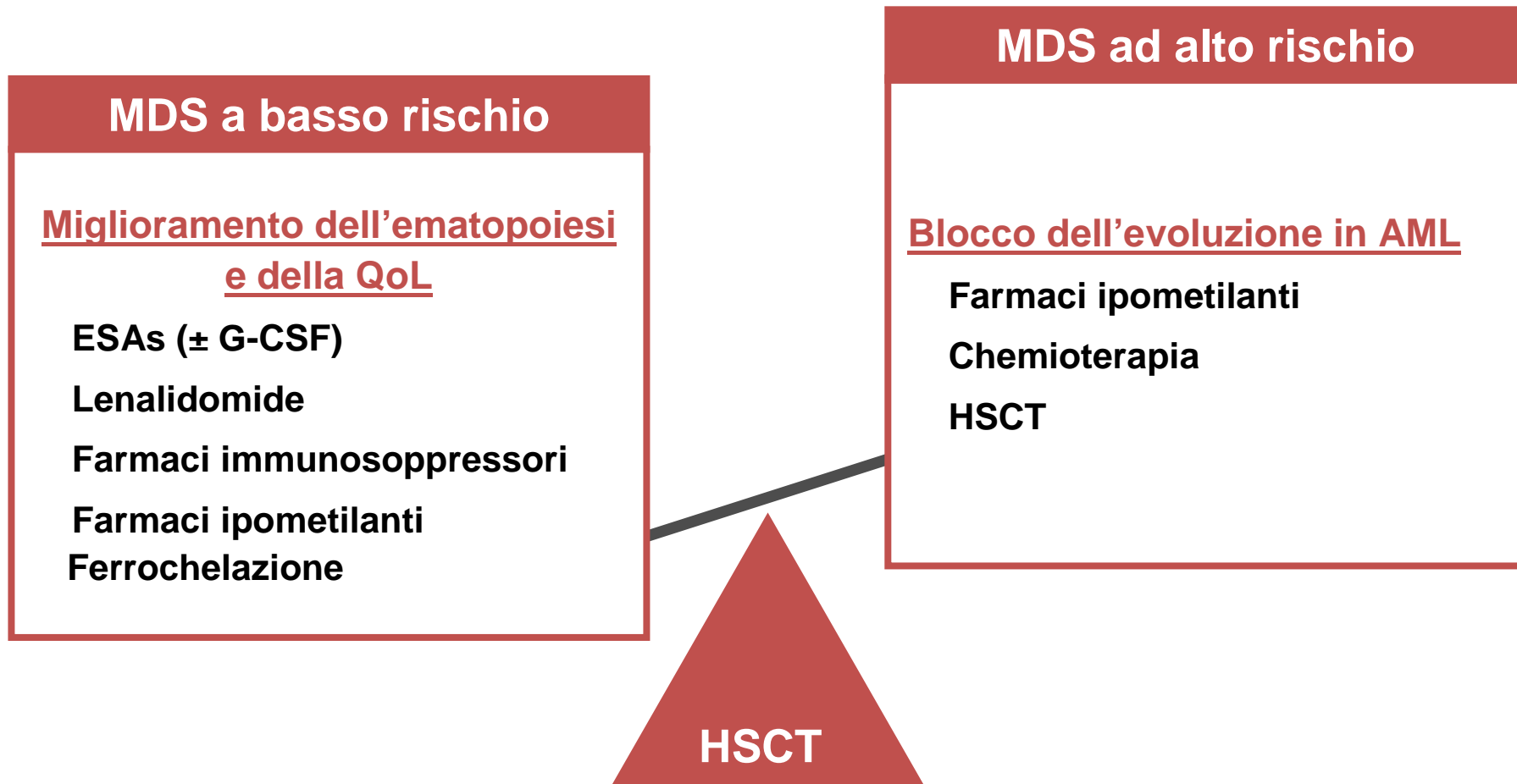
WPSS, WHO-based Prognostic Scoring System.

Modificata da Malcovati L, et al. *J Clin Oncol* 2007;25:3503-3510.

WHO-based Prognostic Scoring System (WPSS): Sopravvivenza e rischio di evoluzione leucemica



Terapia delle MDS



Caso clinico – 1

A. Curti

Paziente con diagnosi: **Sindrome mielodisplastica
a tipo Anemia Refrattaria con Eccesso di Blasti
tipo 1 (AREB 1)**

Caso clinico - 1

G. M. donna (5/1/54)

Marzo 2003:

Hb 11.5 g/dL, Plt 43.000/mcL, GB 3.100/mcL (N 5%, L 82%, M 13%)

BM: displasia eritroide e granulocitaria; CB 5%

BO: cellularità 20%; sindrome mielodisplastica lieve-moderata; CD34+ 10%

K: 45 XX, monosomia cromosoma 7

Diagnosi: ***Sindrome mielodisplastica a tipo Anemia Refrattaria con Eccesso di Blasti tipo 1 (AREB 1)***

Rischio IPSS: ***intermedio 2*** (score 2: CB 5-10%; K -7, in 6/7 meta; citopenie 2)

Attivata ricerca MUD; disponibile un donatore volontario HLA-compatibile; la paziente rifiuta ALLO-TMO

Caso clinico - 1

Settembre 2004:

Hb 13.7 g/dL, Plt 61.000/mcL, GB 4.800/mcL (PMN 14%). MIDOLLO: AREB-1; K: -7, (in 20/20 meta) IPSS: intermedio-2

Arruolata in trial clinico internazionale (AZA-001), braccio di controllo (best supportive care)

Novembre 2006:

Hb 10.9 g/dL, Plt 4.000/mcL, GB 3.700/mcL (PMN 7%)

Trasfusione-dipendente (piastrine)

Rivalutazione midollare di malattia: BM AREB-2; K: -7 (31/32 meta)

Rischio IPSS: **alto** (score 3)

Dicembre 2006:

Inizia terapia demetilante (protocollo GIMEMA MDS 0205) con **Azacitidina 75 mg/mq/die x 7 gg/mese (+ VPA ± ATRA)**

Caso clinico -1

Febbraio 2007 (dopo 2 cicli):

Terapia ben tollerata, lieve stipsi e gonfiore addominale

Hb 9.1 g/dL, Plt 11.000/mcL, GB 1.600/mcL (N 21%)

Trasfusione dipendente per GRC e PLT

Prosegue azacitidina 100% della dose

Marzo 2007 (dopo 3° ciclo):

Ricovero c/o Medicina Interna per ***febbre, tosse e pancitopenia severa***

Hb 7.1 g/dL, Plt 15.000 (trasfusa), GB 360/mcL (N 21%)

Riscontro di **ascesso perianale**

Rx-torace: negativa per infiltrati polmonari

Quale scelta terapeutica?

1. Terapia antinfettiva e sospensione definitiva dell'azacitidina
2. Terapia antinfettiva + G-CSF e sospensione definitiva dell'azacitidina
3. Terapia antinfettiva e sospensione temporanea dell'azacitidina fino a risoluzione del quadro clinico
4. Terapia antinfettiva + G-CSF e sospensione temporanea dell'azacitidina fino a risoluzione del quadro clinico

Caso clinico - 1

- Sospensione temporanea dell'azacitidina
- Trattata mediante drenaggio chirurgico, terapia antibiotica ad ampio spettro, fattore di crescita granulocitario, supporto trasfusionale
- 23 aprile 2007 : risolte febbre e infiltrato perianale, permane fistola perianale

Quale scelta terapeutica?

1. Riprendere azacitidina allo stesso dosaggio
2. Riprendere azacitidina a dosaggio ridotto del 50%
3. Riprendere azacitidina allo stesso dosaggio e associare fattore di crescita granulocitario
4. Riprendere azacitidina a dosaggio ridotto 50% e associare profilassi antinfettiva topica e sistemica

Caso clinico - 1

Aprile 2007 (prima del IV ciclo):

Hb 10.1 g/dL (trasfusa), Plt 17.000/mcL (trasfusa), GB 1.900/mcL (PMN 9%)

Trasfusione dipendente per GRC e PLTS

Riprende Azacitidina al 50% della dose + ciprofloxacina per os + terapia antinfettiva topica

Maggio 2007 (dopo il IV ciclo):

Hematologic Improvement Piastrinico (minor response) ($\uparrow \geq 50\%$ della conta piastrinica, $\uparrow \geq 10.000$) (aggiunta di ATRA a AZA + VPA).
Trasfusione dipendente per GRC. prosegue Azacitidina al 50% della dose + ciprofloxacina + terapia antinfettiva topica

Giugno 2007 (dopo V ciclo):

Situazione clinico-ematologica invariata : prosegue la stessa terapia

Caso clinico - 1

Luglio 2007 (dopo VI ciclo): Situazione clinico-ematologica invariata : prosegue la stessa terapia

Settembre 2007 (dopo VIII ciclo) (end of study):

Hb 8.7 g/dL (trasfusa), Plt 17.000/mcL (non trasfusa), GB 2.000/mcL (PMN 9%). MID: AREB-1 (CB 7%); K: in corso.
VALUTAZ. RISPOSTA: ***Hematologic Improvement
Piastrinico (minor response)***

Nell'attesa del risultato della rivalutazione citogenetica, prosegue Azacitidina alla stessa dose (50%) (sospende VPA e ATRA) + ciprofloxacina

Caso clinico -1

24 Ottobre 2007 (dopo IX ciclo) :

Hb 11.4 g/dL, (↓ 50% trasfusioni di GRC, ultima trasfusione il 5/10) Plt 17.000/mcL (non trasfuse), GB 2.400/mcL (PMN 10%)

K: - 7 (8/8 metafasi)

VALUTAZ. RISPOSTA: ***Hematologic Improvement Piastrinico (minor response)***

Quale scelta terapeutica?

- Sospendere azacitidina
- Proseguire azacitidina alla stessa dose (50%) + profilassi antinfettiva
- Proseguire azacitidina aumentando gradualmente la dose + profilassi antinfettiva

Caso clinico - 1

Ottobre 2007 (dopo IX ciclo) :

Aumenta posologia azacitidina (da 60 a 80 mg/die: 64 % della dose) + ciprofloxacina

Novembre 2007 (dopo X ciclo) :

Aumenta posologia azacitidina (da 80 a 90 mg/die: 72 % della dose) + ciprofloxacina

Febbraio 2008 (dopo XII ciclo) :

Aumenta posologia azacitidina (da 90 a 100 mg/die: 80 % della dose) + ciprofloxacina

Marzo 2008 (dopo XIII ciclo) :

Aumenta posologia azacitidina (da 100 a 125 mg/die: 100 % della dose) + ciprofloxacina

Caso clinico - 1

Febbraio 2008 (dopo XII ciclo):

Hb 13.2 g/dL, Plt 9.000/mcL (trasfusa occasionalmente), GB 5.00/mcL (PMN 10%). MID: AREB-1; K: -7 (30/30 meta)

VALUTAZ. RISPOSTA: ***Hematologic Improvement Piastrinico (minor response) ed Eritroide (major response)***

Luglio 2008 (dopo XVI ciclo):

Hb 12.7 g/dL, Plt 4.000/mcL (**trasfus-dip**), GB 4.500/mcL (PMN 8%, M 35 %, MC 3%, PMC 1%)

Agosto 2008 (dopo XVII ciclo):

Hb 11.3 g/dL, Plt 15.000/mcL (**trasfuse**), GB 18.800/mcL (CB 10%, PMN 40%, M 15 %, MC 9%, MMC 9%); MID: AML ; K: -7

Agosto 2008: sospensione di azacitidina

13/11/2008: decesso (AML, shock settico)

Survival dalla diagnosi: 68 mesi

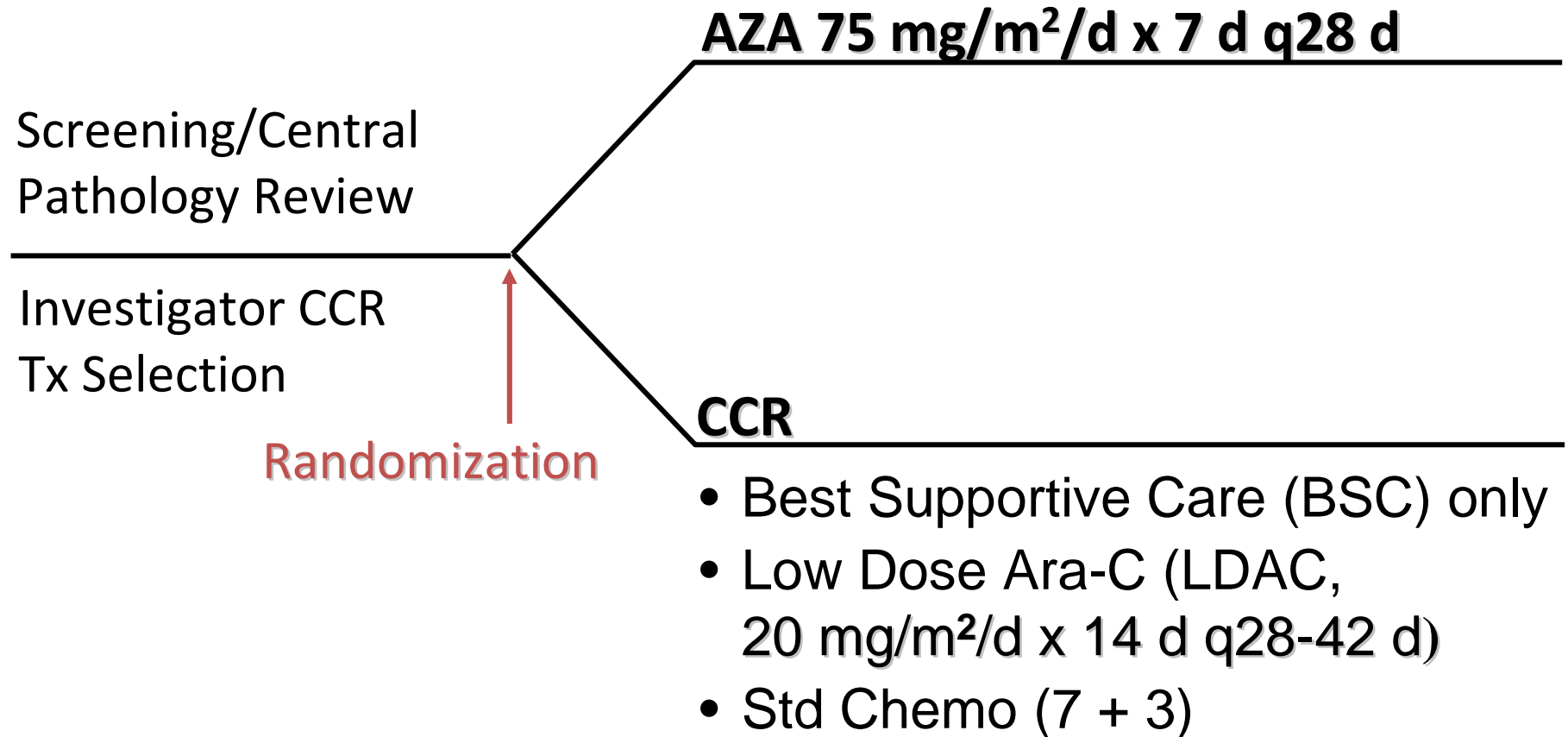
Survival da inizio AZA: 23 mesi

Azacitidine Treatment Prolongs Overall Survival in Higher-Risk MDS Patients Compared with Conventional Care Regimens: Results of the AZA-001 Phase III Study

P Fenaux, MD, GJ Mufti, MD, V Santini, MD, C Finelli, MD, A Giagounidis, MD, R Schoch, MD, A List, MD, S Gore, MD, J Seymour, MD, E Hellstrom-Lindberg, MD, J Bennett, MD, J Byrd, MD, J Backstrom, MD, L Zimmerman, BSN, D McKenzie, MS, CL Beach, PharmD and L Silverman, MD
on behalf of the International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group

Lancet Oncol. 2009 Mar;10(3):223-32

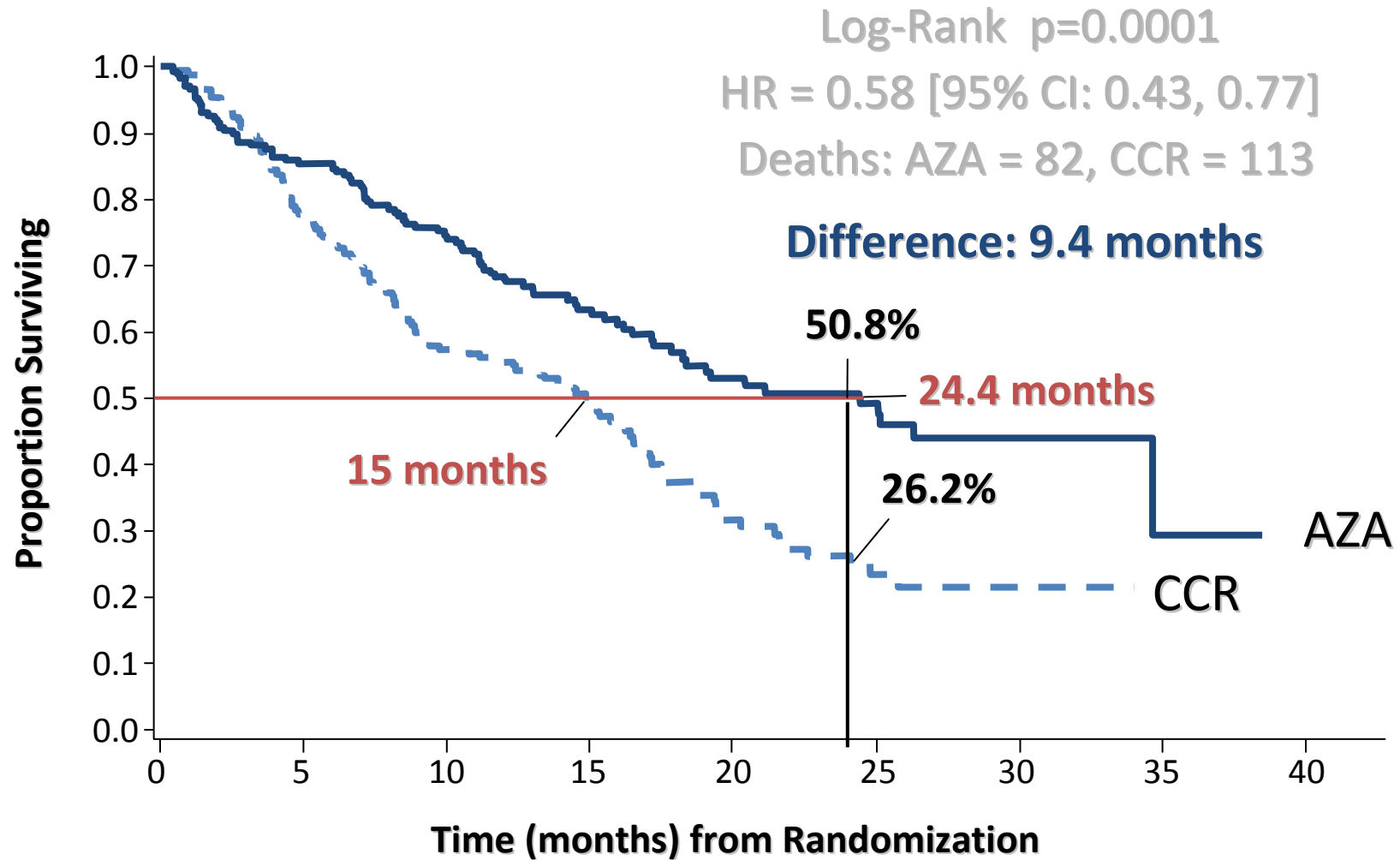
Azacitidine Survival Study



BSC was included with each arm

Tx continued until unacceptable toxicity or AML transformation or disease progression

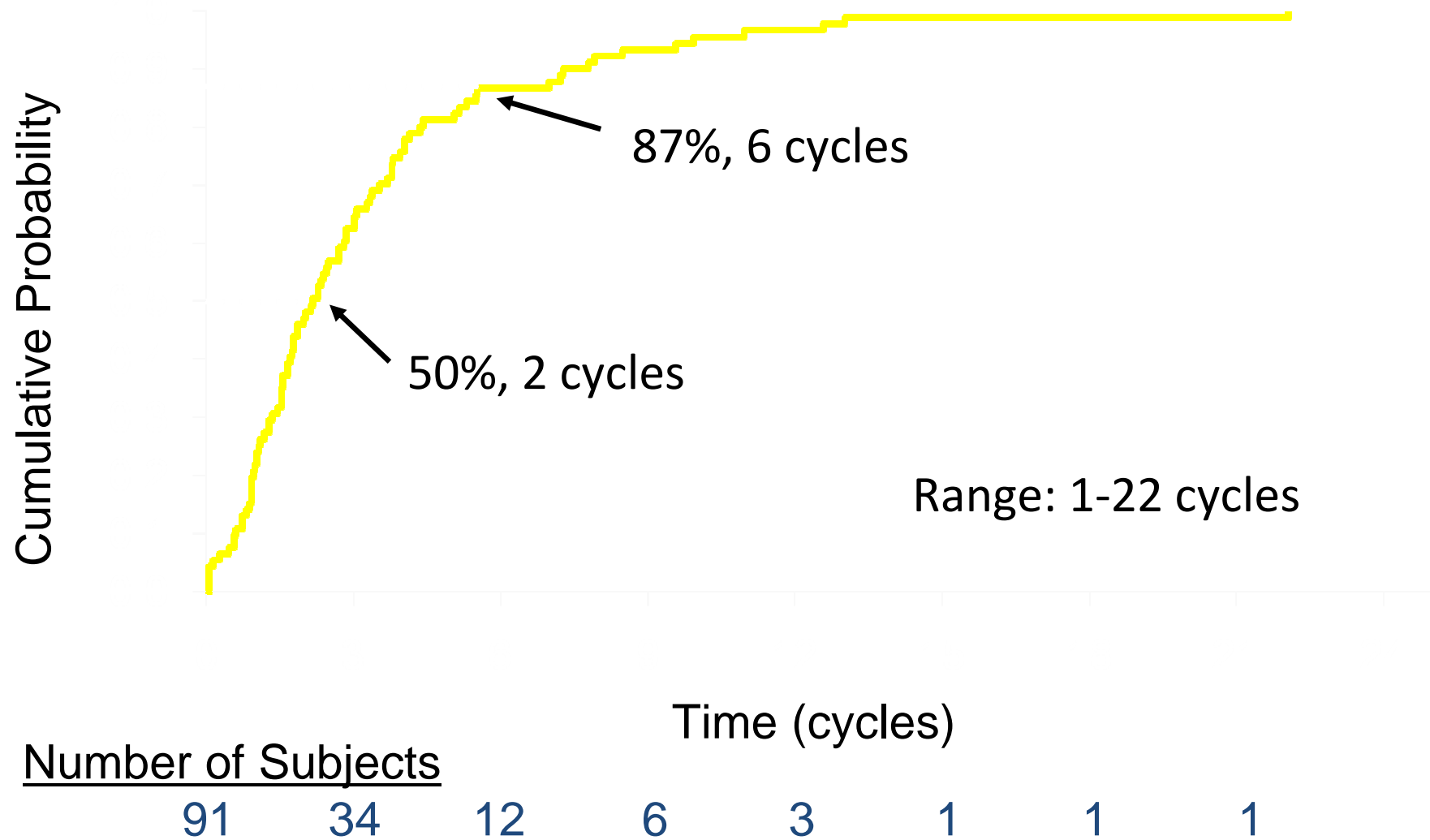
Overall Survival: Azacitidine vs CCR ITT Population



Secondary Endpoints

- Time to AML or death
 - 13 mos with AZA vs 7.6 mos with CCR, $p=0.003$
- Time to AML
 - 26.1 mos with AZA vs 12.4 with CCR, $p=0.004$
- RBC Transfusion Independence
 - 45% with AZA vs 11% with CCR, $p<0.0001$
- Infections Requiring IV Antimicrobials
 - Reduced by 33% with AZA vs CCR

Time to First Response (CR, PR, or HI)



Chronology of Azacitidine Development

Event

Synthesis (Czech scientists)

Initial Laboratory Work

Initial Phase I Trials and PK Work as Cytotoxic
Development as a Cytotoxic (Upjohn)

Submission to the FDA as CT Agent (Upjohn)

NCI/CALGB Phase II- Studies 8421 and 8921
(Silverman/Holland)

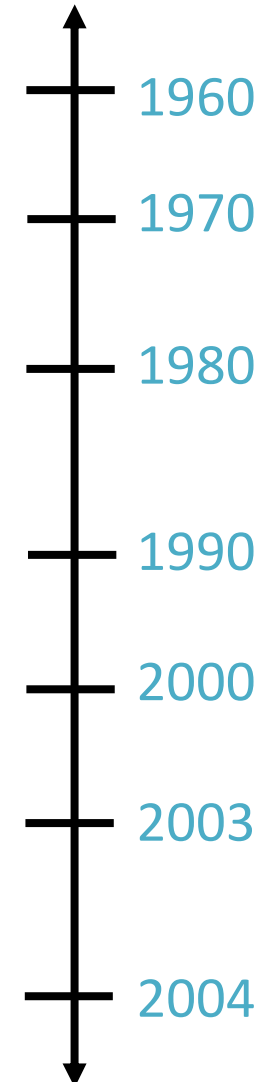
NCI/CALGB Phase III- 9221 (1992)

Publication of CALGB 9221 (Silverman)

Pharmion Resubmission

Pharmion Confirmatory Trial

Vidaza Approval



AZACITIDINA: INDICAZIONI AIFA

(G.U. n°86 14 aprile 2009), determin. 1 aprile 2009

- **sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio-2 e alto** secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS);
- **leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari** senza disordine mieloproliferativo;
- **leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti** e displasia multilineare, secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

Table 4. Common AEs* with Azacitidine by Cycle

System Organ Class Preferred Term [†]	Percent of Patients by Cycles								
	AZA-001					9221			
	Cycles 1-2 (N=175)	Cycles 3-4 (N=147)	Cycles 5-6 (N=130)	Cycles 7-8 (N=107)	Cycles 9-10 (N=89)	Cycles 1-2 (N=150)	Cycles 3-4 (N=122)	Cycles 5-6 (N=83)	Cycles 7-12 [‡] (N=66)
Anemia	32.6	18.4	13.8	11.2	13.5	66.7	52.5	34.9	28.8
Neutropenia	50.3	31.3	27.7	18.7	20.2	26.7	24.6	21.7	22.7
Thrombocytopenia	54.3	29.9	25.4	19.6	21.3	58.0	44.3	30.1	40.9
Constipation	35.4	19.7	13.1	9.3	16.9	22.0	9.0	3.6	16.7
Diarrhea	12.0	7.5	3.8	4.7	4.5	21.3	13.9	10.8	10.6
Nausea	36.0	19.0	11.5	14.0	11.2	44.7	21.3	21.7	24.2
Vomiting	17.7	10.9	5.4	7.5	5.6	32.7	8.2	9.6	9.1
Fatigue	12.6	9.5	3.1	5.6	3.4	27.3	15.6	15.7	22.7
Injection site erythema	34.9	21.1	17.7	15.9	11.2	23.3	11.5	6.0	9.1
Injection site reaction	20.6	12.9	9.2	9.3	9.0	2.7	0	1.2	0
Pyrexia	16.0	6.1	3.8	5.6	6.7	24.7	21.3	14.5	25.8

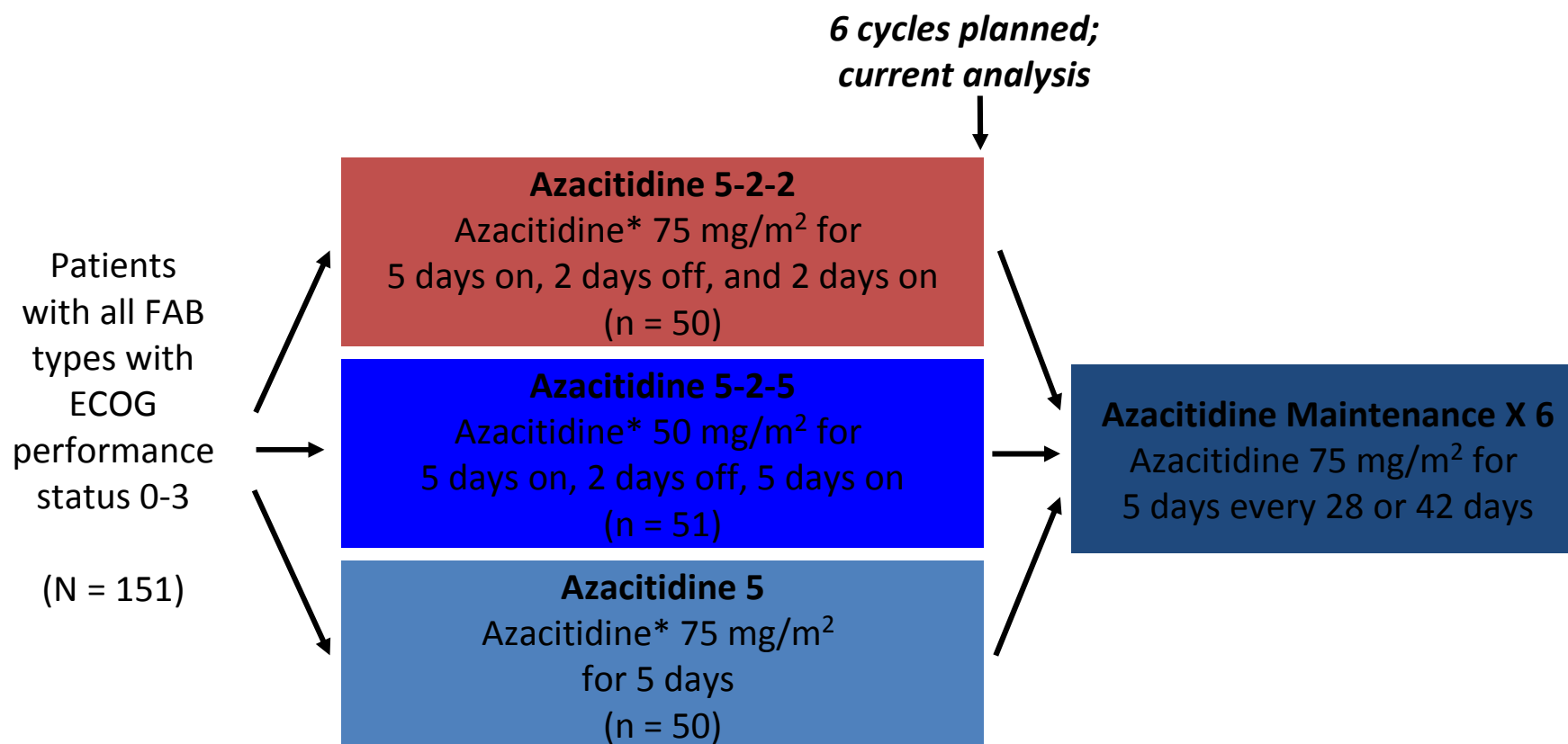
* ≥20% of azacitidine-treated patients in AZA-001.

[†] Multiple reports of the same preferred term during a cycle counted once.

[‡] CALGB 9221 data not reported in same cycle groupings as AZA-001 after cycles 5-6.

In both studies, most AEs occurred during the first 2 cycles, and tended to decrease in frequency with subsequent cycles

Phase II Evaluation of Alternate Azacitidine Schedules (Lyons, JCO 2009)

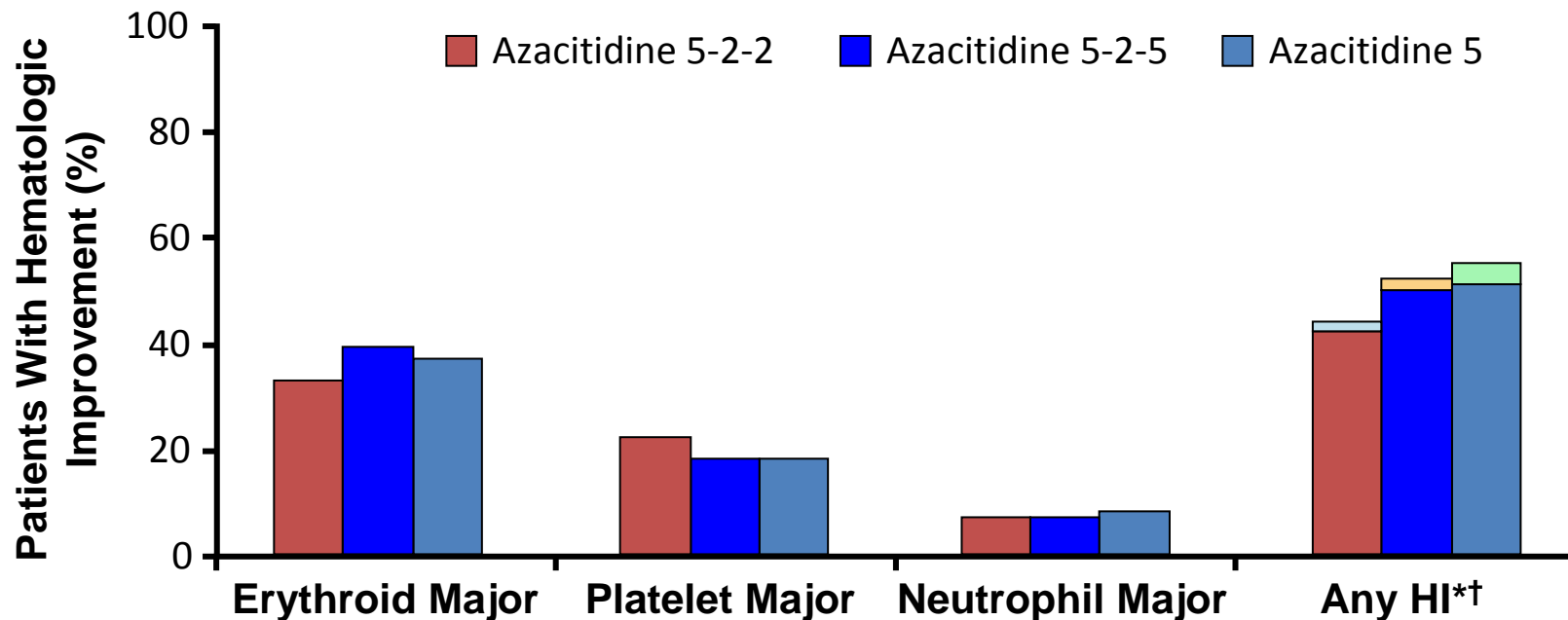


*Azacitidine given subcutaneously. Each treatment cycle lasted 28 days.

Lyons RM, et al. J Clin Oncol 2009; 27:1850-6

Phase II Evaluation of Alternative Azacitidine Schedule (Lyons JCO 2009)

- Efficacy of 3 alternative dosing regimens comparable to established 7-day schedule



*Patients counted only once for best response in an improvement category.

†Minor improvement shown as light-colored segments at top of bars.

Lyons RM, et al. J Clin Oncol 2009; 27:1850-6

Caso clinico - 1 - Azacitidina
A.M. Guarguaglini

**Allestimento della terapia e
azioni correlate**

Azacitidina

Meccanismo d'azione

Analogo della citidina. Viene incorporata nel materiale genetico delle cellule (RNA e DNA).

Agisce:

- ✓ modificando il modo in cui la cellula attiva e disattiva i geni
- ✓ interferendo con la produzione di nuovo RNA e DNA.

Si pensa che tali interventi correggano i problemi di maturazione e crescita dei nuovi globuli sanguigni nel midollo osseo che causano le sindromi mielodisplastiche e che uccidono le cellule cancerose nei casi di leucemia

Azacitidina

Indicazioni terapeutiche

SCHEDA TECNICA:

Vidaza è indicato per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con:

- ✓ sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio-2 e alto secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS)
- ✓ leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo
- ✓ leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare

Azacitidina

Appropriatezza prescrittiva

Monitoraggio AIFA (Determinazione 18/10/2010)


Indicazioni sottoposte a monitoraggio:

Stesse indicazioni della Scheda Tecnica

Condizioni negoziate: è previsto un rimborso, pari all'11% del prezzo delle confezioni di farmaco utilizzate fino al terzo ciclo di trattamento.

E' condizione necessaria, però, che siano state comunicate tutte le schede **richiesta/dispensazione** e **rivalutazione** relative al trattamento e che i trattamenti per i quali si intende chiedere il rimborso siano stati dichiarati conclusi tramite la scheda **"Fine trattamento"**.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Azacitidina
Nelle sindromi mielodisplastiche
(I linea di terapia)

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 13
Settembre 2011

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Azacitidina

Caratteristiche chimico-farmaceutiche

Azacitidina (VIDAZA® 100 mg) da SCHEDA TECNICA

- Polvere da ricostituire con 4 ml acqua p.p.i.
- Somministrazione s.c.
- Stabilità chimico-fisica dopo ricostituzione:
 - 22 h T. 2-8°C se la ricostituzione avviene con acqua p.p.i. refrigerata
 - 8 h T 2-8°C con acqua p.p.i.
- Precauzioni: per dosi superiori a 100 mg (4 ml), dividere equamente la dose in 2 siringhe

Schemi di trattamento e modalità di somministrazione

Posologia e modo di somministrazione da SCHEDA TECNICA:

- Dose iniziale di 75 mg/m^2 , via sottocutanea, **ogni giorno per 7 giorni**, cui deve seguire una pausa di 21 giorni (ciclo di trattamento di 28 gg) indipendentemente dai valori basali dell'emocromo

Somministrazione in DH/AMB.

- Dose iniziale di 75 mg/m^2 , via sottocutanea, ogni giorno per 5 giorni + 2 giorni (7 gg totali)

Somministrazione OFF LABEL (sperimentale)

- Dose iniziale di 50 mg/m^2 , via sottocutanea, ogni giorno per 5 giorni + 5 giorni (10 gg totali)

I pz devono essere trattati per ≥ 6 cicli

Reazioni avverse più comuni:
ematologiche, eventi gastrointestinali e reazioni in corrispondenza della sede di somministrazione.

SCHEMI DI TRATTAMENTO

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Laboratorio Antitumorali-SO22492-9999 - Windows Internet Explorer

http://blasted/DEV1/s_orsola/uo/labAnt/pwd_in.php?codUO=9999

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Laboratorio Antitumorali

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Laboratorio di preparazione terapie antitumorali

Laboratorio: LABFARM

Sede: [] F

Nome: []

P.A.: AZACITIDINA

Sperim. No sperim.

Valid. Parz.val.

No val. Dismissi

Off label

Ordina per codice per nome

Ricerca

ID	Schema/Sede	Dt	Sc
2346	Azacitidina 75mg/mq Mielodisplasia	Dt	Sc
2397	AZA_5/2/2 Mielodisplasia	Dt	Sc
2398	AZA_5/2/2 Mielodisplasia	Dt	Sc
2399	AZA_5/2/5 Mielodisplasia	Dt	Sc
2400	AZA_7 Mielodisplasia	Dt	Sc

legenda

schema inserito

schema parzialmente validato da M o F

schema validato

schema non più in uso

Stampa

Stampa completa

Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	N.somm.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.
ONDANSETRON	1	8.00	mg	1		8.30	Compresa	COMPRESSA
AZACITIDINA	2	35.00	mg/m2	1	10 min	9.00	Siringa	SIRINGA 5ML;AGO MONOUSO C
AZACITIDINA	3	40.00	mg/m2	1	10 min	9.10	Siringa	SIRINGA 5ML;AGO MONOUSO C

5/2/2

2 siringhe per evitare effetti indesiderati

Schemi di trattamento

Internet 100%

start Ser... Azie... Ges... Risu... C:\... E:\ Post... Micr... 13.23

SCHEMI DI TRATTAMENTO: conferma terapia

The screenshot shows a web application interface for a hospital pharmacy. The browser title is 'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Laboratorio Antiblastici-SO22492-9999 - Windows Internet Explorer'. The URL is 'http://blasted/DEV1/s_orsola/uo/labAnt/pwd_in.php?codUO=9999'. The page header includes 'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna' and 'Laboratorio di preparazione terapie antiblastiche'. The main content area displays patient information and a list of orders.

U.O. richiedente: Ematologia Ambulatorio
Sede: Mielodisplasia
Setting: Aduvante
Data: 06/02/2012
Terapia: AZA_5/2/5
Linea:
Giorno: 1 **N. ciclo:** 1

Ordine	N.B.*	Principio attivo	%	Dose	U.M.	Volume	Preparazione	Somm.	Durata	Note	F.F.-D.M./Farmaco
06/02/2012 1		ONDANSETRON	100	8 mg		4,00 ml	Compresa	Orale		8.30	COMPRESSA ondansetron 2mg/ml U.O.
06/02/2012 2		AZACITIDINA	100	46,50 mg		1,86 ml	Siringa	S.C.	10 min	9.00	SIRINGA 5ML;AGO MONOI azacitidina LABFARM
06/02/2012 3		AZACITIDINA	100	46,50 mg		1,86 ml	Siringa	S.C.	10 min	9.10	SIRINGA 5ML;AGO MONOI azacitidina LABFARM

Stampe: Scheda di somm. PDF | Fogli lavoro x tecnico | Etichette Termiche | Etichette DYMO

* **Legenda:** farmaco sperimentale | farmaco fuori protocollo







Totale di 93 mg = 3,72 ml

SCHEMI DI TRATTAMENTO: foglio di lavoro del tecnico

FOGLIO DI LAVORO PERSONALE TECNICO del 20/02/2012 PER ONC

Principio attivo	AZACITIDINA	Farmaco	azacitidina
Ricostituzione	Polvere da ricostituire con 4 ml di acqua ppi fredda.(100mg/4 ml)		
Diluizione	non prevista		
Note	Somministrare sottocute, per dosi > 100 mg (4 ml) dividere in 2 siringhe per 2 somm. in sedi diff.		
Lotto	1E400AA d.s. 30/04/2015		

Informazioni
per il TLB

Dati paziente	Dati terapia	Quantità farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluente	Forma farmaceutica	
[redacted] Ematologia Ambulatorio	Mielodisplasia AZA_5/2/5 gg. 1/1	42,50 mg	1,70 ml	Siringa	SIRINGA 5ML:AGO MONOUSO CONO	
[redacted] Ematologia Ambulatorio	Mielodisplasia AZA_5/2/5 gg. 1/1	42,50 mg	1,70 ml	Siringa	LUER 25G (S.C.) SIRINGA 5ML:AGO MONOUSO CONO LUER 25G (S.C.)	
[redacted] Ematologia Ambulatorio	Mielodisplasia AZA_5/2/5 gg. 8/1	44,50 mg	1,78 ml	Siringa	SIRINGA 5ML:AGO MONOUSO CONO LUER 25G (S.C.)	
[redacted] Ematologia Ambulatorio	Mielodisplasia AZA_5/2/5 gg. 8/1	44,50 mg	1,78 ml	Siringa	SIRINGA 5ML:AGO MONOUSO CONO LUER 25G (S.C.)	
[redacted] Ematologia Ambulatorio	Mielodisplasia AZA_5/2/5 gg. 8/1	42,50 mg	1,70 ml	Siringa	SIRINGA 5ML:AGO MONOUSO CONO LUER 25G (S.C.)	
[redacted] Ematologia Ambulatorio	Mielodisplasia AZA_5/2/5 gg. 8/1	42,50 mg	1,70 ml	Siringa	SIRINGA 5ML:AGO MONOUSO CONO LUER 25G (S.C.)	
Totale da preparare		259,00 mg	10,36 ml			
Scaricato per questa produzione		300,00 mg	12,00 ml			
Scaricato per le precedenti produzioni		0,00 mg	0 ml			
Sotto cappa		0,00 mg	0 ml			
Utilizzato per le precedenti produzioni		0,00 mg	0 ml			
Rimanenza		41,00 mg	1,64 ml			

SCHEMI DI TRATTAMENTO: scheda di somministrazione

http://blasted/DEV1/s_orsola/uo/labAnt/stampe_lab_ant_pdf.php?tipo_st=sch_somm_n&id_prt=29388&d - Windows Internet Explorer

http://blasted/DEV1/s_orsola/uo/labAnt/stampe_lab_ant_pdf.php?tipo_st=sch_somm_n&id_prt=29388&data_e=2012-02-06

File Modifica Vai a Preferiti ?

Seleziona 75% Cerca nel Web

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna
Policlinico S. Orsola-Malpighi

AZ. OSP. - UNIVERSITARIA DI BOLOGNA
POLICLINICO S. ORSOLA-MALPIGHI

CENTRO COMPOUNDING - DIREZIONE FARMACIA
LABORATORIO ANTIBLASTICI Tel. 4662 Fax. 4804

SCHEDA DI SOMMINISTRAZIONE DEL 06/02/2012

00000029388

Ematologia Ambulatorio-CDC:06001732 - l.n. 29/07/1947

Statura 173 cm Peso 72.00 Kg Superficie 1.88 mq

Sede Mielodisplasia Terapia AZA_5/2/5

Setting Adjuvante Linea

Note Chemioterapia di induzione nella MDS high risk - [Divisa in due siringhe]

Data 06/02/2012 Giorno 1 Num. ciclo 1

Orario/Note	Farmaco	Dose da somm.	Durata	Preparazione	Via di somm.	%	Inf. che somministra	N° prep.
8.30 06/02/12	1 ondansetron 2mg/ml	8 mg		Compresa	Orale	100		15629
9.00 06/02/12	2 azaclitidina	46,50 mg	10 min	Siringa	S.C.	100		55639
9.10 06/02/12	3 azaclitidina	46,50 mg	10 min	Siringa	S.C.	100		55649

Medico richiedente DOTT. FINELLI CARLO

Medico responsabile _____ Data _____

Confermata da farmacista DOTT. GUARGUAGLINI ANNAMARIA

Farmacista responsabile _____

1 di 1

Area sconosciuta

Medico responsabile della prescrizione

Medico responsabile della somministrazione

Firma dell'infermiere responsabile della somministrazione

Farmacista responsabile della conferma della terapia

Valutazione costo residui di produzione

- 337 € / fiala
- 75 mg/mq

Per pz media corporatura : 1,82 mq

136 mg/pz/die = ml 5,4 = 2 fl con
scarto di 2,6 ml (219 €)



219 €/die x 7 gg terapia = 1533 €/pz/ciclo

21 pz nel 2011

Dati RER Azacitidina: spesa e consumi

REGIONE EMILIA ROMAGNA: RILEVAZIONE INFORMAZIONI SULL'IMPIEGO DI AZACITIDINA (VIDAZA) - 9 MESI 2011											
AZACITIDINA	Spesa Lorda da AFO (€) 9 M 2011	N° DDD 9 M 2011 da AFO	schema di trattamento	n° Tot. Pazienti 9 m 2011	% scarto vs spesa	scarti rilevati e stimati in €	totali mg scarti	costo medio mg (prezzo medio pond)	scarto in € vs paziente	pazienti da registro AIFA al 21/09/2011	pazienti da registro AIFA al 1/12/2011
AUSL Pc	55.799	158				7.874				3	4
AUSL Pr	0										
AUSL RE	32.383	93				4.570				2	3
AUSL Mo	12.524	49				1.767				2	2
AUSL Bo	0										
AUSL Im	4.920	14				694				1	1
AUSL Fe	0									2	
AUSL Ra'	129.481	341	Schema gg 5+2	8	21,0	27.156	7.288	3,73	3.395	7	8
AUSL Fo AUSL Cs IRST	209.657	602	Schema gg 5+2	10	15,4	32.193	9.160	3,51	3.219	8	14
AUSL Rn'	27.534	79		3	30,1	8.294	2.360	3,51	2.765	0	2
AOU Pr'	190.720	541	1) Schema gg 5 2) Schema gg 5+2	15	12,9	24.541	7.709	3,18	1.636	4	7
AO Re'	356.701	1.015	schema 5 gg	27	9,3	33.134	9.440	3,51	1.227	15	16
AOU Mo'	264.733	789	1) Schema gg 5 2) Schema gg 5+2	18	16,1	42.700	11.866	3,51	2.372	10	9
AOU BO**	234.160	667	1) Schema gg 5 + 2 2) Schema gg 5+5	21	12,3	28.817	8.542	3,40	1.372	19	21
AOU Fe'	45.335	129	1) Schema gg 7 in degenza 2) Schema gg 5+2 o gg 6+1 in DH	2	19,7	8.946	2.800	3,19	4.473	2	2
TOTALE RER	1.563.947	4.477				220.686				75	89
CENTRIROFO	1.458.321			104	14,1	205.781	59.165	3,48	1.979		

Caso clinico – 1
C. Lavinia

**La somministrazione e il percorso
assistenziale del pz sottoposto a terapia
con azacitidina**

Consigli per la gestione degli effetti indesiderati (AE) di azacitidina

AE	Azione suggerita	Medicazione suggerita
Ematologici ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio • Posticipazione ciclo seguente • Correzione della dose 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilassi antibiotica • Supporto con fattori di crescita • Trasfusione
Infezioni ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Work-up microbiologico 	<ul style="list-style-type: none"> • Antinfettivi più fattori di crescita
Reazioni al sito di iniezione ²	<ul style="list-style-type: none"> • Tecnica di iniezione • Tecnica di supporto 	<ul style="list-style-type: none"> • Antistaminici • Corticosteroidi • Analgesici
Nausea, vomito ²	<ul style="list-style-type: none"> • Premedicazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiemetici
Diarrea ²	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia sintomatica 	<ul style="list-style-type: none"> • Antidiarroici
Stipsi ²	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia sintomatica 	<ul style="list-style-type: none"> • Lassativi, emollienti

1. Vidaza EU SmPC. Available at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vidaza/H-978-Plen.pdf>

2. Demakos EP, Linebaugh JA. Clin J Oncol Nurs 2005;9:417–23

La maggior parte degli AE cutanei e sottocutanei sono reazioni in sede di iniezione



Gestione delle reazioni in sede di iniezione

- Le reazioni locali possono richiedere un trattamento sintomatico, come
 - antistaminici¹
 - corticosteroidi¹
 - farmaci antinfiammatori non steroidei¹
- L'applicazione di compresse calde o fredde in sede di iniezione può ridurre l'irritazione²
- E' opportuno dire ai pazienti di avvisare il loro medico se la reazione in sede di iniezione peggiora o se compare febbre²

1. Vidaza EU SmPC. Available at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vidaza/H-978-Plen.pdf>

2. Demakos EP, Linebaugh JA. Clin J Oncol Nurs 2005;9:417–23

Azacitidina: posologia e metodo di somministrazione

- La dose iniziale raccomandata per il primo ciclo di trattamento è di 75 mg/m²/die s.c. per 7 giorni ogni 28 giorni per tutti i pazienti indipendentemente dai valori basali dell'emocromo
- Si raccomanda di trattare i pazienti per ≥ 6 cicli
 - Il trattamento dovrebbe essere continuato fintanto che il paziente ne sente i benefici o fino a progressione di malattia
- Devono essere monitorate la risposta/tossicità ematologica e renale; può rendersi necessario un ritardo nell'inizio del ciclo successivo o una riduzione del dosaggio
 - L'emocromo completo deve essere eseguito quando necessario, comunque almeno prima di ogni ciclo di trattamento
 - I pazienti con insufficienza renale devono essere monitorati strettamente in quanto l'azacitidina e/o i suoi metaboliti sono escreti principalmente dal rene

Azacitidina: aggiustamenti della dose per tossicità ematologica*

Pazienti senza riduzioni basali delle cellule del sangue ($WBC > 3.0 \times 10^9/L$; $ANC > 1.5 \times 10^9/L$; $platelets > 75 \times 10^9/L$)



In caso di tossicità, ritardare il ciclo successivo di ≤ 14 giorni

Se non c'è recupero cellulare[†], ridurre la dose del ciclo successivo



Nadir		% della dose al ciclo successivo
ANC ($\times 10^9/L$)	Piastrine ($\times 10^9/L$)	
≤ 1.0	≤ 50	50%
> 1.0	> 50	100%



Dopo la riduzione della dose, la durata del ciclo dovrebbe ritornare a 28 giorni

*definita come la conta più bassa raggiunta in un determinato ciclo (nadir) se le piastrine scendono a $< 50 \times 10^9/L$ e/o l'ANC a $< 1 \times 10^9/L$; [†]recupero= conte \geq nadir + $(0.5 \times [\text{conta basale} - \text{conta al nadir}])$

Azacitidina: aggiustamenti della dose per tossicità ematologica*

Pazienti con ridotti valori basali di cellule del sangue (WBC $<3.0 \times 10^9/L$; ANC $<1.5 \times 10^9/L$; piastrine $<75 \times 10^9/L$)



Ritardare il ciclo successivo per ≤ 14 giorni se i livelli di WBC/ANC/piastrine scendono $> 50\%$ rispetto al basale.

Se i valori non si ripristinano [†], determinare la cellularità midollare e considerare la riduzione della dose nel ciclo successivo



Cellularità tumorale	% dose nel ciclo successivo	
	Recupero dopo ≤ 21 gg	Recupero dopo > 21 gg
15–50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

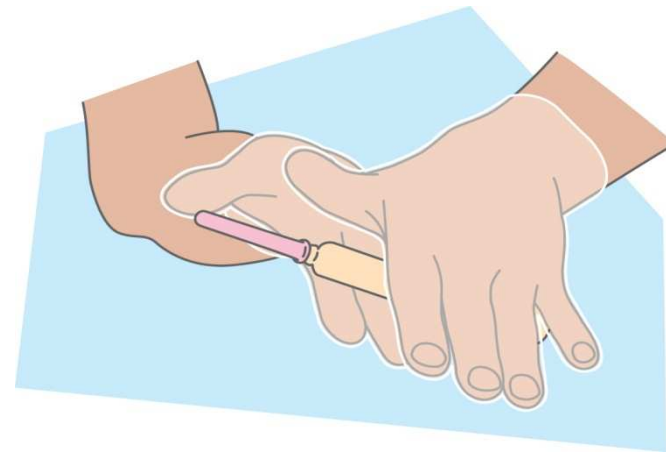
Dopo la riduzione della dose, la durata del ciclo dovrebbe ritornare a 28 giorni

*definita come la conta più bassa raggiunta in un determinato ciclo (nadir) se le piastrine scendono a $< 50 \times 10^9/L$ e/o l'ANC a $< 1 \times 10^9/L$; [†]recupero = conte \geq nadir + (0.5 x [conta basale – conta al nadir])



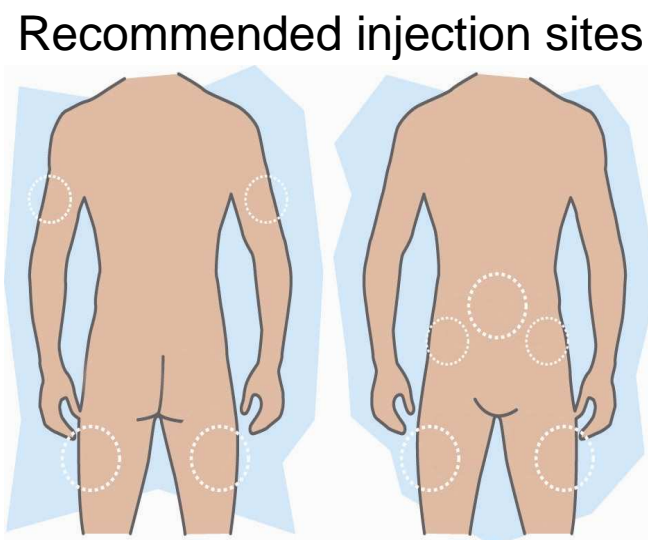
Azacitidina: tecnica di somministrazione(continua)

- Il contenuto della siringa pronta all'uso deve essere risospeso immediatamente prima della somministrazione
- Per ricreare la sospensione, far ruotare la siringa tra i palmi delle mani fino a ottenere una sospensione opalescente
- Se il prodotto contiene grosse particelle o agglomerati, deve essere buttato via



Azacitidina: tecnica di somministrazione(continua)

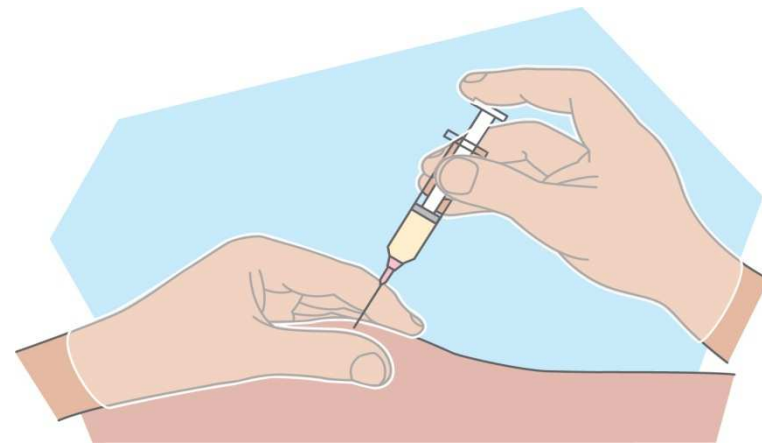
- L'azacitidina ricostituita deve essere iniettata s.c. nella parte superiore del braccio o della coscia, oppure nell'addome
- Cambiare a rotazione la sede di iniezione (ogni nuova iniezione deve essere somministrata ad almeno 2,5 cm di distanza dalla precedente)
- Non iniettare mai in tessuti edematosi, arrossati o induriti



Azacitidina: tecnica di somministrazione (continua)

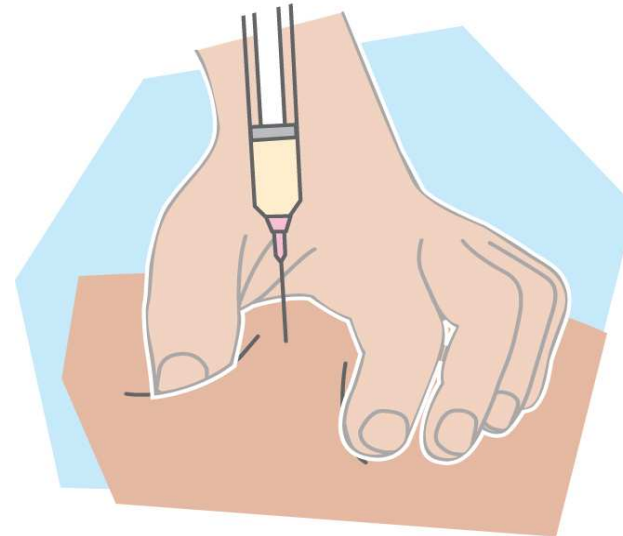
- L'azacitidina ricostituita deve essere iniettata con un ago da 25 g
- Dosi superiori ai 4 mL devono essere iniettate in due sedi separate
- L'eliminazione dell'aria può aumentare l'incidenza di reazioni locali in sede di iniezione. Per ridurre al minimo l'irritazione cutanea, assicurarsi che l'ago non contenga farmaco e non espellere l'aria dall'ago prima di eseguire l'iniezione

Per evitare che l'iniezione raggiunga lo strato muscolare, cosa che può peggiorare le reazioni in sede di iniezione, inserire l'ago con un angolo di 45–90°, a seconda della quantità di tessuto adiposo e del grado di elasticità della cute



Azacitidina: tecnica di somministrazione(continua)

- Afferrare delicatamente un'ampia area cutanea intorno al sito di iniezione, per assicurarsi che il farmaco venga iniettato nel sottocute e non nel muscolo. Se il farmaco non viene iniettato attraverso tutti gli strati cutanei, il rischio di irritazioni locali è maggiore
- Continuare a tenere la cute e contemporaneamente aspirare la siringa; se non compare sangue, somministrare il farmaco. Il sangue indica che l'ago è penetrato in un vaso sanguigno
- Se compare sangue estrarre l'ago, sostituirlo e trovare un nuovo punto di iniezione



Conservazione dell'azacitidina

- La sospensione ricostituita con acqua refrigerata è di 22 ore a T 2-8°C
- La siringa deve essere riportata a temperatura ambiente (fino a 30 minuti) prima della somministrazione dell'azacitidina
- Se il tempo trascorso supera i 30' la sospensione deve essere scartata

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Farmacia Puggioli

ATTENZIONE

Antiblastici da conservare a temperatura tra
+ 2° + 8° C
Tenere in frigo

7/1947
LABFARM
29/07/1947
00000615642

Ematologia Ambulatorio - LABFARM
ONC - AZACITIDINA
46,50 mg (1,86 ml) in Siringa per 10 min S.C.
Ord. somm: 2/09/02/12-Freq: del *qle* h *8/15*
Stabile 22 h T: 2-8°C

Ematologia Ambulatorio - LABFARM
ONC - AZACITIDINA
46,50 mg (1,86 ml) in Siringa per 10 min S.C.
Ord. somm: 3/09/02/12-Freq: del *qle* h *8/15*
Stabile 22 h T: 2-8°C

29/07/1947
00000615652

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Farmacia Puggioli

ATTENZIONE

Antiblastici da conservare a temperatura tra

+ 2° + 8° C

Tenere in frigo

COMPounding - DIREZIONE FARMACIA
TORIO ANTIBLASTICI Tel. 4662 Fax. 4804

SCHEDA DI SOMMINISTRAZIONE DEL 09/02/2012

ologia Ambulatorio-CDC:06001732 - [redacted] n. 29/0711

3 cm
elodisplasia
Peso 72,00 Kg
Terapia AZA_5/2/5
Superficie 1,86 m²
Linea

emioterapia di induzione nella MDS high risk - [Divisa in due siringhe]

Farmaco	Dose da somm.	Durata	Preparazione	Via di somm.	%	Inf.che somministra
1 ondansetron 2mg/ml	8 mg		Compressa	Orale	100	
2 azacitidina	46,50 mg	10 min	Siringa	S.C.	100	
3 azacitidina	46,50 mg	10 min	Siringa	S.C.	100	

..... SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
..... EMILIA-ROMAGNA
..... Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna
..... Policlinico S. Orsola-Malpighi

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA

ID rep: 348324 - ID lab: 366554 - [REDACTED] d.n. 29/07/1947

Statura: **173 cm**

Peso: **72.00 Kg**

Superficie: **1.86 m²**

Sede: **Mielodisplasia**

Terapia: **AZA_5/2/5**

Note terapia: **Chemioterapia di induzione nella MDS high risk - [Divisa in due siringhe]**

Data: **09/02/2012**

Giorno: **4**

N. ciclo: **1**

Orario/Note	Princ. att.	Dose da somm.	Durata	Preparazione	Via di somm.	% dose
8.30	1ONDANSETRON	8 mg		Compresa	Oraie	100
9.00	2AZACITIDINA	46,50 mg	10 min	Siringa	S.C.	100
9.10	3AZACITIDINA	46,50 mg	10 min	Siringa	S.C.	100

Note generali:

Medico esaminatore:
FINELLI CARLO

Controllato da I.P.: _____

Somministrato da I.P.: _____

Parametri vitali:

PA: _____ FC: _____ TP: _____ Diuresi: _____

Consegnato a domicilio:

CENTRO COMPOUNDING - DIREZIONE FARMACIA
LABORATORIO ANTIBLASTICI Tel. 4662 Fax. 4804

SCHEDA DI SOMMINISTRAZIONE DEL 09/02/2012



00000029388

Ematologia Ambulatorio-CDC:06001732 - [REDACTED] d.n. 29/07/1947

Statura 173 cm **Peso** 72.00 Kg **Superficie** 1.86 mq
Sede Mielodisplasia **Terapia** AZA_5/2/5
Setting Adjuvante **Linea**
Note Chemioterapia di induzione nella MDS high risk - [Divisa in due siringhe]
Data 09/02/2012 **Giorno** 4 **Num. ciclo** 1

Orario/Note	Farmaco	Dose da somm.	Durata	Preparazione	Via di somm.	%	Inf.che somministra	N° prep.
8.30 09/02/12	1 ondansetron 2mg/ml	8 mg		Compresa	Orale	100		615632
9.00 09/02/12	2 azacitidina	46,50 mg	10 min	Siringa	S.C.	100		615642
9.10 09/02/12	3 azacitidina	46,50 mg	10 min	Siringa	S.C.	100		615652

Medico richiedente DOTT. FINELLI CARLO

Medico responsabile _____ **Data** _____

Confermata da farmacista DOTT. GUARGUAGLINI ANNAMARIA

Farmacista responsabile _____

Controllato da _____

PA _____ **FC** _____ **T°** _____ **Diuresi** _____

Principio attivo	Ord	Dose	U.M.	Durata	Preparazione	F.F.	Via somm.	Giorni
ONDANSETRON	1	8	mg		Compresa	COMPRESSA	Orale	1-2-3-4-5-8-9-10-11-12
AZACITIDINA	2	25	mg/m2	10 min	Siringa	SIRINGA 5ML; AGO MONOUSO CONO LUER 25G (S.C.)	S.C.	1-2-3-4-5-8-9-10-11-12
AZACITIDINA	3	25	mg/m2	10 min	Siringa	SIRINGA 5ML; AGO MONOUSO CONO LUER 25G (S.C.)	S.C.	1-2-3-4-5-8-9-10-11-12

**LA LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE:
INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA**

A. Curti

LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

definizione

Le leucemie mieloidi o sindromi mieloproliferative sono malattie neoplastiche del sistema emopoietico caratterizzate da un'abnorme produzione di cellule, mature o immature, delle linee mieloidi

Le sindromi mieloproliferative si possono distinguere in acute, subacute e croniche. In particolare, nelle sindromi mieloproliferative acute, la maturazione delle cellule leucemiche è abortiva e la malattia è caratterizzata da un abnorme accumulo di cellule blastiche mieloidi con difettiva produzione di granulociti, monociti, piastrine ed eritrociti.

Quando l'accumulo di blasti è meno notevole e il difetto maturativo è meno marcato la sindrome mieloproliferativa si definisce subacuta (sindromi mielodisplastiche), con l'intrinseca tendenza all'evoluzione nel tempo in una forma acuta.

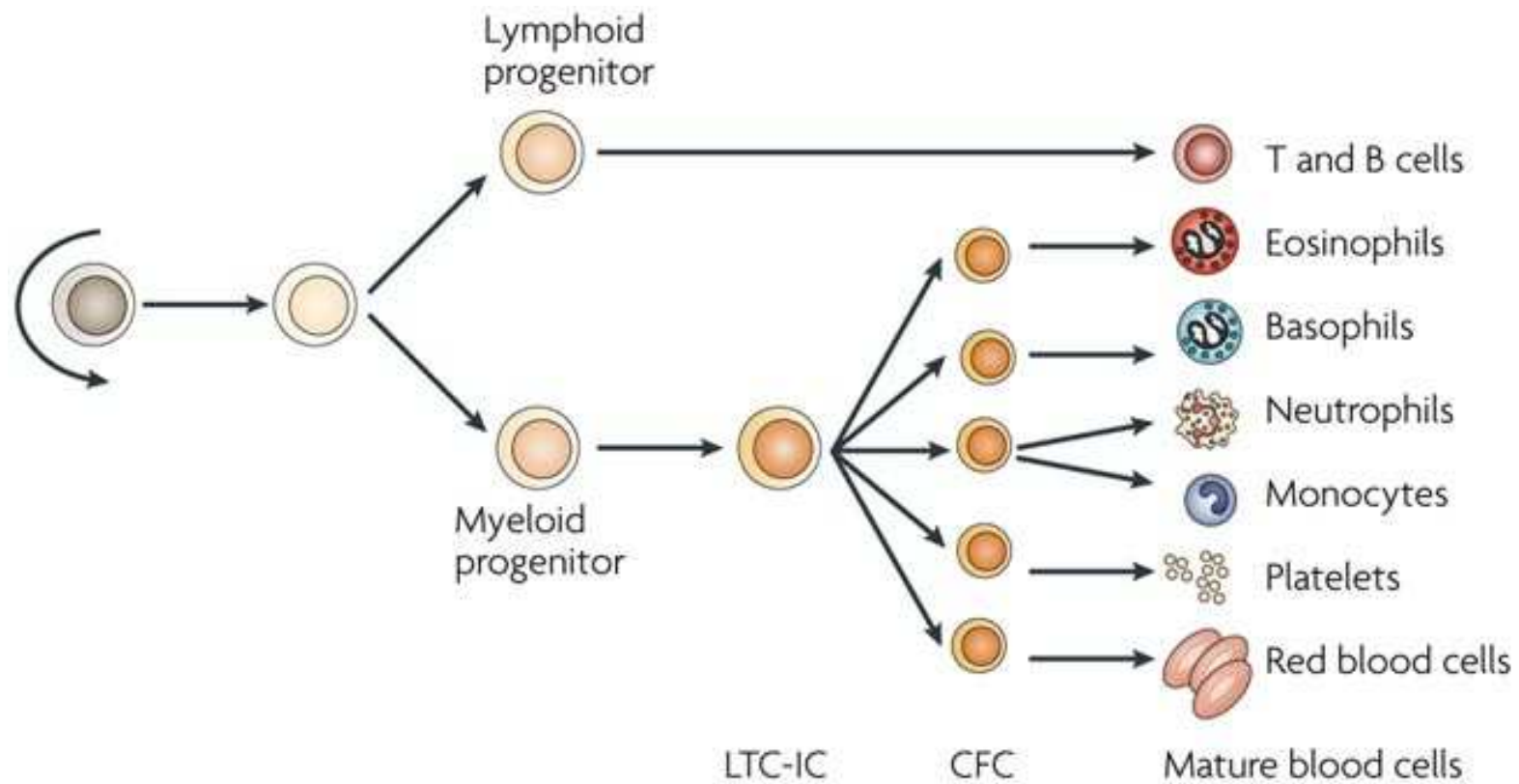
LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

patogenesi

Le leucemie acute mieloidi hanno origine da una cellula staminale, pluripotente o multipotente, già differenziata per la mielopoiesi.

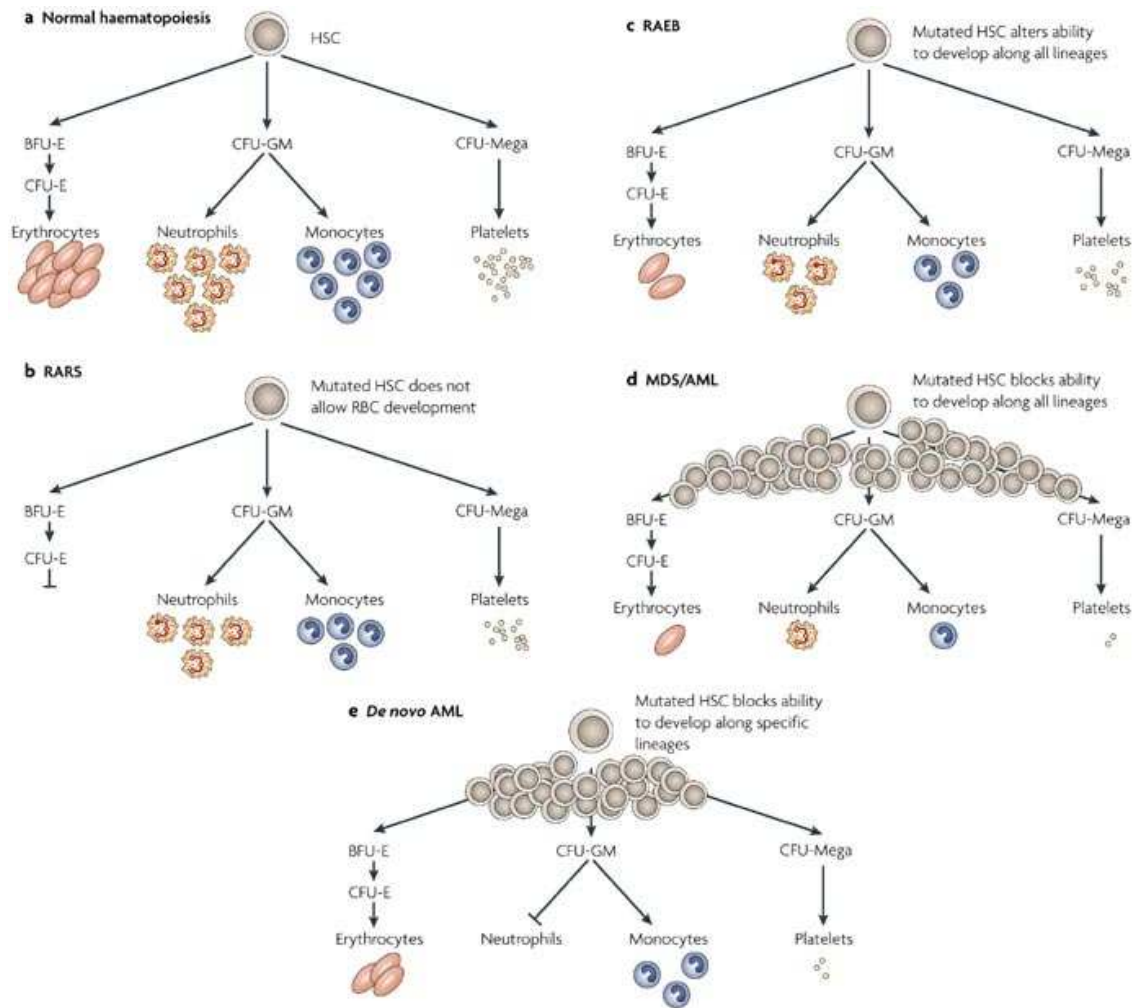
La trasformazione neoplastica altera i meccanismi che regolano la proliferazione e la differenziazione della cellula staminale impedendo la maturazione della sua progenie.

Ne consegue un accumulo, primariamente nel midollo osseo e poi nel sangue periferico e in altri organi e tessuti, di cellule blastiche che proliferano autonomamente. Questi blasti sono incapaci di dare origine a cellule mature (granulociti, piastrine, ecc.), ma mantengono alcune caratteristiche morfologiche, citochimiche e immunofenotipiche proprie della controparte di normali precursori morfologicamente riconoscibili.



Nature Reviews | Cancer

Corey et al. *Nature Reviews Cancer* 7, 118–129 (February 2007) | doi:10.1038/nrc2047



Nature Reviews | Cancer

Corey et al. *Nature Reviews Cancer* 7, 118–129 (February 2007) | doi:10.1038/nrc2047

LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

epidemiologia

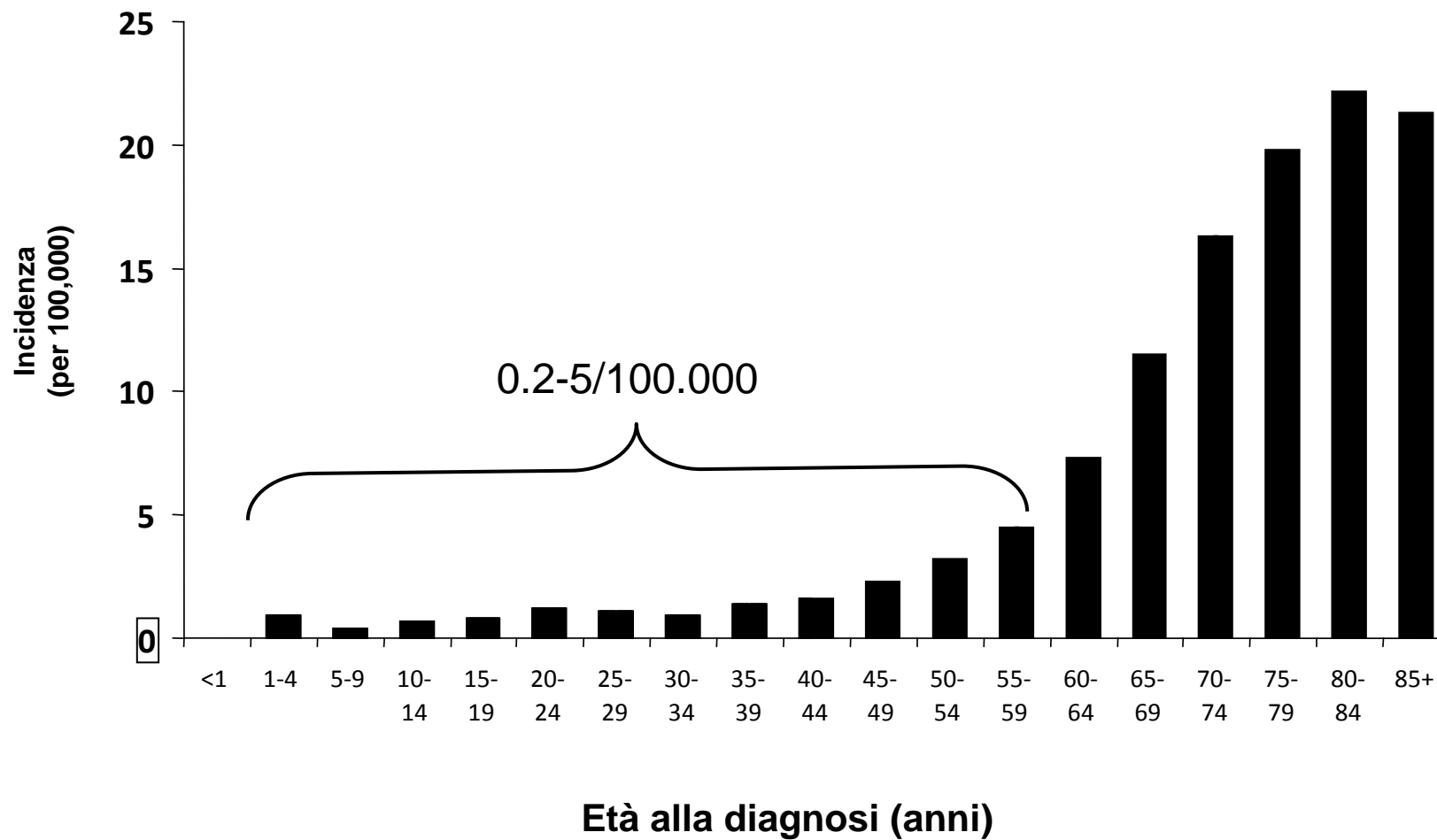
Le LAM insorgono ad ogni età (incidenza 3,5/100 000), ma la loro frequenza aumenta considerevolmente con il passare degli anni (l'età mediana è compresa fra i 60 e 65 anni).

La distribuzione e la frequenza delle LAM in diverse aree geografiche e in diverse popolazioni cambia sostanzialmente, sia per fattori genetici sia per fattori ambientali. L'esposizione ambientale, professionale o iatrogena ad agenti potenzialmente leucemogeni (derivati del petrolio, pesticidi, farmaci citotossici) aumenta significativamente le probabilità di ammalare di LAM.

«primarie» o «de novo», che compaiono acutamente in soggetti per i quali non è dimostrabile un'esposizione significativa ad agenti leucemogeni.

«secondarie ad esposizione nota ad agenti leucemogeni» soprattutto nei soggetti precedentemente trattati con chemioterapia e/o radiazioni per altra neoplasia.

«secondarie a una precedente sindrome mielodisplastica» della quale costituiscono l'evoluzione.



LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

clinica

Il quadro clinico delle LAM dipende da:

- 1) insufficiente e difettiva produzione di cellule ematiche mature: eritrociti (anemia), granulociti neutrofili (infezioni) e piastrine (emorragie);
- 2) infiltrazione di tessuti e di organi non emopoietici da parte delle cellule leucemiche;
- 3) liberazione, in parte dalle stesse cellule leucemiche e in parte dalle cellule del sistema linfatico e monocitomacrofagico, di mediatori chimici (citochine) (sintomi generali come febbre, dolori, calo ponderale, sudorazioni profuse).

LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

laboratorio

La diagnosi di LAM si esegue esaminando il sangue periferico (emocromo con formula leucocitaria) e il midollo osseo.

Esame del midollo osseo mediante ago aspirato, completato con la biopsia ossea, quando l'aspirato è povero o privo di cellule.

La cellularità del midollo è quasi sempre aumentata, con scomparsa del tessuto adiposo. Il parenchima emopoietico è infiltrato in misura superiore al 20%, sino alla pressoché completa sostituzione da parte di cellule blastiche con caratteristiche fenotipiche di tipo mieloide. Il riconoscimento di tali caratteri fenotipici avviene primariamente su base morfologica e può essere perfezionato utilizzando alcune reazioni citochimiche e identificando, tramite anticorpi monoclonali, alcune strutture antigeniche di membrana caratteristiche.

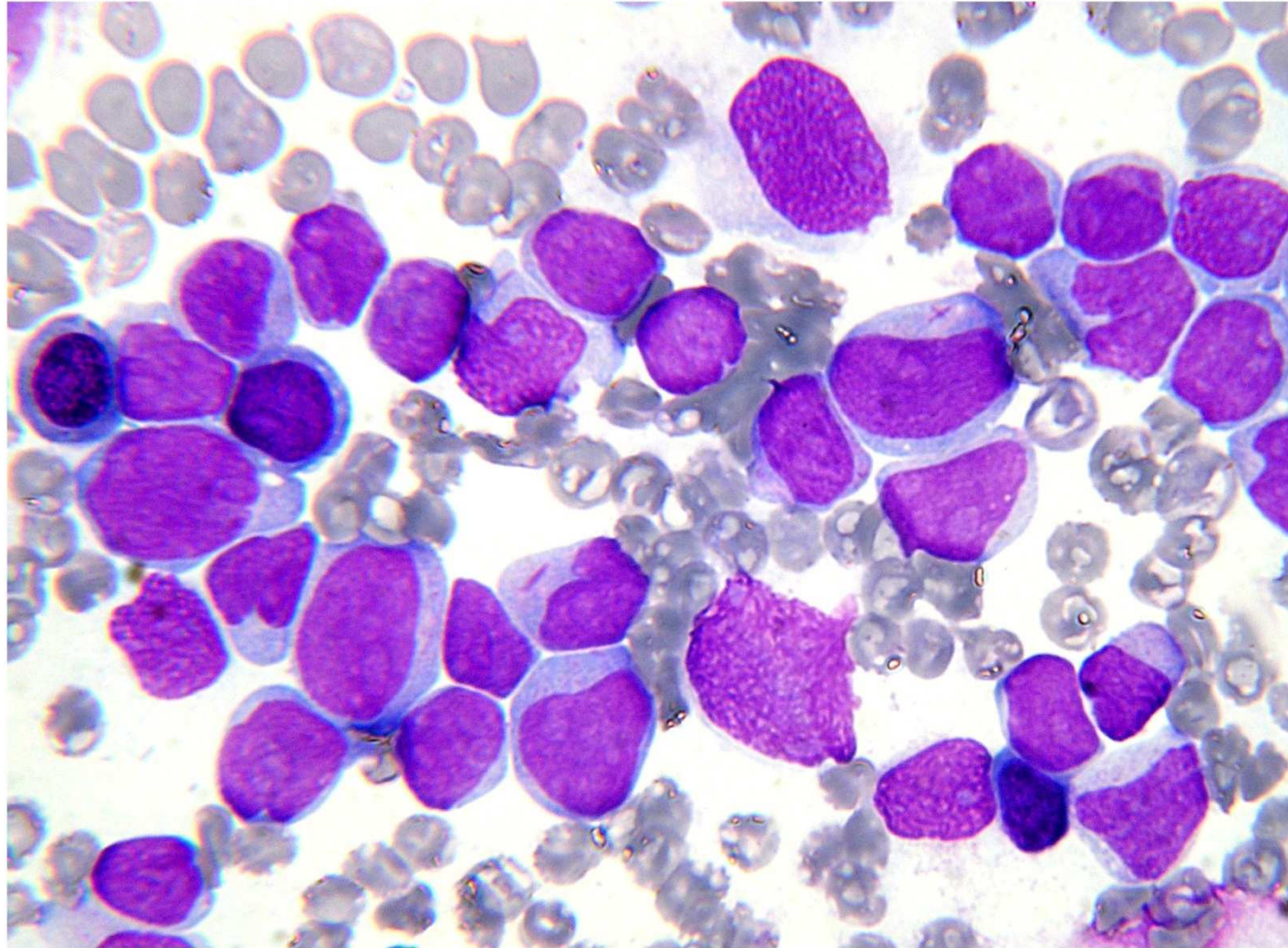


Tabella 2 Classificazione istochimico-morfologica FAB

SIGLA	CATEGORIA	CRITERI MORFOLOGICI
M0 *	INDIFFERENZIATA	MPO <3% ma mostra granulazioni caratteristiche al microscopio elettronico; NAE negativa
M1	MIELOBLASTICA SENZA MATURAZIONE	Blasti >90% nel midollo esclusi eritroblasti; <10% componente monocitaria; <10% granulociti, MPO >3%
M2	MIELOBLASTICA CON MATURAZIONE	Blasti 30<90%; granulociti >10%; monociti <20% (NE), MPO >3%
M3 **	PROMIELOCITICA (APL)	>20% promielociti anomali ipergranulari (corpi di Auer), MPO>3%;
M3V**	PROMIELOCITICA VARIANTE IPOGRANULARE (APL _v)	Nuclei reniformi, granulazioni fini nel citoplasma, poco visibili al MO, ma MPO +++, MPO >3%
M4	MIELOMONOCITICA	Blasti >30%, NE componente granulocitaria 20<80%, componente monocitaria 20<80%, >5x10 ⁹ /l monociti nel sangue periferico o lisozima elevato, MPO >3%
M4 eo	MIELOMONOCITICA CON IPEREOSINOFILIA	Criteri per M4 associati a eosinofili anormali con granuli eosinofili e basofili, MPO >3%
M5	MONOCITICA	>80% NE componente monocitaria; NAE positiva
M5a	MONOCITICA SENZA DIFFERENZIAZIONE (MONOBLASTICA)	>80% NE componente monocitaria; monoblasti >80% della componente monocitaria, NAE positiva
M5b	MONOCITICA CON DIFFERENZIAZIONE	>80% NE componente monocitaria; monoblasti <80% della componente monocitaria NAE positiva
M6	ERITROLEUCEMIA	Cellule eritroidi >50% delle cellule midollari; blasti >30% NE
M7***	MEGACARIOBLASTICA	Blasti >30% NE; megacarioblasti, <i>blebs</i> , (mielofibrosi)

LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

cariotipo

Diversi gruppi prognostici in base
alle anomalie del cariotipo

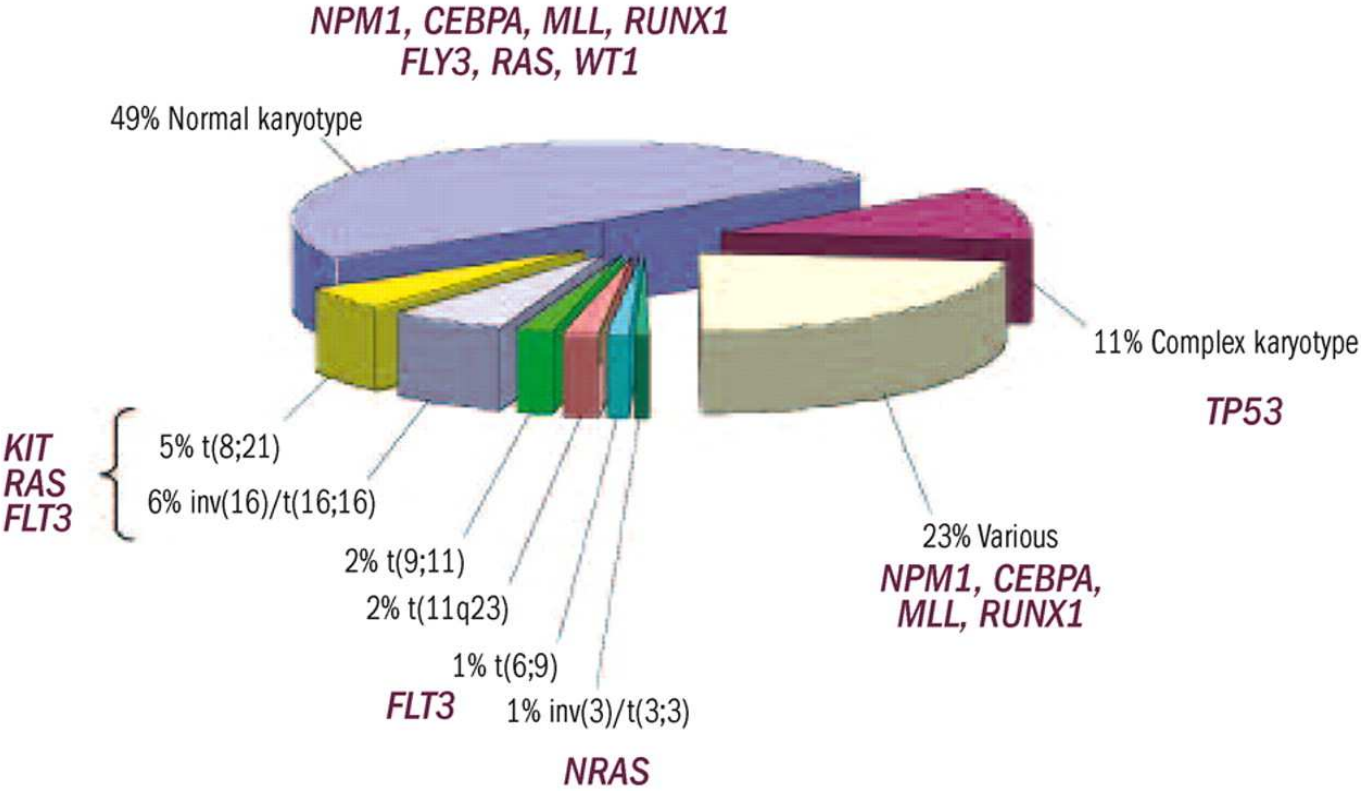
FAVOREVOLE [t(8;21), inv(16), t(15;17)]

INTERMEDIO

SFAVOREVOLE [-5/-5q, -7/-7q, alt 3, +8, alt 11q23,
cariotipo complesso]

LAM con anomalie genetiche ricorrenti	LAM con t(8;21)(q22;q22); (AML1 [CBFA]/ETO)		
	LAM con anomalie eosinofile midollari con	inv(16)(p13q22)	
		t(16;16)(p13;q22) (CBFB/MYH11)	
	LAP = LAM t(15;17)(q22;q12) (PML/RARA) e relative varianti		
	LAM con anomalie 11q23 (MLL)		
LAM con displasia multipla (de novo o secondarie a MDS specie AREB o AREBt)			
LAM, correlate alla terapia	da agenti alchilanti.		
	da inibitori della topoisomerasi II		
LAM di derivazione ambigua	LAM indifferenziata		
	LA bilineare (presenza contemporanea di più cloni trasformati)		
	LA bifenotipica (singola popolazione di cellule leucemiche con simultanea espressione di differenti origine emopoietica)		
LAM non altrimenti caratterizzata	LAM con minima differenziazione (FAB M0)		
	LAM senza maturazione (FAB M1)		
	LAM con maturazione (FAB M2)		
	AMML (FAB M4)		
	FAB M5a and M5b		
	LAM eritrocitaria (FAB M6)	Eritroleucemia (FAB M6a)	
		Leucemia Eritroide Pura (FAB M6b)	
	Leucemia Acuta Megacariocitica (FAB M7)		
	Leucemia Acuta Basofila		
	Panmielosi acuta con mielofibrosi		
	Sarcoma mieloide (granulocitico)		

Figure 1. Major cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia (AML) (excluding acute promyelocytic leukemia) and associated gene mutations



Dohner, K. et al. Haematologica 2008;93:976-982

<i>Tipo</i>	<i>Sottotipo</i>	<i>Cromosoma-Gene</i>		<i>Note</i>
APL	LAM t(15;17)	15-PML	17-RAR α	Ottima risposta all'ATRA
	LAM t(11;17)	11-PLZF	17-RAR α	Ridotta sensibilità all'ATRA
LAM t(8;21)		21 - AML1 (RUNX1, CBFA2)	8 - ETO	Associate con il sarcoma granulocitico. Prognosi migliore rispetto alle restanti forme negative
<i>core-binding factor (CBF) leukemias</i>	LAM inv(16)	cr.16q22 - CBFB	16p13 - MYH11	Prognosi favorevole
	LAM t(16;16)	16q22 - CBFB	16p13 - MYH11	Prognosi favorevole
LAM MLL	LAM 11q23	>50 geni partner descritti	11q23 - MLL	Prognosi sfavorevole. Caratteristiche delle LAM secondarie a terapie antitumorali (epidodofillotossine)
	t(9;11)	9 - AF9	11q23 - MLL	Prognosi favorevole
LAM t(1;22)		1p13 - OTT (RBM15)	1q13 - MAL (MLK1)	Prognosi severa
Altre anomalie cromosomiche	- 7 del(7q)	7q22 -		Rare. Prognosi sfavorevole
	- 5 del(5q)	13 bande da 5q11 a 5q35		
	inv(3)	3 q21 - ?	3 q26 - EVI1	
	t(3;3)			

LAM CON ANOMALIE CROMOSOMICHE

t(15;17)(q22;q11-q12)

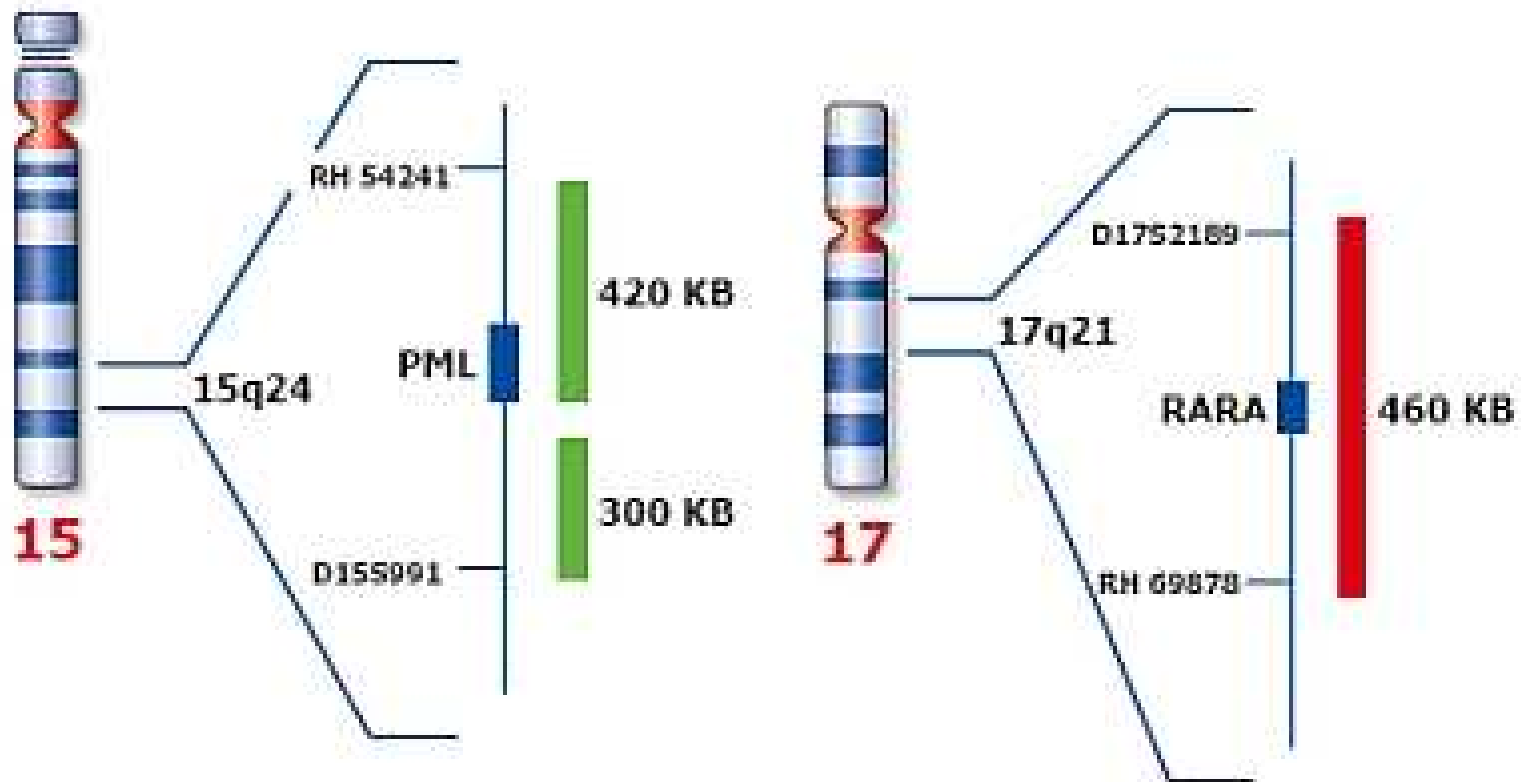
Morfologia: È l'alterazione cromosomica con la più stretta associazione con un particolare citotipo FAB: M3.

Biologia molecolare: Questa traslocazione genera il trascritto chimerico neoplastico PML-RAR α . Il punto di rottura sul cromosoma 17 è stato localizzato all'interno del recettore α (RAR α) per l'acido retinoico ed il punto di rottura sul cromosoma 15 è all'interno di un nuovo gene chiamato PML (promyelocitic). La conseguenza della traslocazione cromosomica è la produzione e la trascrizione di un nuovo gene chimerico con sequenze residue di PML-RAR α . Esistono alcune varianti citomorfologiche e casi che apparentemente non hanno la traslocazione t(15;17).

Prognosi: buona.

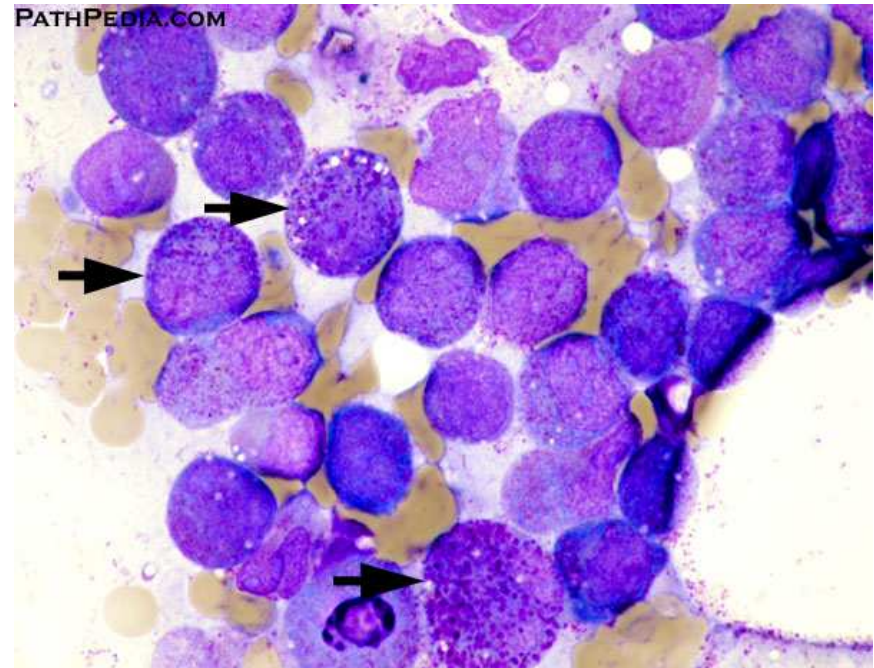
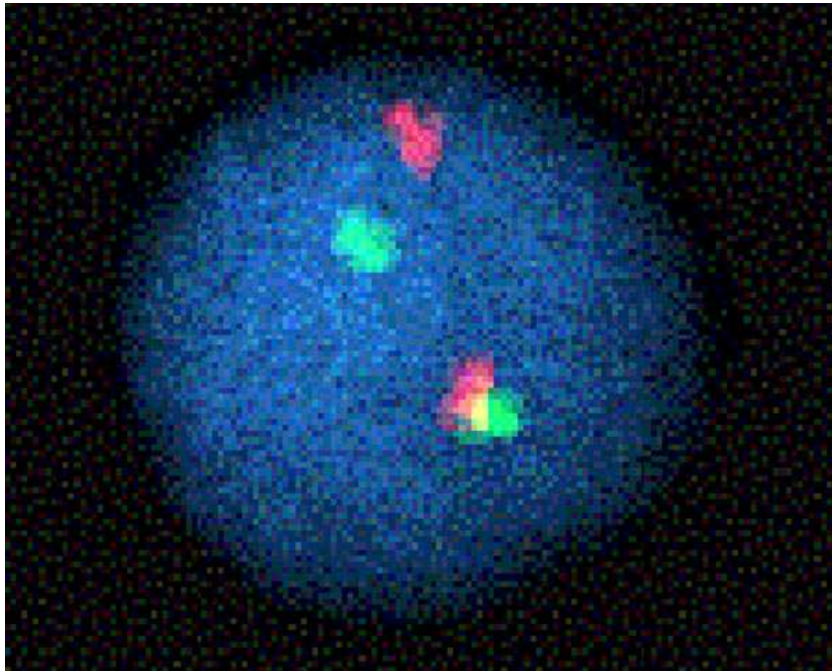
LAM CON ANOMALIE CROMOSOMICHE

t(15;17)(q22;q11-q12)

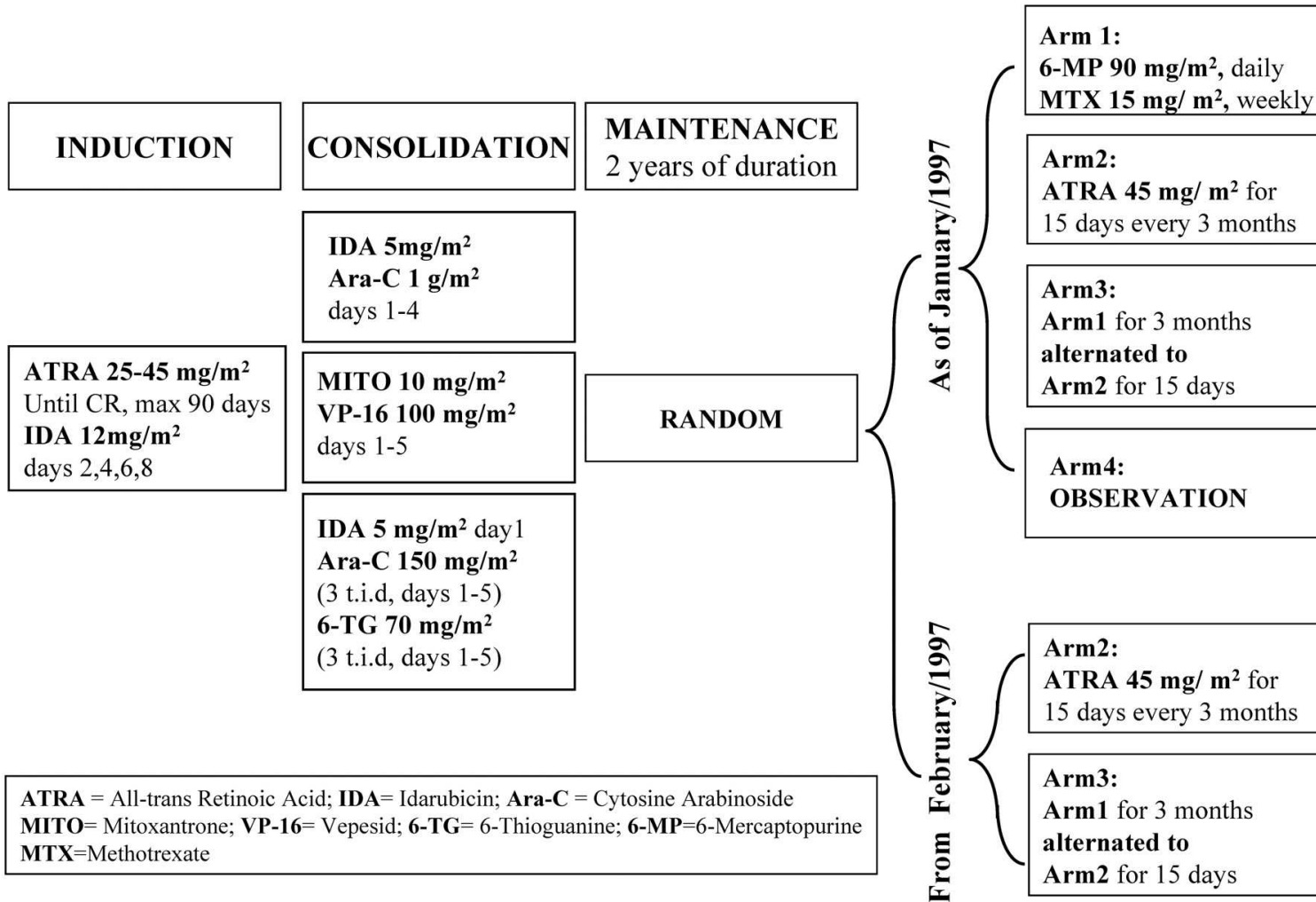


LAM CON ANOMALIE CROMOSOMICHE

t(15;17)(q22;q11-q12)

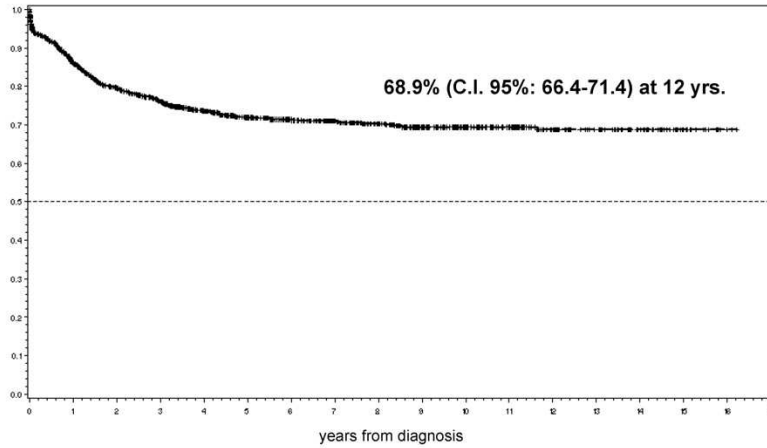


AIDA protocol: treatment schedule.

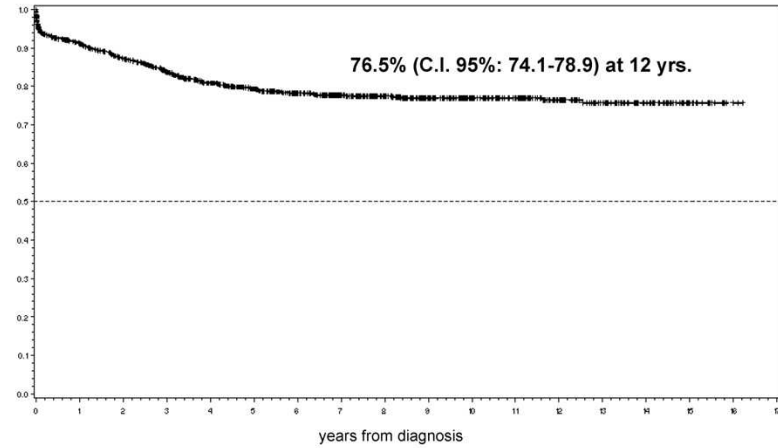


EFS, OS, and DFS.

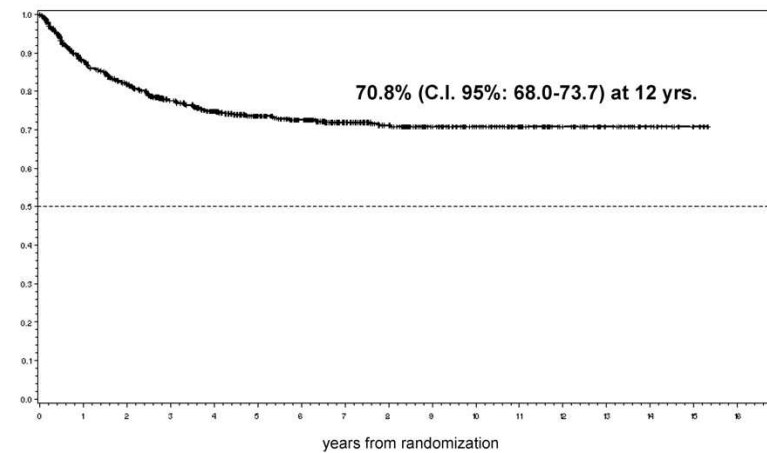
A Event Free Survival



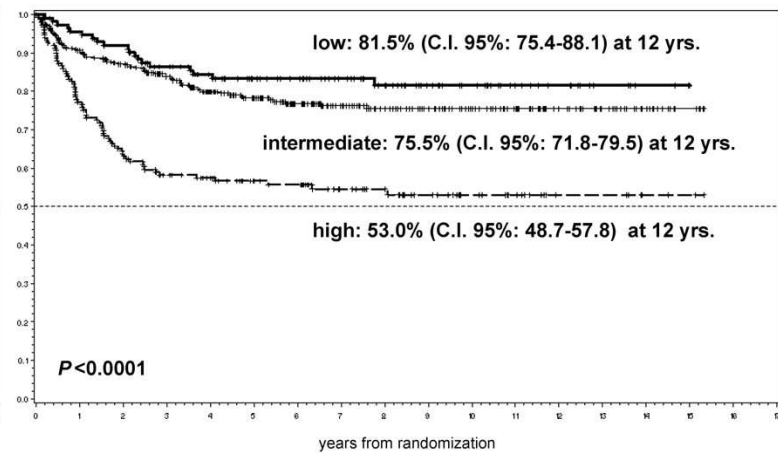
B Overall Survival



C Disease Free Survival



D Disease Free Survival By Risk



LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

prognosi

La prognosi delle LAM dipende da numerosi fattori, la cui valutazione, al momento della diagnosi, è fondamentale per la definizione del rischio malattia.

fattori prognostici clinici: età del paziente (>65 anni), tipo di risposta al ciclo di chemioterapia di induzione, LAM primitiva o secondaria (a precedente chemioterapia o a precedente sindrome mielodisplastica), numero di leucociti alla diagnosi (ed in particolare numero di cellule blastiche presenti nel sangue periferico), assenza/presenza di localizzazioni extramidollari (in particolare epato-splenomegalia)

fattori prognostici biologici: cariotipo, immunofenotipo, assenza/ presenza di riarrangiamenti o mutazioni di geni che codificano per fattori di trascrizione (AML1, CEBPA) e per recettori di tirosin-chinasi (FLT3, KIT), assenza/presenza di mutazioni del gene N-RAS e duplicazione di una parte del gene MLL (Internal Tandem Duplication), assenza/presenza di mutazioni del gene della Nucleofosmina (NPM1).

Definizione di rischio all'esordio

Fattori prognostici clinici

Secondarietà

Leucocitosi / WBC index

Fattori prognostici biologici

Cariotipo

MDR-Pgp

Flt3-ITD

WT-1

NPM

.....

Stratificare al meglio i pazienti

**Cercare di trovare una REALE
correlazione tra i nuovi
fattori di rischio e la prognosi**

LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

terapia

Terapia di induzione: I farmaci principali sono la Citosina Arabinoside, che può essere usata a dosi standard (200 mg/m²/die in perfusione continua) o a dosi medio-alte (1-2 g/m² ogni 12-24 ore, per un totale di 6-12 dosi) e le Antracicline e similari (Daunomicina, Adriamicina, Idarubicina, Mitoxantrone).

Lo schema classico di riferimento è definito 3/7 e costituito da una antraciclina (somministrata per tre giorni) e Citosina Arabinoside in perfusione continua per 7 giorni.

Terapia di consolidamento o intensificazione: una volta ottenuta la remissione completa, lo schema utilizzato nell'induzione, a volte variato con la Citosina Arabinoside ad alte dosi e con l'aggiunta o la sostituzione, di volta in volta, degli altri farmaci, viene ripetuto 1 o 2 volte per consolidare la remissione.

LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

opzioni post-RC e prognosi

- a) *nessuna terapia*: la durata media della remissione varia da 6 a 12 mesi; il 10-20% dei casi sopravvive più di 5 anni e può guarire;
- b) *continuazione della polichemioterapia* (mantenimento, o intensificazione, o reinduzione): la durata media della remissione varia da 8 a 24 mesi; il 10-30% dei casi sopravvive più di 5 anni e può guarire;
- c) *trapianto di cellule staminali autologhe* : la durata media della remissione è superiore a 24 mesi; il 30-50% dei casi sopravvive più di 5 anni e può guarire;
- d) *trapianto di cellule staminali allogeniche* : il 10-30% dei casi muore a causa del trapianto; la durata media della remissione è superiore a 24 mesi; e il 30-60% dei casi restanti sopravvive più di 5 anni e può guarire.

LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

Algoritmo terapeutico

- TERAPIA DI INDUZIONE (antracicline + AraC)
- TERAPIA DI CONSOLIDAMENTO (AraC ad alte dosi +/- antracicline)
- TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO:

Basso rischio/no donor



Autologo

Alto rischio/donor



Allogeneico

Caso clinico – 2

A. Curti

**Paziente con diagnosi di Leucemia Acuta
Mieloide (LAM) M3 rischio intermedio**

Caso clinico - 2

M.N nato il 07/11/1979

ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA

Nessuna patologia di rilievo in passato. In Italia da 4 aa. Lavori pesanti.
A gennaio 2006 si reca in PS per dolore il regione pettorale dx; tp con Voltaren.
Aprile 2006: recidiva del dolore, tp con Voltaren e Liometacen

ANAMNESI PATOLOGICA RECENTE

29 Maggio 2006: si reca al PS per gengivorragia da diversi gg, peggiorata nelle ultime ore in seguito ad un intervento di detartrasi.

Emogramma: GB 1.300 (N 17%, L 78%, formula della macchina) Hb: 10.4 PLT 16.000

CPK: 203 aPTT: 1.23 PT%: 68 INR: 1.24 D-dimero: 0.80

CPK: 203 aPTT: 1.23 PT%: 68 INR: 1.24 D-dimero: 0.80

Ricovero c/o Medicina d'Urgenza: 2 aferesi PLT

30 Maggio 2005: visita c/o nostri ambulatori. Gengivorragia ancora importante

Emogramma: GB 1.700 (N 4%, L 93%, MC 2%, CB 1%) Hb: 8.7 PLT 29.000

BM : LAM M3

K: 46,XY in 3 metafasi / 46,XY,t(15;17) (q22;q12) in 6 metafasi

Biol Mol: RIARRANGIATO

IF :compatibile con LAM M3

DIAGNOSI DI LAM M3 RISCHIO INTERMEDIO

Caso clinico - 2

30 Maggio 2006 - 3 Luglio 2006: Ricovero in Reparto I Sezione

Durante il ricovero esegue induzione con ATRA 80 mg (per due giorni) e Idarubicina 22 mg (per quattro giorni)

Complicanze: infezione polmonare a probabile eziologia batterica; sepsi al giorno 17

3 Luglio 2006: Cariotipo 46,XY in25 metafasi / 46,XY,t(15;17) (q22;q12) in2 metafasi; BCR1 riarrangiato / FLT 3 D835 MUT

3 Luglio 2006: Aspirato midollare non evidente eccesso di CB

26 Luglio 2006 - 11 Agosto 2006: Ricovero in Reparto II Sezione

Durante il ricovero esegue I consolidamento con ATRA 80 mg (gg 1 --> 15) e Idarubicina 10mg (gg 1--> 4).

Nessuna complicanza

31 Agosto 2006: Visita c/o il nostro ambulatorio dove esegue:

Aspirato midollare: Sangue midollare ipocellulato con PMN, linfociti, precursori della granulopoiesi e dell'eritropoiesi

Cariotipo: normale

Biologia molecolare: non riarrangiato

14/09/06 - 05/10/06: Ricovero c/o I sezione dove esegue:

Il consolidamento con ATRA 80 mg per 15 gg Mitoxantrone 18 mg per 5 giorni

All'ingresso: Hb 13.2 WBC 5000 (N 59%) Plts 289.000

Per cefalea persistente (anche a domicilio) sono state eseguite:

- Rachicentesi esplorativa: negativa
- 21/09/06 ANGIOTC cerebrale: negativa

Terapia ben tollerata; non episodi infettivi durante il ricovero

Caso clinico - 2

Visita c/o nostri ambulatori in data 10/10/06:

BM: cellularità ridotta, MKC presenti, EP presente con note di megaloblastosi, GP discretamente rappresentata con evidente eccesso del pool proliferante nel cui contesto si osserva un lieve anche se non significativo eccesso di cellule blastiche
Biologia Molecolare: non riarrangiato --> RC

24/10/2006-03/11/2006: ricovero in reparto per eseguire III consolidamento
esegue ATRA + IDA 22 mg

In terapia di mantenimento con ATRA 45 mg/mq ogni 15 gg x 3 mesi dal 05/12/2006 al 26/02/2010 (3 anni e 3 mesi)

22/03/2011: visita ambulatoriale di controllo
esegue Biol mol su S.P: PML/RAR alfa + riarrangiato
Emocromo: nella norma

BM: 12/4/11: sangue midollare

K: normale

biol. mol SM: PML/RARalfa riarrangiato

--> **relapse molecolare**

Quale scelta terapeutica?

- Chemioterapia convenzionale
 - Se risposta molecolare, TMO autologo
 - Se non risposta molecolare, TMO allogenico
- ATRA pulsato (+ opzione trapiantologica)
- ATRA + Triossido d'arsenico

Triossido d'arsenico: effetti collaterali

- Sindrome da differenziazione
- Alterazioni ECG (allungamento del tratto QTc)
- Elevazione degli indici di citonecrosi e colestasi epatica

Triossido d'arsenico per APL in fase di relapse: studi clinici

Table 1 Studies with ATO in relapse of APL after ATRA and chemotherapy

<i>Author^{ref.}</i>	<i>Patients n</i>	<i>Age (years) range (median)</i>	<i>ATO daily dose</i>	<i>Induction with ATO (days)</i>	<i>Post-induction therapy</i>	<i>Stem cell transplantation n</i>
Shen ²⁴	15	14–53	10mg	28–54	1 course ATO	
Soignet ^{20,44}	52	9–75	0.15 mg/kg	maximum 60	maximum 5 courses ATO	auto. 3, allo. 14
Niu ⁴⁵	47	7–55 (35)	10mg	42 ^a	ATO ± chemotherapy or chemotherapy alone	
Shen ⁴⁶	20	6–55	0.08 mg/kg	28 ^a	daunorubicin	
Kwong ⁴⁷	8	22–45	10mg	28–51	idarubicin	
Leoni ⁴⁸	7	21–71 (55)	10mg	28–40	high-dose Ara-C, mitoxantron	auto. 2, allo. 2
Ohnishi ⁴⁹	14	23–65	0.15 mg/kg	maximum 60	1 course ATO, various chemotherapy ± ATRA	allo. 2
Lazo ⁵⁰	12	26–72 (44)	0.15 mg/kg	maximum 60	up to 4 courses ATO ± various therapy	allo. 1
Raffoux ⁵¹	20	NR	0.15 mg/kg	maximum 56 ^b	1 to 2 courses ATO ± ATRA	auto. 1, allo. 7
Carmosino ⁵²	11	5–53	0.15 mg/kg	maximum 60	1 course ATO, ± ATRA+idarubicin	auto. 2, allo. 2
Shigeno ⁵³	34	17–82 (47)	0.15 mg/kg	maximum 60	1 course ATO ± chemotherapy+ATRA ± ATO	auto. 1, allo. 9
Thomas ⁵⁴	25	21–80 (53)	0.15 mg/kg	maximum 60	1 course ATO, ± various therapy ± ATO; MT	auto. 9, allo. 3
Aribi ⁵⁵	8	18–68	0.15 mg/kg	maximum 60	5 courses ATO+ATRA+GO; MT	allo. 1
Alimoghaddam ⁵⁶	31	10–79 (27)	0.15 mg/kg	maximum 60	1 course ATO, since the year 2006: 4 courses ATO	
Total	304	5–82 years		up to 60	ATO consolidation ± variable chemotherapy ± ATRA	n = 59

Triossido d'arsenico per APL in fase di relapse: studi clinici/ risultati

Table 2 Results with ATO in relapsed APL

<i>Author^{ref.}</i>	<i>Patients n</i>	<i>CR n (%)</i>	<i>Doc. mCR n (%)</i>	<i>Resistance n (%)</i>	<i>ED n (%)</i>	<i>Days to CR median (range)</i>	<i>Estimated survival (%)</i>
Shen ²⁴	15	14 (93)	1/10 (10) ^a	1 (7)	0	38 (28–54)	> 80 after 17 months
Soignet ²⁰	12	11 (92)	8/11 (73) ^b	0	1 (8)	47 (24–83)	
Niu ⁴⁵	47	40 (85)	1/15 (7) ^a	3 (6)	4 (8.5)	31	50 after 24 months
Soignet ⁴⁴	40	34 (85)	25/29 (86) ^b	6 (15)	0	59 (28–85)	66 after 18 months
Shen ⁴⁶	20	16 (80)	0/6 ^a	2 (10)	2 (10)		62 after 24 months
Kwong ⁴⁷	8	8 (100)	0/8 ^a	0	0	45	
Leoni ⁴⁸	7	6 (86)	NR	0	1 (14)	20–40	> 80 after 24 months
Ohrishi ⁴⁹	14	11 (79)	6/10 (60) ^a	2 (14)	1 (7)	43 (27–60)	
Lazo ⁵⁰	12	12 (100)	7/10 (70) ^a	0	0	52 (27–75)	
Raffoux ⁵¹	20	16 (80)	3/16 (19) ^a	2 (10)	2 (10)	42 (14–86)	59 after 24 months
Carmosino ⁵²	11	8 (73)	8/11 (73) ^b	0	3 (27)	37.5 (28–50)	
Shigeno ⁵³	34	31 (91)	18/25 (72) ^b	2 (6)	1 (3)	46 (26–60)	56 after 24 months
Thomas ⁵⁴	25	21 (84)	8/21 (38) ^a	2 (8)	2 (8)	49	77 after 24 months
Aribi ⁵⁵	8	8 (100)	8/8 (100) ^b	0	0	39 (21–56)	75% after 36 months
Alimoghaddam ⁵⁶	31	27 (77)	NR	3 (10)	4 (13)	30	81% after 24 months
Total	304	263 (86)	93/180 (52)	23 (7)	21 (7)	30–59 (range of study medians)	50–81% after 24 months

Indicazione

TRISENOX è indicato per l'induzione della remissione e come terapia di consolidamento in pazienti adulti affetti da leucemia promielocitica acuta (LPA) recidivata o refrattaria, caratterizzata dalla presenza della traslocazione t(15;17) e/o del gene PML (leucemia promielocitica)/RAR (recettore dell'acido alfa retinoico).

Il trattamento precedente deve aver incluso chemioterapia e terapia retinoide.

Quale scelta terapeutica?

Il paziente è stato avviato a terapia con Trisenox al dosaggio convenzionale, associato a ATRA. Ha eseguito 2 cicli con buona tolleranza in regime di DH, ottenendo una RC molecolare.

Che fare, ora?

Quale scelta terapeutica?

- TMO autologo
- TMO allogenico
- ATRA + Triossido d'arsenico (ulteriori cicli)
- Osservazione + ATRA di mantenimento

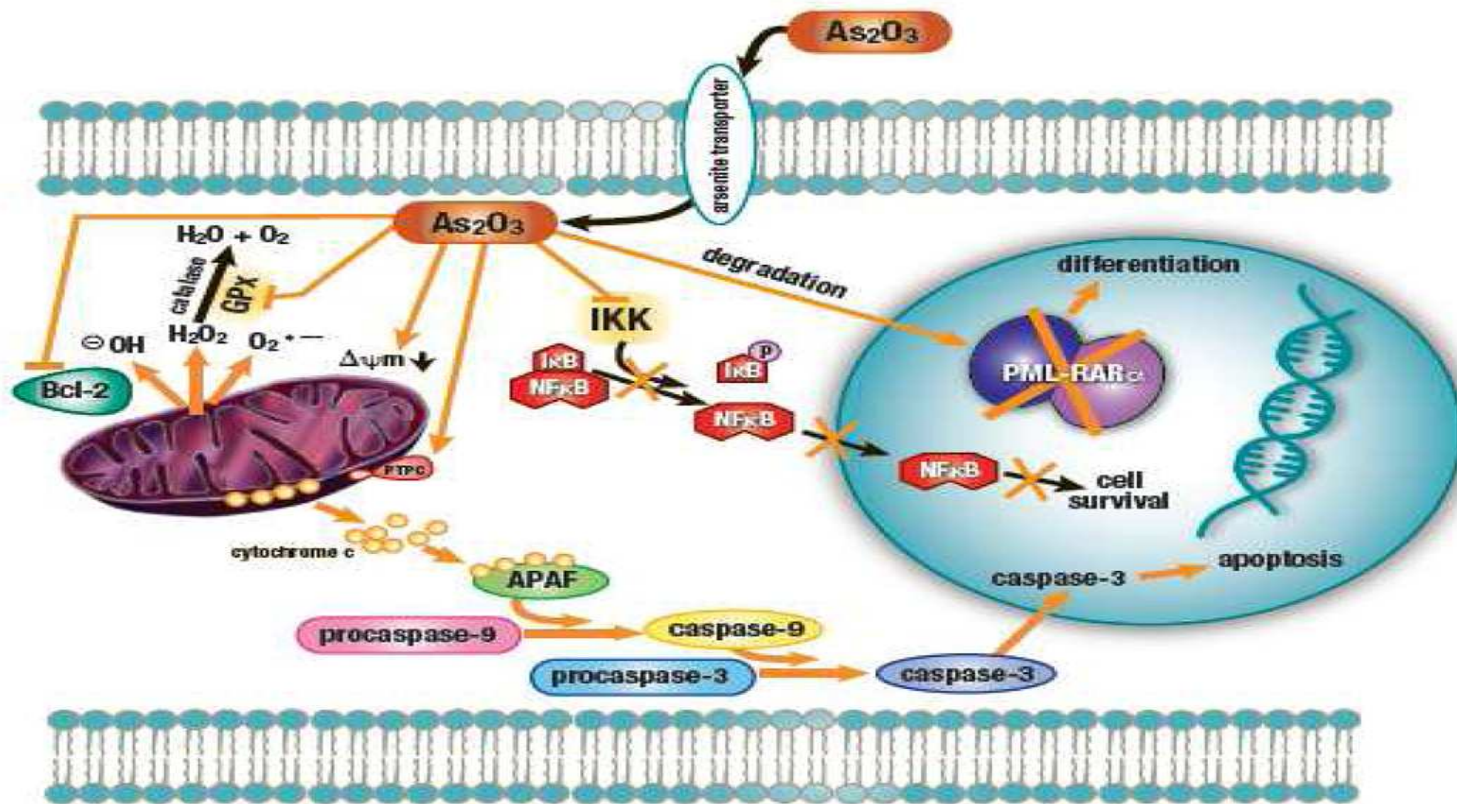
Caso clinico - 2 – Arsenico Triossido
A.M. Guarguaglini

**Allestimento della terapia e
azioni correlate**

Arsenico triossido

Meccanismo d'azione

Impedisce la riproduzione di DNA necessaria per la crescita delle cellule leucemiche



Arsenico triossido

Indicazione terapeutica

SCHEDA TECNICA:

L'arsenico triossido è indicato per l'induzione della remissione e come terapia di consolidamento in pazienti affetti da:

✓ Leucemia promielocitica acuta (LPA) recidivata o refrattaria, rara forma di leucemia causata da una "traslocazione" genetica (scambio di geni tra due cromosomi)

Arsenico triossido

Caratteristiche chimico-farmaceutiche

Arsenico triossido (TRISENOX® 10 mg)

- Soluzione limpida incolore
- Somministrazione e.v.
- Stabilità chimico-fisica: 24 h a 15 - 30 °C e per 48 h a T. 2 -8 °C

Modalità di somministrazione

Posologia e modo di somministrazione:

-Dose iniziale di 0,15 mg/Kg , via endovenosa, per la durata di due ore, prolungata ad un massimo di 4 ore se si osservano reazioni vasomotorie

Deve essere somministrato 5 giorni la settimana, seguita da un intervallo di 2 giorni e ripetuta per 5 settimane

Deve essere somministrato tutti i giorni, fino alla remissione del midollo osseo. Se la remissione del midollo osseo non si verifica entro il 50° giorno, la somministrazione deve essere interrotta

Reazioni avverse più comuni: neutropenia, trombocitopenia, iperglicemia, parestesia, dispnea, prolungamento del tratto QT e blocco atrioventricolare completo.

Costo del trattamento

- 426 € / fiala
- 0,15 mg/Kg

Per pz peso medio: 80 Kg
➤ 12 mg/dì

2 f/dì per 5 giorni / 10 fiale = 50 fiale =

1 solo paziente nel 2011 trattato per 27 giorni

La stabilità delle terapie di 2 giorni.

Quindi:

per 5 giorni 8 fl/die per 5 settimane = 40 fiale = 17.040 €

Recupero di 10 fiale per 5 gg con Risparmio/terapia di 4260 €

Caso clinico – 2

C. Lavinia

**La somministrazione e il percorso
assistenziale del paziente sottoposto a
terapia con arsenico triossido**

Effetti collaterali molto comuni:

- **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**
- iperglicemia, ipokaliemia, ipomagnesiemia
- **Patologie del sistema nervoso**
- Parestesie ,Senso di sbandamento
- **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**
- Sindrome di differenziazione, Dispnea
- **Patologie gastrointestinali**
- Diarrea ,Vomito ,Nausea,Dolore addominale
- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**
- Prurito ,Eruzioni cutanee
- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**
- Febbre ,Dolore,Fatica ,Edema

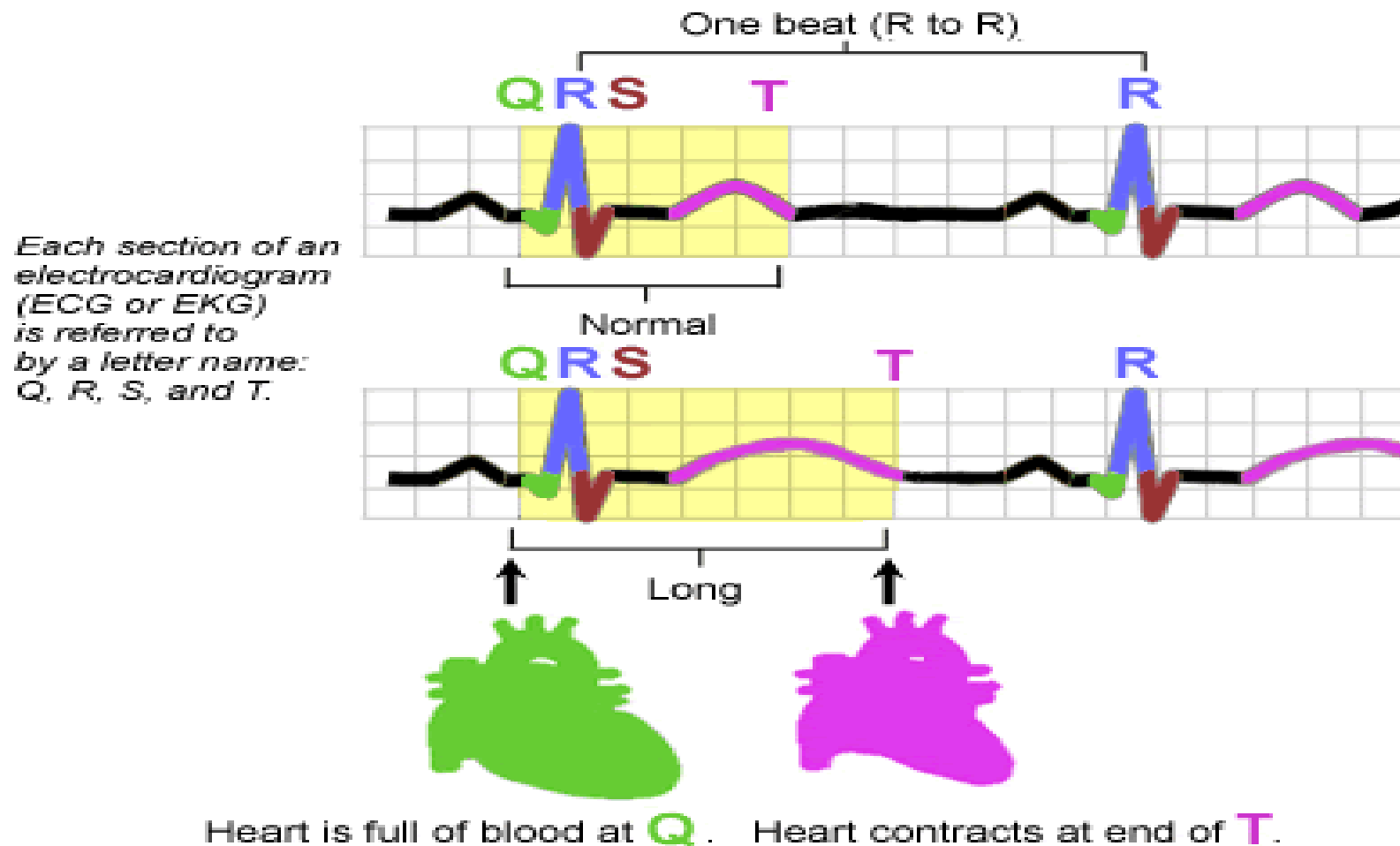
Triossido d'arsenico: effetti collaterali

- Sindrome da differenziazione
- Alterazioni ECG (allungamento del tratto QTc)
- Elevazione degli indici di citonecrosi e colestasi epatica

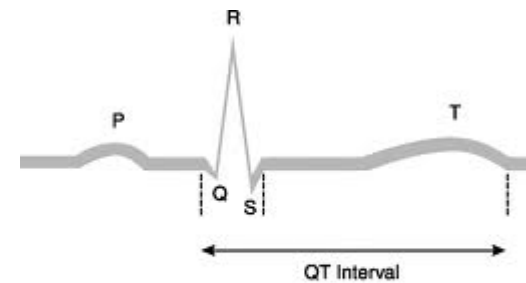
- Anomalie dell'ECG (allungamento QT)

- Febbre ingiustificata
- Dispnea
- Aumento ponderale
- Versamento pleurico o pericardico
- Trattamento:
- Somm.ne steroidi a dosaggi elevati

- Allungamento elettrocardiografico del QT

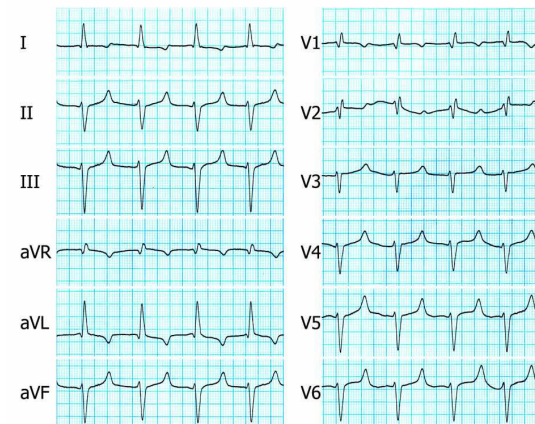


- Il prolungamento del QT puo' portare ad AV
- tipo TORSIONE DI PUNTA



Rate-correction formula (Bazett's):

$$QTc \text{ (msec)} = \frac{QT \text{ (msec)}}{\sqrt{RR \text{ (sec)}}}$$



Interrompere farmaci che allungano il QT

- • Alcuni tipi di antiaritmici (farmaci usati per correggere battiti cardiaci irregolari, ad es. chinidina, amiodarone, solatolo, dofetilide)
- • Antipsicotici (ad es. tioridazina)
- • Antidepressivi (ad es. amitriptilina)
- • Alcuni tipi di antibiotici (ad es. eritromicina e sparfloxacina)
- • Alcuni antistaminici (ad es. terfenadina e astemizolo)
- • Qualsiasi medicinale che provochi una diminuzione del magnesio o del potassio nel sangue (ad es. amfotericinaB)
- Diuretici potassio disperdenti
- • Cisapride (un medicinale usato per certi problemi di stomaco)

- Contracezione maschile e femminile
- Durante il trattamento con TRISENOX, gli uomini e le donne in età fertile devono usare efficaci metodi contraccettivi.
- Gravidanza
- Il triossido di arsenico si è dimostrato embriotossico e teratogeno negli studi su animali. Non sono stati effettuati studi sulle donne in stato di gravidanza che assumono TRISENOX. Se la paziente rimane incinta mentre assume questo prodotto, è necessario informarla del possibile rischio per il feto.
- Allattamento al seno
- L'arsenico viene escreto nel latte umano. Per il rischio di potenziali reazioni avverse gravi da TRISENOX nei bambini in corso di allattamento, l'allattamento deve essere sospeso prima e durante l'intero periodo di somministrazione.

- VIA DI SOMMINISTRAZIONE DEL TRISENOX:
- ENDOVENOSA



SCHEMI CHEMIOTERAPICI

TRISENOX_28 (2010)

Durata 28		N. cicli 1		Sede/i Leucemia Acuta Mieloblastica					
Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni
ARSENICO TRIOSSIDO	2	0,15	mg/Kg	2 h	9,00	NaCl 0.9% 250 ml	PERF.x SACCA cytoluer S/PRESA D'ARIA	EV	1-2-3-4-5-6-7- 8-9-10-11-12- 13-14-15-16-1 7-18-19-20-21 -22-23-24-25- 26-27-28

Note Terapia di salvataggio nella LAM-M3 (promielocitica)

LA LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA :
INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA

A. Curti

LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

introduzione

Definizione: La LAL trae origine dalla trasformazione neoplastica di un precursore della linfocitopoiesi, B (2/3 dei casi) o T (1/3 dei casi) o da una cellula staminale pluripotente. La trasformazione neoplastica genera una progenie di blasti linfoidei leucemici (linfoblasti) che sostituiscono la normale emopoiesi midollare, circolano nel sangue periferico ed infiltrano organi e tessuti (linfonodi, milza, fegato, sistema nervoso centrale, testicoli, ed ossa).

Epidemiologia: la LAL è più frequente nei bambini e rappresenta, in assoluto, la malattia tumorale più frequente dell'età pediatrica. È invece più rara nell'adulto.

Eziologia: Sebbene fattori ambientali quali radiazioni ionizzanti e sostanze chimiche o virus possano avere un'azione leucemogena, l'eziologia rimane sconosciuta nella gran parte dei casi di LAL.

LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

diagnosi

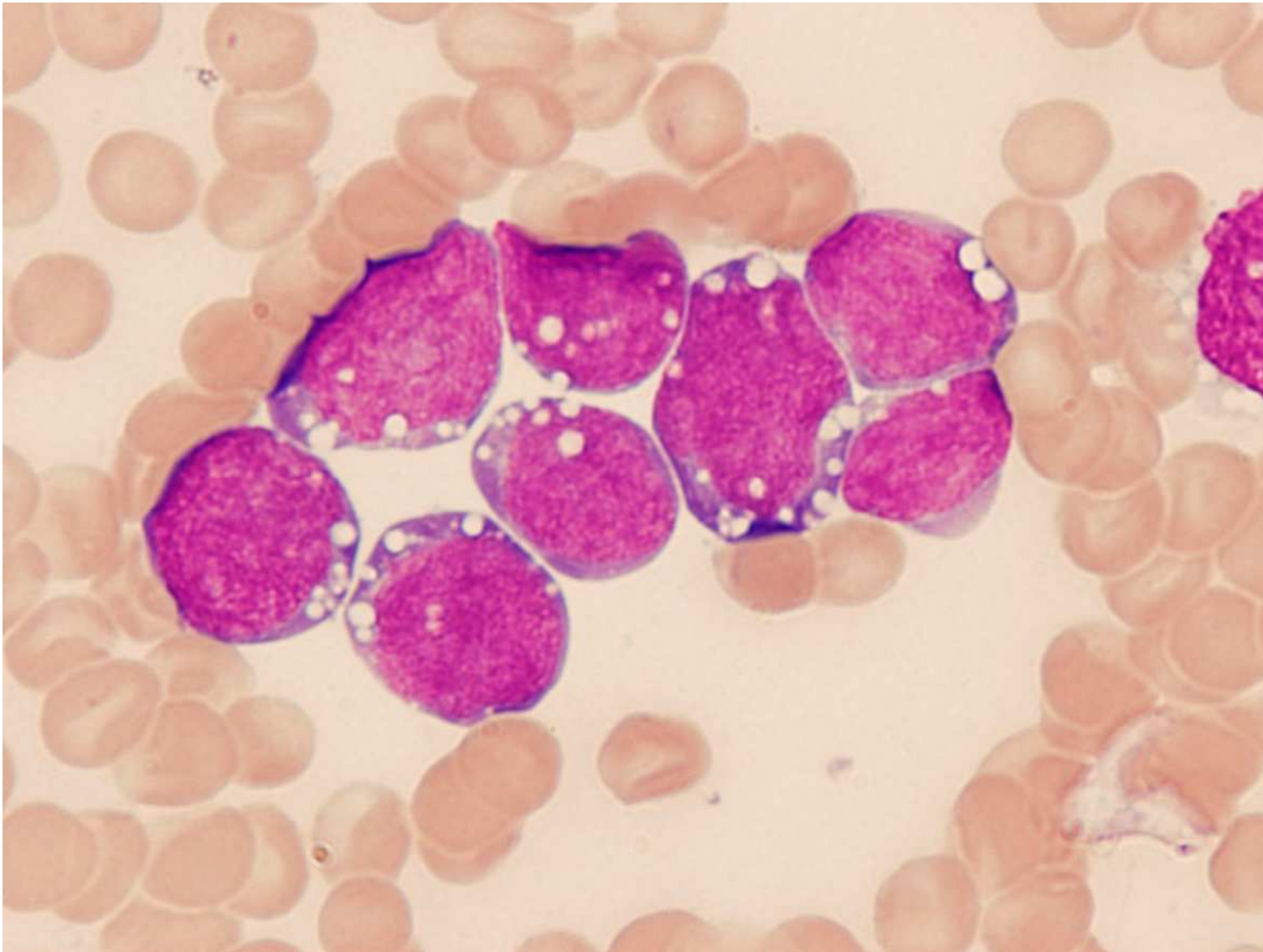
Diagnosi morfologica: L1 (piccoli blasti omogenei), che è prevalente nel bambino; L2 (blasti eterogenei per dimensioni e caratteristiche cellulari), che è prevalente nell'adulto; L3 (grandi blasti a citoplasma basofilo ed ipervacuolato).

Diagnosi immunofenotipica: riconoscimento delle caratteristiche antigeniche di membrana o cellulari della popolazione leucemica mediante l'impiego di anticorpi monoclonali. In circa i due terzi dei casi, le cellule leucemiche esprimono marcatori cellulari associati alla linea B, mentre assai meno frequente è il riscontro di LAL a fenotipo T.

Diagnosi citogenetico-molecolare: $t(4;11)(q21;q23)$, $t(1;19)(q23;p13)$ e $t(9;22)(q34;q11)$, con prognosi sfavorevole. Lo studio del riarrangiamento dei geni delle immunoglobuline e dei recettori T-cellulari (T-cell receptors, TcRs) può essere impiegato utilmente per l'identificazione dell'espansione clonale dei precursori della linfocitopoiesi, rispettivamente della linea B e T e per l'identificazione di un marcatore per la malattia minima residua

LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

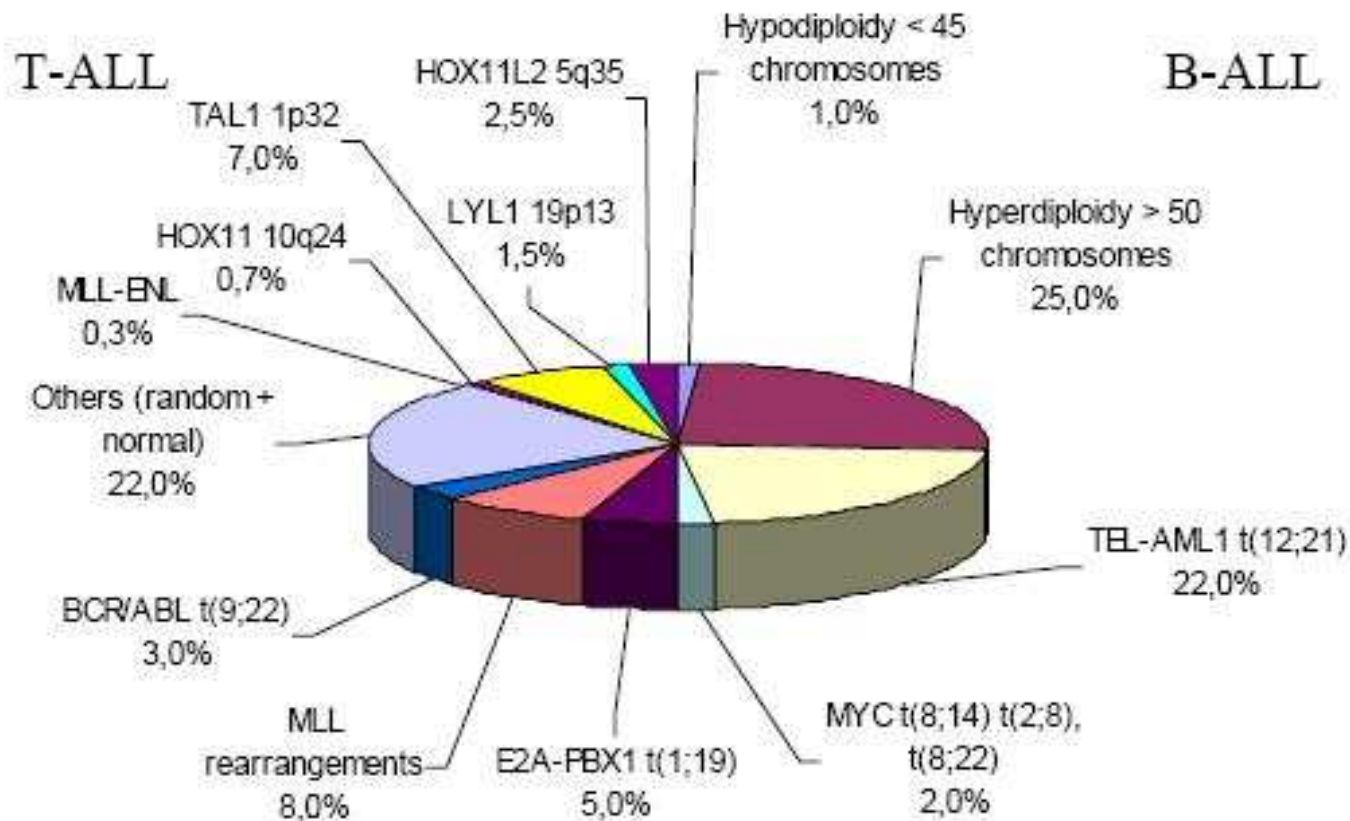
laboratorio



LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

patogenesi molecolare

Nella maggior parte dei casi di LAL ($\geq 60\%$), è oggi possibile identificare alterazioni genetiche che sono all'origine della trasformazione leucemica



da: Pui C-H et al., *N Engl J Med* 2004;350:1535-48

LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

clinica

1. Insufficienza midollare: anemia, piastrinopenia, neutropenia con predisposizione alle infezioni)
2. infiltrazione e colonizzazione di organi linfoidi e non linfoidi: spleno-epatomegalia e linfadenomegalie spesso simmetriche, superficiali e profonde. L'aumento di volume dei linfonodi mediastinici, con conseguente possibile sindrome mediastinica, e dei linfonodi addominali è più frequente nelle LAL a fenotipo T. Le cellule leucemiche possono, inoltre, infiltrare sedi di difficile accesso per i farmaci antiproliferativi, quali il sistema nervoso centrale (SNC) o i testicoli (cosiddetti «organi santuario»). L'interessamento testicolare può manifestarsi con tumefazione del testicolo, più o meno dolorosa.
3. liberazione di linfocine e mediatori dell'infiammazione, da parte delle cellule leucemiche («sindrome da eccesso di linfocine»), con febbre o febbre, dolori ossei, muscolari ed articolari, sudorazioni profuse. Questa sintomatologia è relativamente più frequente nel bambino, nel quale ricorda la clinica della malattia reumatica (sindrome pseudoreumatica).

LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

fattori a prognosi sfavorevole

iperleucocitosi (superiore a 30.000/mm³ per le forme B, e superiore a 100.000/mm³ per le forme T)

la presenza del cromosoma di Philadelphia o di alterazioni cromosomiche come la t(4;11)(q21;q23) e la t(1;19)(q23;p13)

una lenta/mancata risposta alla terapia steroidea di pretrattamento

una lenta/mancata risposta alla terapia di induzione

LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

terapia

La terapia delle LAL si distingue in tre fasi:

1) *induzione della remissione*, attraverso alcuni farmaci fondamentali quali i corticosteroidi, la vincristina, le antracicline e asparaginasi;

2) *profilassi delle localizzazioni leucemiche al SNC* con farmaci antiblastici per via intratecale e, più raramente, con radioterapia sul cranio;

3) *intensificazione e mantenimento della remissione*, con chemioterapia antiblastica comprendente gli stessi farmaci impiegati in induzione e numerosi altri, fra i quali il methotrexate, la ciclofosfamide, la citosina arabinoside e la 6-mercaptopurina.

I programmi di terapia variano poi di intensità e durata in funzione del rischio e nei casi a peggior prognosi (iperleucocitosi, alterazioni cromosomiche, ecc.) comprendono anche il trapianto di midollo allogenico.

LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

terapia: casi particolari

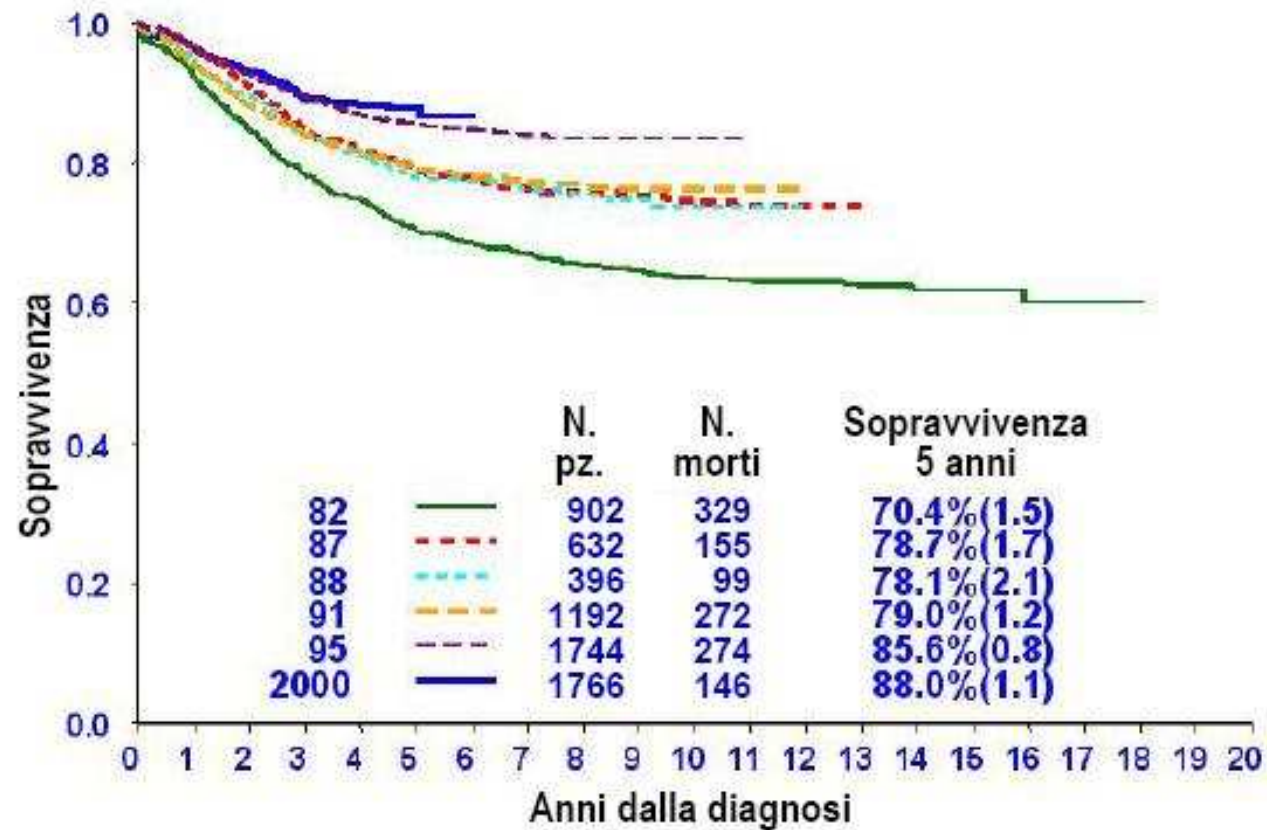
LAL L3 (tipo Burkitt): chemioterapia intensificata comprendenti il methotrexate, e la citosina arabinoside impiegati ad alte dosi (BFM, hyper-CVD) e l'anticorpo monoclonale anti-CD20.

LAL Ph+, inibitori delle tirosin-chinasi, tra i quali imatinib mesylate. È verosimile che questi farmaci, anche in associazione con le terapie convenzionali, consentiranno in un prossimo futuro di migliorare la prognosi dei pazienti con LAL.

Results of large trials in adult ALL

Study	Year	N	Median age (range)	SCT	CR rate	Early death	Survival
CALGB 9111, USA (Larson <i>et al</i> , 1998)	1998	198	35(16–83)	Ph ⁺	85%	8%	40% (3 years)
LALA 87, France (Thiebaut <i>et al</i> , 2000)	2000	572	33(15–60)	PO	76%	9%	27% (10 years)
NILG 08/96, Italy (Bassan <i>et al</i> , 2001)	2001	121	35(15–74)	PR	84%	8%	48% (5 years)
GMALL 05/93, Germany (Gokbuget <i>et al</i> , 2001)	2001	1163	35(15–65)	PR	83%	n.r.	35% (5 years)
JALSG-ALL93, Japan (Takeuchi <i>et al</i> , 2002)	2002	263	31(15–59)	PO	78%	6%	30% (6 years)
UCLA, USA (Linker <i>et al</i> , 2002)	2002	84	27(16–59)	PR	93%	1%	47% (5 years)
Sweden (Hallbook <i>et al</i> , 2002)	2002	153	42(16–82)	PR	75%	n.r.	28% (5 years)
GIMEMA 0288, Italy (Annino <i>et al</i> , 2002)	2002	767	28(12–60)	–	82%	11%	27% (9 years)
MD Anderson, USA (Kantarjian <i>et al</i> , 2004)	2004	288	40(15–92)	Ph ⁺	92%	5%	38% (5 years)
EORTC ALL-3, Europe (Labar <i>et al</i> , 2004)	2004	340	33(14–79)	PO	74%	n.r.	36%* (6 years)
LALA 94, France (Thomas <i>et al</i> , 2004a)	2004	922	33(15–55)	PR	84%	5%	36% (5 years)
GOELAL02, France (Hunault <i>et al</i> , 2004)	2004	198	33(15–59)	HR	86%	2%	41% (6 years)
MRC XII/ECOG E 2993, UK-USA (Rowe <i>et al</i> , 2005)	2005	1521	31(15–64)	PO	91%	4.8%	38% (5 years)
GIMEMA 0496, Italy (Mancini <i>et al</i> , 2001)	2005	450	16–60	n.r.	80%	n.r.	33% (5 years)
Pethema ALL-93, Spain (Ribera <i>et al</i> , 2005)	2005	222	27(15–50)	HR	82%	6%	34% (5 years)
PALG 4-2002, Poland (Holowiecki <i>et al</i> , 2008)	2008	131	26(17–60)	PO	90%	n.r.	43% (3 years)
Total of all studies (using weighted mean)		7393			84%	7%	35%

Sopravvivenza LAL pediatrica



ALL: incidence and biological differences

	Children	Adults
Peak incidence	5 years	50 years
% of Leukemias	80–85%	15%
Chromosomes		
Ph ⁺	3%	30%
MLL	1–2%	7%
TEL/AML1	20%	2%
Hyperdiploid	25%	5%
T-cell	10–15%	20–25%
Mature B	1–2%	3–5%

ALL DELL' ADULTO

- ALL: differente *outcome* nell'adulto e nel bambino
 - EFS a 5 anni nel bambino: 70-80%
 - EFS a 5 anni nell'adulto: 30-40%
- Numerosi studi prospettici dimostrano miglioramento dell'*outcome* negli adolescenti e nei giovani adulti (15-21 anni) trattati con protocolli terapeutici '*pediatric – like*'
 - EFS a 5 anni nel giovane adulto trattato con protocolli terapeutici '*pediatric – like*': 60-70%
- Recenti studi si sono posti l'obiettivo di valutare la tollerabilità e l'efficacia di un protocollo '*pediatric – like*' su pazienti adulti affetti da ALL, prima nei giovani adulti e quindi senza limitazione d'età

Older child/young ALL outcomes

Country	Nat'l Trial	Age in Years	# Pts	CR (%)	5-Yr EFS (%)
US:	CCG (P)	16–21	196	96	64*
	CALGB (A)		103	93	38*
France:	FRALLE 93 (P)	15–20	77	94	67
	LALA94 (A)		100	83	41
Holland:	DCOG (P)	15–18	47	98	69
	HVON (A)		44	91	34
UK:	ALL97 (P)	15–17	61	98	65
	UKALLXII (A)		67	94	49
Italy:	AIEOP (P)	14–18	150	94	80**
	Gimema (A)		95	89	71**

APPROCCIO PEDIATRICO NEL PAZIENTE ADULTO

- Studio prospettico fase II GRAALL-2003
- 225 pz arruolati LAL Ph-
- Età mediana 31 (15-60 anni)
- Confronto con coorte storica: 712 pz trattati nel protocollo LALA94

	CRR (%)	RES (%)	ID (%)	2-yr EFS (%)	OS (%)
GRAALL2003	93	0.5	6	56	66
LALA94	88	8	5	41	54
	P=0.02	P<0.001		P=0.0002	P=0.02

	LAL 0904	PETHEMA	GRAAL	AIEOP
PDN	5000 mg/mq	5150 mg/mq	5580 mg/mq	2020 mg/mq
VCR	23,8 mg/mq	19,5 mg/mq	44 mg/mq	12 mg/mq
L-ASP	12.500 UI	320.000 UI	144.000 UI	120.000 UI
VP-16	900 mg/mq	600 mg/mq	225 mg/mq	-
MTX	2175 mg/mq	11.000 mg/mq	11.675 mg/mq	9500 mg/mq
DAUNO	550 mg/mq	240 mg/mq	300 mg/mq	120 mg/mq
ARA-C	16.000 mg/mq	4000 mg/mq	24000 mg/mq	2400 mg/mq
6-MP	45.400 mg/mq	36.800 mg/mq	45.000 g/mq	28.580 mg/mq
EDX	3600 mg/mq	2200 mg/mq	5500 mg/mq	3000 mg/mq
6-THIOGUANINA	-	-	-	1680 mg/mq
ADM	-	-	-	120 mg/mq

Caso clinico – 3

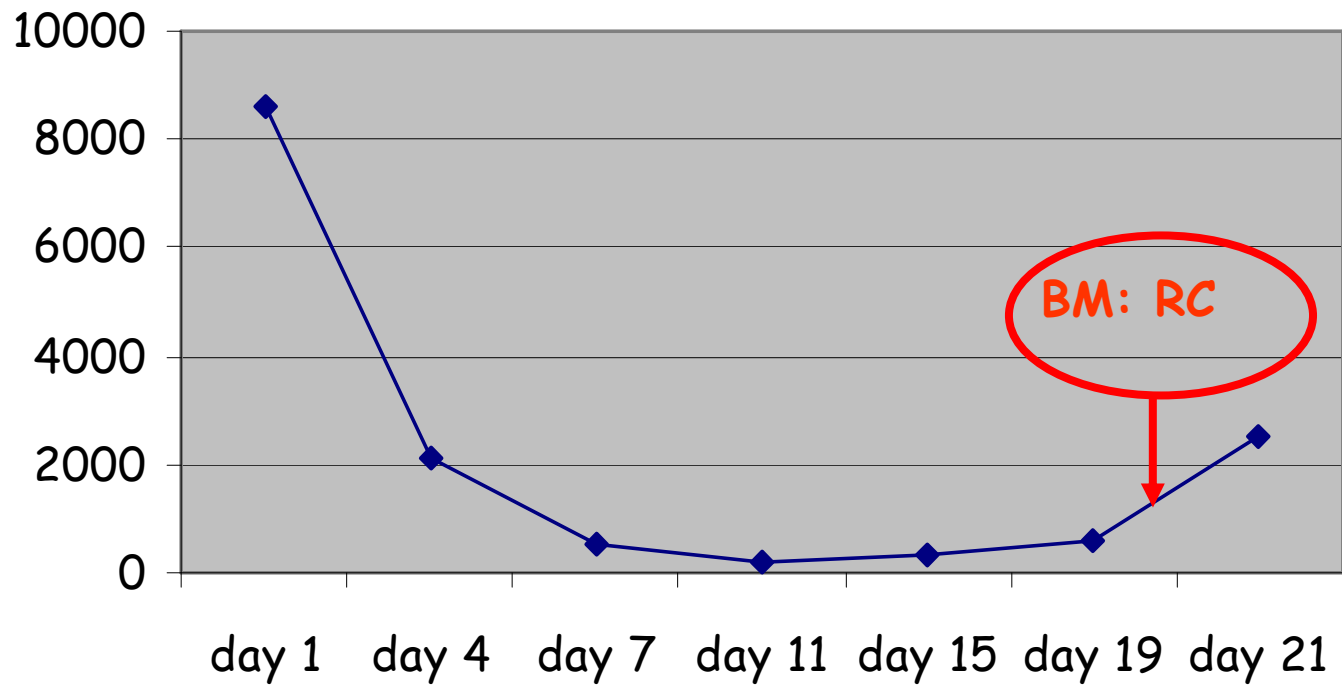
A. Curti

**Paziente con diagnosi di Leucemia Linfoblastica
acuta (T - ALL)**

Case Report

- L.S., 35 years
- December 2002: T-ALL diagnosis (WBC 285000/mm³, BC 95%, Hb 6.8 g/dl, Plt 60000/mm³)
- Induction therapy (VCR+ADR+L-ASP)→CR
- Consolidation therapy (IDA+ARA-C 2 cycles) followed by maintenance therapy (MTX+6-MP)
- December 2005: Relapse (WBC 22500/mm³, BC 90%, Hb 14 g/dl, PLT 166000/mm³)
- Savage therapy: HyperCVad (5 cycles)→CR
- Maintenance therapy: 6-MP
- May 2007: II Relapse (WBC 8600/mm³, Hb 8.7 g/dl, PLT 46000/mm³)
- Savage therapy: Nelarabine (1500 mg/sqm days 1, 3, 5)

Nelarabine 1.5 g/sqm/day (day 1-3-5)



- After a CR was obtained, a second cycle of Nelarabine was performed.
- On the third day of therapy, the patient reported severe paresthesias at his legs, rapidly extended to the anterior abdominal wall and to the gluteus skin. A significant defect in maintaining equilibrium and a reduced ability in walking appeared. Alterations of urinary and bowel functions were also reported.
- Based on the clinical suspicion of a massive spinal cord pressure, a lumbo-sacral MRI was performed, which showed, at the level of the fifth dorsal vertebra, an alteration of the intra-marrow signal



This radiologic image was consistent with transverse acute myelitis. A lumbar puncture ruled out an infective etiology, as well as a CNS Leukemic involvement.

The patient maintained a CR for 8 months, but any improvement of the described neurological complications was reached.

Neurological toxicity of Nelarabine has been widely reported, and has to be considered in the management of the drug.

Papayannidis C. et al, Am.J.Hematol, 2010

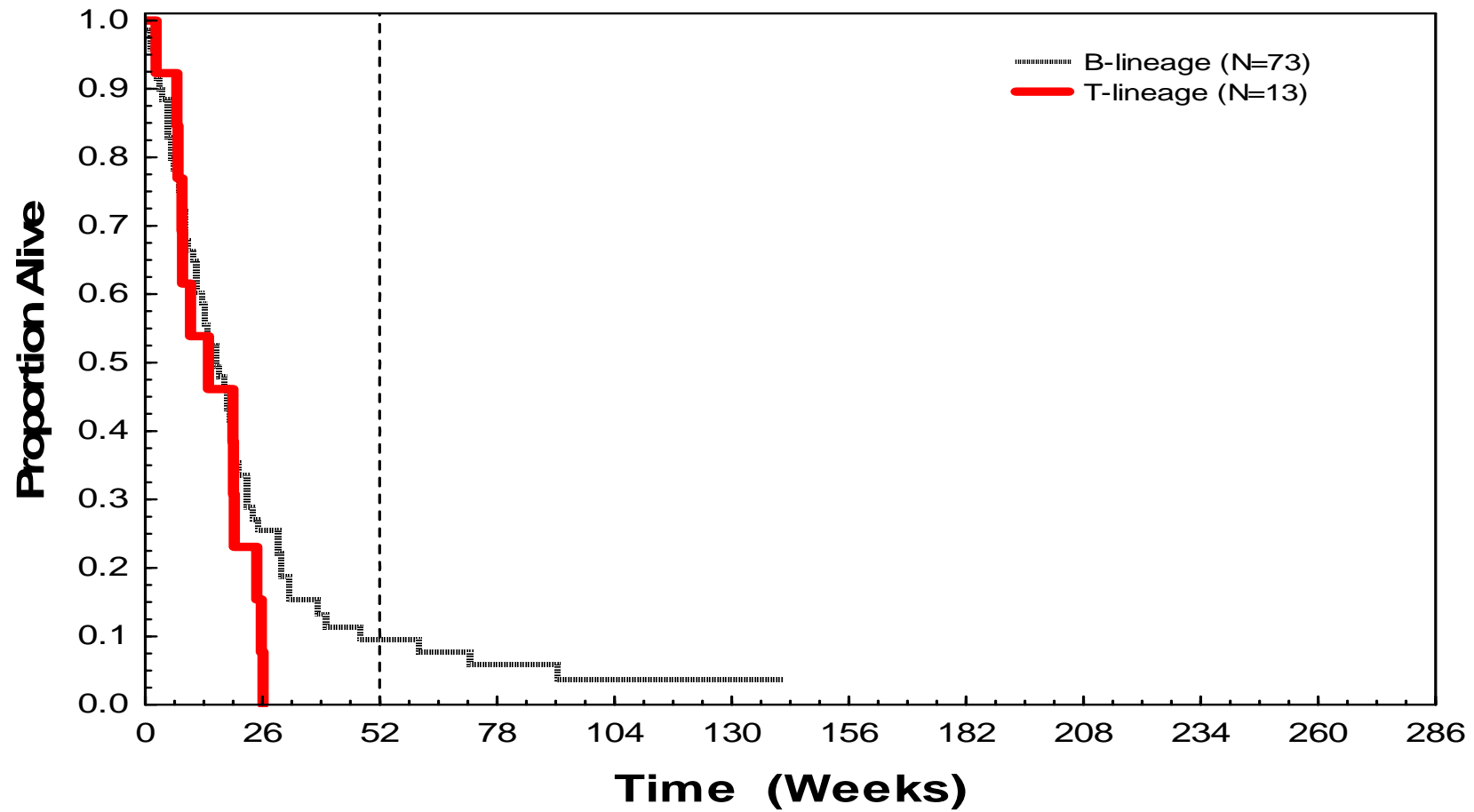
Current Frontline Treatment

- Prompt treatment vital
- Risk-adapted, very complex chemotherapy
 - 3 phases: Remission/Induction: at least corticosteroid, vincristine, asparaginase, anthracycline
 - Prophylactic treatment for tumor lysis syndrome
 - Consolidation: high-dose cytarabine or methotrexate
 - Maintenance: puri-nethol, thioguanin
 - Radiotherapy
 - Intrathecal chemotherapy
 - Allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients
- CR rates > 90% in children and > 75% in adults
- But: recurrence rates 20% in children and > 50% in adults
- T-ALL and T-LBL have higher risk for recurrence

Treatment for Recurrent/Refractory Disease

- Clofarabine approved single agent chemotherapy for children.
- However, in most cases intensive polychemotherapy
- Stem cell transplantation if CR is achieved
- Need for more effective treatment options particularly in relapsed/refractory setting
 - Patients in ≥ 2 relapse are desperate
 - Hopeful to get into remission to undergo a stem cell transplant
 - Paediatricians will never give up

Historic Data: Outcome After Second Relapse with Previously Available Therapy (COG)



Sather, et al. COG (unpublished)

Introducing Atriance[®] (nelarabine)

- Investigational drug for third-line therapy of T-ALL and T-LBL following failure of at least two prior chemotherapy regimens
- Received EMEA orphan drug status in June 2005
- FDA approval (as Arranon[®]) in October 2005
- EMEA approval (as Atriance[®]) August 2007

Dati clinici

Due studi di Fase II

- **Adulti : studio CALGB 19801**

D. J. De Angelo et al, "Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group study 19801[BLOOD June 2007 (109):12]

- **Bambini: studio COG P9673**

S.L. Berg et al., "Phase II study of Nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group" [JCO May 2005 (23:15)]

CALGB 19801 Studio nell'adulto

Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801

Daniel J. DeAngelo,¹ Daohai Yu,² Jeffrey L. Johnson,² Steven E. Coutre,³ Richard M. Stone,¹ Alison T. Stopeck,⁴ Jon P. Gockerman,⁵ Beverly S. Mitchell,⁶ Frederick R. Appelbaum,⁷ and Richard A. Larson⁸

¹Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ²Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Statistical Center, Duke University Medical Center, Durham, NC; ³Stanford University School of Medicine, Stanford, CA; ⁴Arizona Cancer Center, Tucson, AZ; ⁵Duke University Medical Center, Durham, NC; ⁶University of North Carolina, Chapel Hill, NC; ⁷Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA; and ⁸University of Chicago, Chicago, IL

BLOOD, 15 JUNE 2007 • VOLUME 109, NUMBER 12

CALGB 19801 Studio nell'adulto

- Studio multicentrico in aperto di Fase II
- **Obiettivo:**
 - valutazione dell'efficacia e della sicurezza di nelarabina come agente singolo in soggetti adulti con T-ALL/LBL refrattario o ricaduto

D. J. De Angelo et al, BLOOD June 2007 (109):12

CALGB 19801 Studio nell'adulto

- N. 39 pazienti trattati con almeno 1 dose
- Età Mediana: 34 anni (range 16-65 anni)
- Dose: **1,500 mg/m² giorni 1, 3, e 5 ogni 21 giorni**
- Stratificazione in base a:
 - 1 terapia d'induzione precedente
 - ≥ 2 terapie d'induzione

CALGB 19801 Dati Demografici

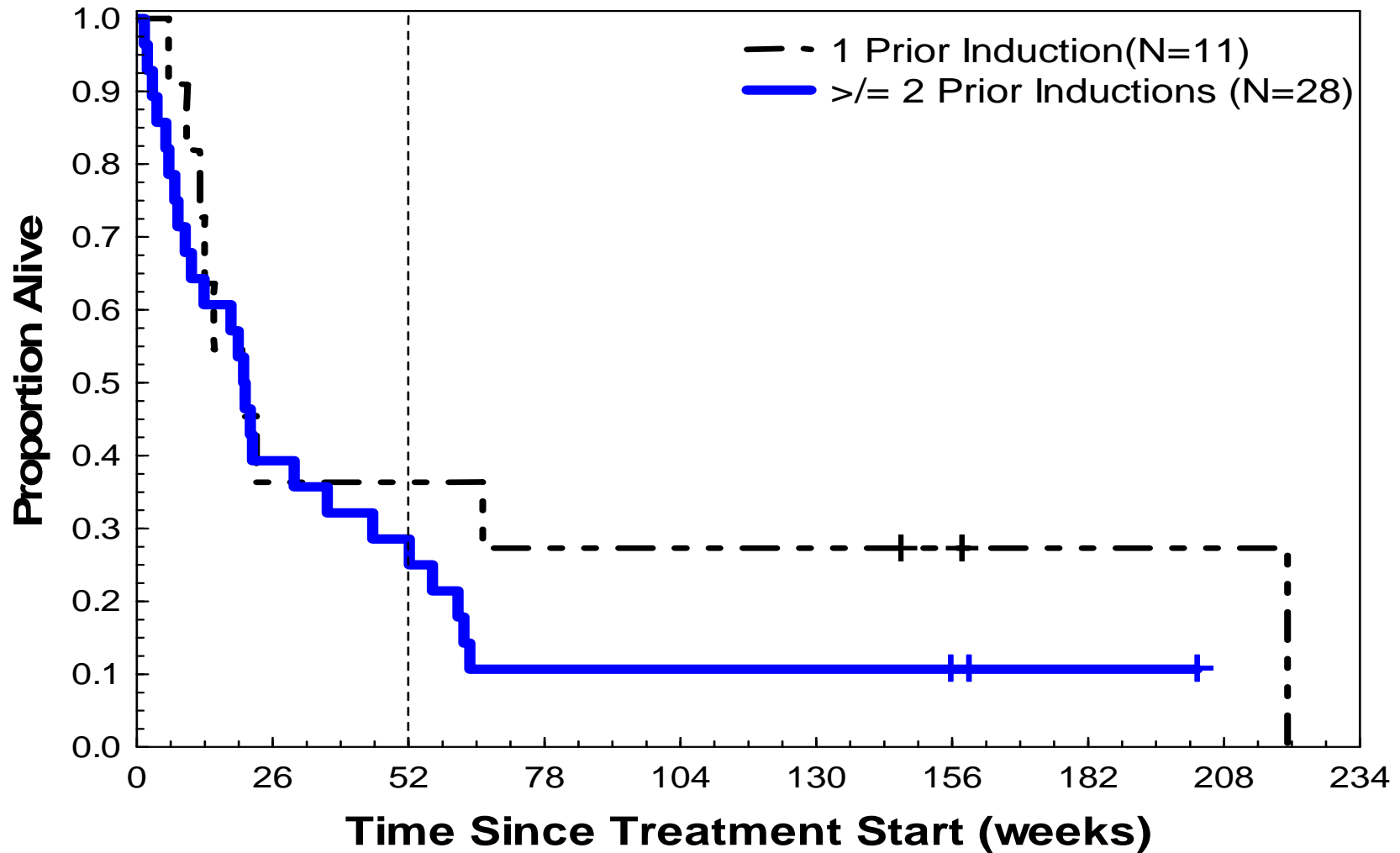
CARATTERISTICHE	DATI n (%)
N cicli prec di induzione	
1 ciclo precedente	11 (28)
>1 ciclo precedente	28 (72)
N regimi prec esclusa la chirurgia	
mediana	2 (1-5)
1	11 (28)
2	10 (26)
3	9 (23)
4	7 (18)
5	2 (5)

CALGB 19801 Risultati di efficacia

Endpoint	DATI n (%)
Overall Cr+Cri+PR	16 (41)
CR + CRi , [95% CI] durata mediana (sett)	12 (31) [17 - 48%] 3.8 -273.3
CR , [95% CI] durata mediana (sett)	10 (26)[13 - 42%] 4.1 -273.3
CRi ,	2 (5)
DFS mediano (sett) [95% CI] DFS a 1 anno [95% CI]	20 [11-56] 7 (25) [6 - 50%]
OS Mediana (sett) [95% CI] OS a 1 anno [95% CI]	20 sett [13-36] 7 (28) [15-43%]

CR=risposta completa; CRi=risposta completa senza recupero ematologico.

Adult: CALGB 19801 Overall Survival



+ Alive at last contact

**Sommario Eventi avversi ematologici in Pazienti adulti trattati
con ATRIANCE 1,500 mg/m² (N = 38)**

Evento avverso	G 3 n (%)	G 4 n (%)
Sangue/midollo spinale		
Anemia	6 (16)	2 (5)
Trombocitopenia	7 (18)	6 (16)
Neutropenia	5 (13)	11 (29)
Neutropenia Febbrile	3 (8)	0
Infezioni*	1 (3)	1 (3)
Cardiovascolare		
Ipertensione	1 (3)	0
Fegato		
AST	1 (3)	1 (3)
ALT	1 (3)	1 (3)
Bilirubina	2 (5)	0

*ANC > 500

D. J. De Angelo et al, BLOOD June 2007 (109):12

**Sommario Eventi avversi NON ematologici in Pazienti adulti
trattati con ATRIANCE 1,500 mg/m² (N = 38)**

Evento avverso	G 3 n (%)	G 4 n (%)
Disordini generali		
Diarrea	1 (3)	0
Fatigue	6 (16)	1 (3)
Debolezza muscolare	4 (11)	0
Mialgia	1 (3)	0
Neurologici		
Afasia	1 (3)	0
Allucinazioni	1 (3)	0
Depressione dello stato di coscienza	0	1 (3)
Depressione	1 (3)	0
Confusione	1 (3)	0
Neuropatia periferica	1 (3)	0
Tremori	1 (3)	0

CONCLUSIONI

- La Nelarabina ha dimostrato un'attività antineoplastica clinicamente significativa con tossicità accettabile in pazienti adulti con T-ALL/T-LBL recidivato o refrattario
- La neurotossicità è stata per lo più lieve e reversibile in questa popolazione ristretta in studio.

D. J. De Angelo et al, BLOOD June 2007 (109):12

TOSSICITA'

Evento avverso più comune: NEUROTOSSICITA'

- Più frequente negli adulti (85%) che nei bambini (50%)
- nella popolazione pediatrica più eventi G3/4
- Evento reversibile sotto la MTD

- *Tossicità non ematologiche* poco comuni e in genere <G2
- *Tossicità ematologiche*: mielosoppressione

COG P9673— Studio Pediatrico

VOLUME 23 · NUMBER 15 · MAY 20 2005

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Phase II Study of Nelarabine (compound 506U78) in Children and Young Adults With Refractory T-Cell Malignancies: A Report From the Children's Oncology Group

Stacey L. Berg, Susan M. Blaney, Meenakshi Devidas, Tom A. Lampkin, Anthony Murgu, Mark Bernstein, Amy Billett, Joanne Kurtzberg, Greg Reaman, Paul Gaynon, James Whitlock, Mark Krailo, and Michael B. Harris

COG P9673— Studio Pediatrico

- Studio multicentrico in aperto di Fase II
- **Obiettivo 1^{ario}:**
 - valutazione del tasso di risposta di nelarabina somministrata giornalmente mediante infusione di 1 ora per 5 giorni consecutivi in pazienti ≤ 21 anni alla diagnosi iniziale con prima o successiva ricaduta di leucemia linfoblastica acuta a cellule T (T-ALL).
- **Obiettivi 2^{ari}:**
 - valutazione del tasso di risposta in pazienti con linfoma non-hodgkin a cellule T (T-NHL) e in quelli con ricaduta al CNS oltre alla recidiva al midollo spinale o extramidollare

S.L Berg et al, JCO May 2005 (23):15

Trattamento

- Dose iniziale di nelarabina:
1,200 mg/m²/die g 1-5 Q21 i.v. in 1 ora
- Dose successivamente ridotta sulla base degli eventi avversi a **650 mg/m²/die g 1-5 Q21**
- Nei gruppi 3 e 4 testata anche dose inferiore:
400 mg/m²/die g 1-5 Q21

S.L Berg et al, JCO May 2005 (23):15

Caratteristiche dei pazienti

- **153** pazienti arruolati dal giugno 1997 a luglio 2002
- Età Mediana: 11,5 anni (range da 0,6 a 21,7 anni)
- 18 pazienti non valutabili per la risposta
- 15 pazienti non valutabili per la tossicità
- Tossicità neurologica valutata in tutti i soggetti che avevano ricevuto almeno 1 dose di nelarabina

S.L Berg et al, JCO May 2005 (23):15

Risultati: RISPOSTA

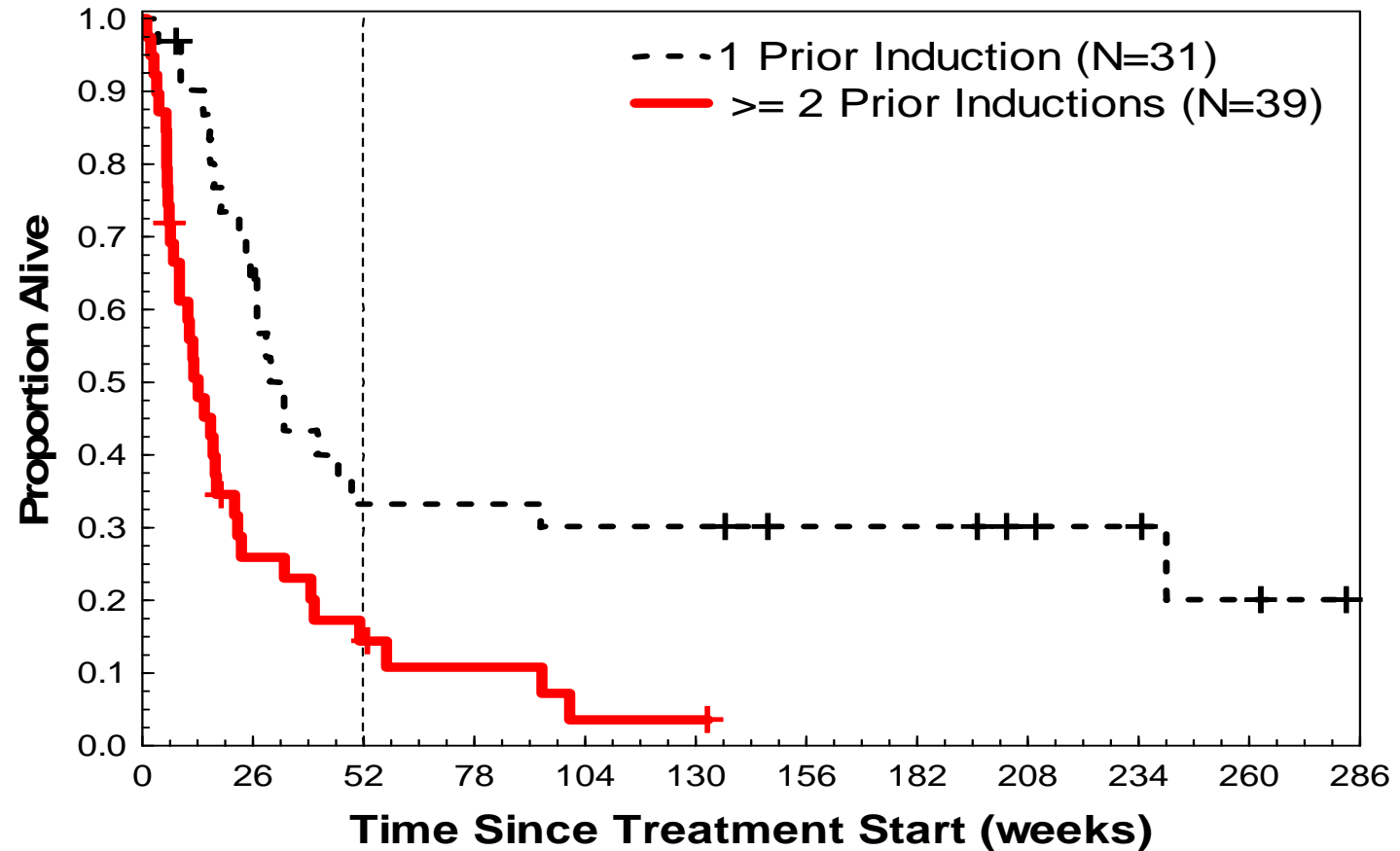
Table 1. Response to Nelarabine by Stratum at All Dose Levels

Stratum/Dose (mg/m ²)	Total Patients	Assessable Patients	CR	PR	Response Rate (CR + PR; %)	95% CI (%)
1 (T-ALL, first relapse)						
900	6	6	2	0	33	(0 to 71)
650	34	33	16	2	55	(38 to 72)
2 (T-ALL, second relapse)						
≥ 900	10	10	3	0	30	(2 to 47)
650	36	30	7	1	27	(11 to 43)
3 (MDS +)						
900	2	1	0	0	0	N/A
650	6	6	1	0	17	(0 to 47)
400	24	21	5	2	33	(13 to 53)
4 (lymphoma)						
650	8	7	1	2	43	(6 to 80)
400	27	22	0	3	14	(0 to 28)
Overall	153	136	35	10	33	(25 to 41)

NOTE. The final dose levels used to determine response rate are indicated in bold.
Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; T-ALL, T-cell acute lymphoblastic leukemia; N/A, not applicable.

NB: La risposta nel gruppo 2 è particolarmente significativa dato che si tratta di pazienti fortemente pretrattati

Pediatric: COG P9673 Overall Survival



+ Alive at last contact

Risultati: Tossicità neurologica

Table 2. Neurologic Adverse Events in Patients Receiving Nelarabine, Regardless of Attribution or Stratum

Dose Level (mg/m ²)	Grade	CNS	Peripheral Nervous System
≥ 900 (n = 18)	5	0	0
	4	1	1
	3	3	1
	2	0	1
	1	3	0
650 (n = 83)	5	1	0
	4	2	0
	3	1	6
	2	8	7
	1	11	3
400 (n = 50)	5	0	0
	4	2	3
	3	9	3
	2	3	3
	1	6	5

S.L Berg et al, JCO May 2005 (23):15

Risultati: Tossicità neurologica

- Alla dose ≤ 650 mg/m², il 17% dei 133 pazienti ha manifestato una tossicità neurologica \geq G3, incluso un paziente deceduto per crisi epilettica
- **ATT:** 1 soggetto trattato con nelarabina 900 mg/m² ha avuto una *polineuropatia ascendente tipo Guillain-Barrè*
- Complessivamente, gli eventi avversi neurologici sono stati simili per tutte le dosi di farmaco testate

Risultati: Tossicità Non-neurologica

ematologica

Non-ematologica

Table 4. Grade 3, 4, or 5 Nonhematologic, Non-Neurologic Adverse Events at All Dose Levels, Regardless of Attribution (among 138 patients assessable for toxicity)

Adverse Event	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Infection	17	6	1
AST/ALT	3	1	0
Bilirubin	5	1	0
Albumin/protein	4	3	0
Amylase	0	1	0
Calcium	1	2	0
Creatinine	1	1	0
Diarrhea	0	2	0
Fanconi syndrome	1	0	0
Glucose	3	1	0
Hematuria	1	0	0
Hemorrhage	1	1	0
Hypertension	2	0	0
Magnesium	3	0	0
Pancreas	0	1	0
Potassium	7	3	0
Pulmonary	5	1	0
Thrombosis	1	0	0
Vomiting	1	0	0

CONCLUSIONI

- La nelarabina è attiva come agente singolo nella leucemia recidivante a cellule T nei bambini
- Gli eventi avversi più significativi associati alla nelarabina sono neurologici, compaiono occasionalmente e possono essere severi

Efficacy Data

- Efficacy: Nelarabine provides clinical benefit based on complete response (CR) rate, durability of response and survival data.

	CALGB 19801		COG P9673	
	1 Prior Induction (N=11)	≥ 2 Prior Inductions (N=28)	1 Prior Induction (N=31)	≥ 2 Prior Inductions (N=39)
CR	18%	18%	42%	13%
CR*	27%	21%	48%	23%
Duration of CR	51- 212 weeks	15-195+ weeks	0.9-260+ weeks	4.7-36.4 weeks
Median Overall Survival	20.1 weeks	20.6 weeks	33.3 weeks	13.1 weeks
1-year Survival	36%	29%	33%	14%

CR*: CR with or without complete haematologic recovery

Approval of ATRIANCE (nelarabine solution for infusion (5mg/mL)) in the European Union - 22 August 2007

Nelarabine is indicated for the treatment of patients with T-cell acute lymphoblastic leukaemia (T-ALL) and T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LBL) whose disease has not responded to or has relapsed following treatment with at least two chemotherapy regimens.

Due to the small patient populations in these disease settings, the information to support these indications is based on limited data.

Indicazione

ATRIANCE® (nelarabina Iniettabile) è indicato per il trattamento di pazienti con leucemia linfoblastica acuta a cellule T (T-ALL) e linfoma linfoblastico acuto a cellule T (T-LBL) che non hanno risposto o sono ricaduti dopo trattamento con almeno due regimi chemioterapici.

Questo utilizzo è basato sull'induzione di risposte complete.

Non sono stati condotti studi randomizzati che dimostrino l'aumento nella sopravvivenza o altri benefici clinici.

ATRIANCE:

Dose nell'Adulto e somministrazione

- 1,500 mg/m² endovena in 2 ore
- Dosi somministrate I giorni 1, 3, e 5
- Ciclo ripetuto ogni 21 giorni
- La raccomandazione sulla durata del trattamento non è stata stabilita con chiarezza

ATRIANCE:

Dose Pediatrica e somministrazione

- 650 mg/m² endovena in 1 ora
- Dosi somministrate per 5 giorni consecutivi
- Ciclo ripetuto ogni 21 giorni
- La raccomandazione sulla durata del trattamento non è stata stabilita con chiarezza

Caso clinico - 3 – Nelarabina
A.M. Guarguaglini

**Allestimento della terapia e
azioni correlate**

Nelarabina

Meccanismo d'azione:

Fa parte del gruppo degli "antimetaboliti", capace di uccidere le cellule in divisione attiva.

E' convertita in un analogo della guanina, una delle sostanze che formano il DNA; sostituendosi ad essa porta all'inibizione della sintesi del DNA e alla morte cellulare per apoptosi.

Nelarabina

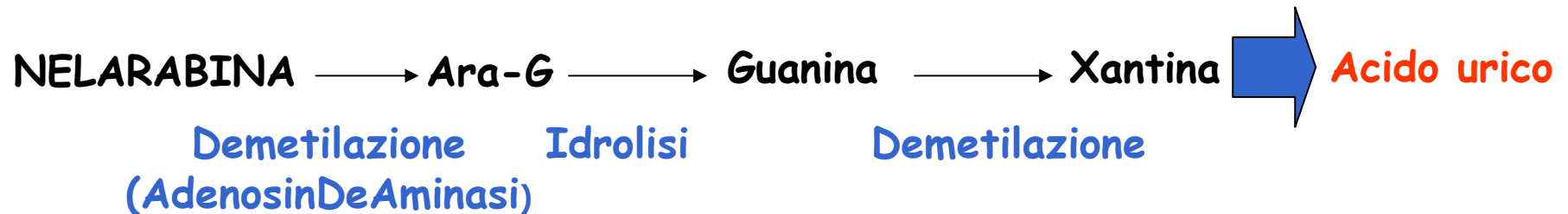
Farmacocinetica

- La **Nelarabina** viene convertita rapidamente ad **ara-G** (l'analogo della guanina) ed eliminata dal plasma con un'emivita di **30 minuti**
- L'emivita dell'**Ara-G** è di **3 ore**
- **Nelarabina** e **Ara-G** si distribuiscono in tutto il corpo senza legarsi in maniera significativa alle proteine plasmatiche.

Nelarabina

Metabolismo e Eliminazione

Principale metabolismo:



Eliminazione:

Solo parzialmente per via renale:

L'escrezione urinaria media

- Per la Nelarabina è tra il 5-10% della dose somministrata
- Per l'Ara G è tra il 20-30% della dose somministrata

Nelarabina

Indicazioni terapeutiche

SCHEDA TECNICA:

La Nelarabina è indicata per il trattamento di pazienti affetti da:

- ✓ Leucemia linfoblastica acuta a cellule T (T-ALL)
- ✓ Linfoma linfoblastico a cellule T (T-LBL)

che non hanno risposto o hanno avuto recidive dopo trattamento con almeno due regimi di chemioterapia.

Nelarabina

Appropriatezza prescrittiva

Monitoraggio AIFA (Determinazione 19/05/2008)

Indicazioni sottoposte a monitoraggio:

Stesse indicazioni della Scheda Tecnica

Nelarabina

Caratteristiche chimico-farmaceutiche

Nelarabina (ATRIANCE® 250 mg)

- Soluzione limpida incolore
- Somministrazione e.v.
- Stabilità chimico-fisica dopo l'apertura del flaconcino:
8 h, fino a 30 °C

Modalità di somministrazione

Posologia e modo di somministrazione:

-Dose iniziale di 1500 mg/m², via endovenosa, per la durata di due ore, nei giorni 1, 3 e 5 e ripetuta ogni 21 giorni

Reazioni avverse più comuni:

infezioni, neutropenia, anemia, parestesia, edema.

Tossicità più comuni:
-neurotossicità dose limitante;

-tossicità ematologica (è consigliato un monitoraggio ematocrito regolare)

Costo del trattamento

- 352 € / fiala
- 1500 mg/mq

Per pz media corporatura : 1,82 mq
2700 mg/die 11 fiale a giorni alterni per 3 gg

11 fiale per 3 giorni = 33 fiale =
11.616 €

1 solo paziente nel 2011 che ha fatto 2 cicli

Caso clinico – 3

C. Lavinia

**La somministrazione e il percorso
assistenziale del paziente sottoposto a
terapia con nelarabina**

Evento avverso più comune:

NEUROTOSSICITA'

- Più frequente negli adulti (85%) che nei bambini (50%)
- Evento reversibile sotto la MTD
- *Tossicità non ematologiche* poco comuni
- *Tossicità ematologiche*: mielosoppressione

Risultati: Tossicità neurologica

- Alla dose ≤ 650 mg/m², il 17% dei 133 pazienti ha manifestato una tossicità neurologica \geq G3, incluso un paziente deceduto per crisi epilettica
- **ATT:** 1 soggetto trattato con nelarabina 900 mg/m² ha avuto una *polineuropatia ascendente tipo Guillain-Barrè*
- Complessivamente, gli eventi avversi neurologici sono stati simili per tutte le dosi di farmaco testate

Risultati: Tossicità Non-neurologica

ematologica

Non-ematologica

Table 4. Grade 3, 4, or 5 Nonhematologic, Non-Neurologic Adverse Events at All Dose Levels, Regardless of Attribution (among 138 patients assessable for toxicity)

Adverse Event	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Infection	17	6	1
AST/ALT	3	1	0
Bilirubin	5	1	0
Albumin/protein	4	3	0
Amylase	0	1	0
Calcium	1	2	0
Creatinine	1	1	0
Diarrhea	0	2	0
Fanconi syndrome	1	0	0
Glucose	3	1	0
Hematuria	1	0	0
Hemorrhage	1	1	0
Hypertension	2	0	0
Magnesium	3	0	0
Pancreas	0	1	0
Potassium	7	3	0
Pulmonary	5	1	0
Thrombosis	1	0	0
Vomiting	1	0	0

Durante l'utilizzo di ATRIANCE, sono stati riportati Eventi Severi Neurologici che hanno incluso:

- Stati mentali alterati tra cui sonnolenza severa
- Effetti al sistema nervoso centrale tra cui convulsioni
- Neuropatia periferica, dall'intorpidimento e parestesie all'indebolimento muscolare e paralisi
- Eventi associati alla demielinizzazione e neuropatie periferiche ascendenti con manifestazioni simili alla sindrome di Guillain-Barré

- Un recupero completo dagli effetti neurologici non si è sempre ottenuto interrompendo la terapia con ATRIANCE
- Si raccomanda fortemente uno stretto monitoraggio degli eventi neurologici nonché l'interruzione della terapia con ATRIANCE

- Negli studi clinici con ATRIANCE, l'evento avverso più comune è stata la tossicità ematologica (neutropenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febbrile, o neutropenia con infezione)
- Altre tossicità comuni hanno incluso anomalie di laboratorio (tra cui un aumento delle transaminasi), tossicità gastrontestinale, astenia

**Eventi avversi ematologici più spesso riportati in $\geq 10\%$
dei Pazienti Pediatrici che hanno ricevuto ATRIANCE
650 mg/m² (N = 84)**

	G 3 (%)	G 4+ (%)*	Tutti i Gradi (%)
Anemia	45	10	95
Neutropenia	17	62	94
Trombocitopenia	27	32	88
Leucopenia	14	7	38

*Grado 4 e Grado 5.

**Eventi avversi Non ematologici più spesso riportati in $\geq 10\%$
dei Pazienti Pediatrici che hanno ricevuto ATRIANCE 650
mg/m² (N = 84)**

	G 3 (%)	G 4+ (%)*	Tutti i Gradi (%)
Disordini al sistema nervoso			
Cefalea	4	2	17
Disordini periferici neurologici, qualsiasi evento	7	0	12
Disordini epatobiliari			
Aumento Transaminasi	4	0	12
Diminuzione Albuminemia	5	1	10
Aumento Bilirubinemia	7	2	10

*Grado 4 e Grado 5.

**Eventi avversi Non ematologici più spesso riportati in
 ≥10% dei Pazienti Pediatrici che hanno ricevuto
 ATRIANCE 650 mg/m² (N = 84)**

	G 3 (%)	G 4+ (%)*	Tutti i Gradi (%)
Disordini Gastrointestinali			
Vomito	0	0	10
Metabolismo/laboratorio			
Diminuzione potassiemia	4	2	11

*Grado 4 e Grado 5.

**Eventi avversi ematologici più spesso riportati in $\geq 10\%$
dei Pazienti adulti trattati con ATRIANCE 1,500 mg/m²
(N = 103)**

	G 3 (%)	G 4+ (%)*	Tutti i Gradi (%)
Disordini del sangue e del sistema linfatico			
Anemia	20	14	99
Trombocitopenia	37	22	86
Neutropenia	14	49	81
Neutropenia Febbrile	9	1	12
Disordini vascolari			
Petecchie	2	0	12

*Grado 4 e Grado 5.

**Eventi avversi Non ematologici più spesso riportati
in $\geq 10\%$ dei Pazienti adulti trattati con ATRIANCE
1,500 mg/m² (N = 103)**

	G 3 (%)	G 4+ (%)*	Tutti i Gradi (%)
Disordini generali e condizioni al sito di somministrazione			
Fatigue	10	2	50
Piressia	5	0	23
Astenia	0	1	17
Edema periferico	0	0	15
Edema	0	0	11
Dolore	3	0	11
Disordini muscoloscheletrici e al tessuto connettivo			
Mialgia	1	0	13

*Grado 4 e Grado 5.

Eventi avversi Non ematologici più spesso riportati
in ≥10% dei Pazienti adulti trattati con ATRIANCE
1,500 mg/m² (N = 103)

	G 3 (%)	G 4+ (%)*	Tutti i Gradi (%)
Disordini gastrointestinali			
Nausea	0	0	41
Diarrea	1	0	22
Vomito	1	0	22
Costipazione	1	0	21
Disordini Respiratori, toracici e mediastinici			
Tosse	0	0	25
Dispnea	4	2	20
Versamento pleurico	5	1	10

*Grado 4 e Grado 5.

**Eventi avversi Non ematologici più spesso riportati
in $\geq 10\%$ dei Pazienti adulti trattati con ATRIANCE
1,500 mg/m² (N = 103)**

	G 3 (%)	G 4+ (%)*	Tutti i Gradi (%)
Eventi avversi neurologici			
Sonnolenza	0	0	23
Capogiri	0	0	21
Eventi neurologici periferici, qualsiasi	0	0	21
Ipoestesia	2	0	17
Mal di testa	1	0	15
Parestesia	0	0	15
Neuropatia periferica sensoriale	0	0	13

*Grado 4 e Grado 5.

Precauzioni d'uso

- Controindicato nei pazienti con storia di ipersensibilità alla nelarabina o a qualsiasi altro componente di ATRIANCE
- Da somministrare sotto la supervisione di un clinico esperto nell'uso di chemioterapici
- I pazienti trattati in precedenza o in concomitanza con chemioterapia intratecale o con precedente radioterapia craniospinale potrebbero avere un rischio aumentato di eventi avversi neurologici

Precauzioni d'uso

- La **tossicità dose limitante è la neurotossicità**, sia nei pazienti pediatrici che negli adulti
- La tossicità ematologica è stata riportata in corso di terapia con ATRIANCE pertanto si consiglia un monitoraggio ematochimico regolare
- Durante gli studi clinici, la terapia è stata continuata fino a evidente progressione di malattia o tossicità inaccettabile, candidatura per il trapianto di midollo osseo o nel caso il paziente non riceva più alcun beneficio dal trattamento

Precauzioni d'uso

- Il rischio di eventi avversi potrebbe aumentare nei pazienti :
 - con insufficienza renale severa ($CL_{cr} < 30$ mL/min)
 - con insufficienza epatica grave (bilirubina > 3.0 mg/dL)
- Dati insufficienti per suggerire una dose specifica nel caso di $CL_{cr} < 50$ mL/min

Informazioni per il paziente

- I pazienti dovrebbero evitare l'uso di macchinari pericolosi o di automobili a causa della sonnolenza che può presentarsi durante e per diversi giorni dopo il trattamento
- Contattare il medico se compaiono segni nuovi o peggiorati di neuropatia periferica
- I pazienti dovrebbero essere messi a conoscenza del potenziale rischio di tremori
- I pazienti che manifestano segni di febbre o infezione durante la terapia dovrebbero segnalarlo al proprio medico di fiducia
- Utilizzare appropriati metodi anticoncezionali

Precauzioni d'uso

- **Gravidanza**
 - Si dovrebbe suggerire alle donne fertili di evitare una gravidanza durante la terapia con **ATRIANCE**
 - Se si inizia una gravidanza durante la somm.ne di **ATRIANCE** la donna deve essere informata riguardo il possibile rischio di malformazioni per il feto

- **Allattamento**

Donne in terapia con **ATRIANCE** dovrebbero interrompere l'allattamento al seno anche se non è noto se la nelarabina e i suoi metaboliti siano escreti nel latte

- Si dovrebbero prendere accorgimenti appropriati (es, idratazione, alcalinizzazione delle urine e profilassi con allopurinolo) per evitare l'iperuricemia da sindrome di lisi tumorale

- VIA DI SOMMINISTRAZIONE DELLA NELARABINA:
- ENDOVENOSA



SCHEMI CHEMIOTERAPICI

NELARABINA

Durata 5 N. cicli 1 Sede/i Leucemia Acuta Linfoblastica, Linfoma non Hodgkin, Varie OFF LABEL (Off label)

Principio attivo	Ord.	Dose	U.M.	Durata	Orario/Note	Preparazione	F.F.	Via som	Giorni
NELARABINA	1	1.500	mg/m2			Sacca	SACCA	EV	1-3-5
ONDANSETRON	3	8	mg	15min	20.00	NaCl 0.9% 100 ml	SACCA	EV	1-3-5
ONDANSETRON	29	8	mg	15min	8.00	NaCl 0.9% 100 ml	SACCA	EV	1-3-5

Note Chemioterapia di Induzione e Salvataggio nella LAL-T e Linfoma Linfoblastico-T