



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

***Nilotinib
dasatinib***

***Nella Leucemia Mieloide Cronica (LMC)
I linea di terapia***

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazioni d'uso n. 12
dicembre 2011

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GReFO - CeVEAS, Modena*
Baccarani Michele - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S.Orsola-Malpighi*
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S.Anna Az. Osp. - Univ. di Ferrara*
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Polclinico*
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova – Az. Osp. Reggio Emilia*
Rizzoli Vittorio - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Parma*
Torelli Giuseppe - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Policlinico di Modena*
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*
Zaccaria Alfonso - *Ematologia, Ospedale di Ravenna - Az. USL Ravenna*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Borghesi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini – CRF*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GReFO - CeVEAS, Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Conflitto di interessi

Tutti i membri del Gruppo Regionale sono stati invitati a dichiarare ogni potenziale conflitto di interesse di tipo economico e hanno depositato una dichiarazione in tal senso presso la Segreteria Amministrativa della Commissione Regionale del Farmaco.

Le dichiarazioni fornite non sono state ritenute dalla Regione tali da influenzare la partecipazione alla discussione e stesura del presente documento.

.....

© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Nilotinib e Dasatinib. Leucemia mieloide cronica, I linea di terapia. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, dicembre 2011*

Premessa

La leucemia mieloide cronica (LMC), colpisce ogni anno 1-2 persone ogni 100.000 abitanti. Costituisce il 15-20% circa di tutte le leucemie dell'adulto e può insorgere in entrambi i sessi, sebbene sia leggermente più frequente nell'uomo che nella donna. La malattia può manifestarsi a ogni età, ma è rara sotto i 10 anni e solo il 10% dei casi interessa soggetti di età compresa tra 5 e 20 anni. L'età media alla diagnosi è di 45-55 anni. Nella grande maggioranza dei casi, la LMC sembra sia dovuta alla traslocazione reciproca di segmenti di genoma tra i cromosomi 9 e 22, con formazione del cosiddetto cromosoma Philadelphia (Ph), corrispondente a un cromosoma 22 in cui si è creato il gene di fusione BCR-ABL. Questo gene codifica per una proteina che rende "immortali" i blasti ed è quindi importante sia nella patogenesi della LMC sia nella sua espressione clinica.

La sempre maggiore conoscenza della patogenesi della leucemia mieloide cronica (LMC) e l'introduzione degli inibitori della tirosin-chinasi (TKI), imatinib, nilotinib e dasatinib, hanno trasformato questa malattia da fatale alla leucemia con la prognosi migliore. La sopravvivenza mediana associata alla LMC si stima essere maggiore ai 20 anni. Tuttavia, la crisi blastica si verifica con un'incidenza di 1%-2% all'anno, e una volta che ciò è avvenuto, le opzioni terapeutiche sono limitate e la sopravvivenza è breve. A causa del generale successo terapeutico, la prevalenza della LMC è in graduale aumento. La gestione ottimale di questa malattia comprende l'accesso alle moderne terapie e metodi standardizzati di sorveglianza di tutti i pazienti; inoltre, tutti i TKI disponibili mostrano effetti collaterali lievi, ma frequenti, che possono richiedere una terapia sintomatica. L'aderenza alla terapia è il presupposto fondamentale per l'efficacia dei farmaci e per il successo a lungo termine. Le informazioni sulla natura della malattia e la necessità sul trattamento continuo con i dosaggi appropriati, le informazioni tempestive sui dati di efficacia sono fattori chiave per una compliance ottimale. (Hochhaus A. Hematology 2011).

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Nilotinib

Tasigna® indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

- leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica,
- LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib. Non sono disponibili dati di efficacia in pazienti con LMC in crisi blastica.

Dasatinib

SPRYCEL® è indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

- Leucemia Mieloide Cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in fase cronica, di nuova diagnosi.
- Leucemia Mieloide Cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato.
- Leucemia linfoblastica acuta (LLA) Ph+ e LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito Clinico 1

Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo, in fase cronica, è raccomandabile l'impiego di **nilotinib** in prima linea di terapia?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica, nilotinib in prima linea di terapia **può** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

*Raccomandazione **positiva debole** formulata sulla base di:*

evidenze di qualità MODERATA ★★☆☆

un rapporto benefici/rischi definito favorevole 😊

Quesito Clinico 2

Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo, in fase cronica, è raccomandabile l'impiego di **dasatinib** in prima linea di terapia?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica, dasatinib, in prima linea di terapia **può** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

*Raccomandazione **positiva debole** formulata sulla base di:*

evidenze di qualità MODERATA ★★☆☆

un rapporto benefici/rischi definito favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio:

Gli inibitori della Tirosin Kinasi di seconda generazione, nilotinib e dasatinib, hanno mostrato un maggiore controllo della risposta citogenetica completa e della risposta molecolare maggiore a 12 mesi rispetto ad imatinib. Evidenze indirette mostrano che nilotinib e dasatinib hanno un'efficacia sovrapponibile a fronte di uno spettro differenti di effetti indesiderati.

Il ruolo in prima linea di questi inibitori della TK di seconda generazione rispetto ad imatinib sarà oggetto di una successiva raccomandazione da concordare col Panel.

Indice

Presentazione	Pag. 6
Contesto clinico	Pag. 6
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	Pag. 8
Raccomandazioni e indicatori di monitoraggio	Pag. 11
Bibliografia	Pag. 13
Appendice 1. Metodologia	Pag. 14
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi	Pag. 15
Appendice 3. Tabelle delle evidenze	Pag. 16

Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo di nilotinib e dasatinib in prima linea di terapia della leucemia mieloide cronica, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* su alcuni nuovi farmaci onco-ematologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

Contesto clinico

La Leucemia Mieloide Cronica (LMC) è una malattia mieloproliferativa che rappresenta il 15% dei casi di leucemia negli adulti ed è caratterizzata da una espansione clonale di cellule staminali ematopoietiche che induce un riarrangiamento cromosomico dei bracci lunghi dei cromosomi 9 e 22, che costituiscono il cromosoma Filadelfia (Ph), rilevato in circa il 95% dei pazienti con LMC (Nowell 1960, Rowley 1973). Questo porta alla formazione di un nuovo gene di fusione BCR-ABL, che codifica per una tirosin-chinasi costitutivamente attiva. E' stato dimostrato che la presenza di BCR-ABL, prodotto di fusione genica, contribuisce all'indipendenza del fattore di crescita, all'aumentata proliferazione, all'instabilità genomica, alla soppressione dell' apoptosi e all'alterazione delle proprietà adesive delle cellule LMC (Daley 1990, Kelliher 1990, Hazarika 2008, Jarkowski 2008). La LMC è costituita da tre fasi distinte: fase cronica (CP), fase accelerata (AP) e crisi blastica (BC). La maggior parte dei pazienti sono diagnosticati in CP, e possono poi progredire ad AP e, infine, alla BC (Enright e McGlave 2000, Hazarika et al 2008). Se non trattata, i pazienti con diagnosi di LMC hanno un'aspettativa di vita di 3-5 anni.

La gestione e la prognosi dei pazienti con LMC-CP è cambiata radicalmente nel 1998, con l'introduzione nella sperimentazione clinica di imatinib, un inibitore della tirosin-chinasi (TKI) sviluppato specificamente per inibire l'attività della proteina di fusione: la chinasi BCR-ABL. La sopravvivenza dei pazienti trattati con imatinib è sostanzialmente prolungata rispetto ai controlli storici (Roy et al, 2006, O'Brien et al 2008). Resistenza e intolleranza sono comunque stati riportati in seguito al trattamento con imatinib. Nilotinib e dasatinib sono inibitori della tirosin chinasi di seconda generazione che hanno ottenuto la registrazione per la terapia dei pazienti con LMC, Philadelphia positiva, resistenti ad imatinib (II linea di terapia) e recentemente anche nei pazienti con LMC di nuova diagnosi (I linea di terapia).

Nilotinib è un adenosina trifosfato-competitivo inibitore di BCR-ABL. Nilotinib si lega con alta affinità per il sito di legame dell'ATP in modo tale che è un potente inibitore della wild-type Bcr-Abl e mantiene l'attività contro 32/33 forme mutanti resistenti ad imatinib di Bcr-Abl. Come conseguenza di questa attività biochimica, nilotinib inibisce selettivamente la proliferazione e induce apoptosi nelle linee cellulari e nella scuola primaria cromosoma Philadelphia positivo cellule leucemiche da pazienti affetti da LMC.

Dasatinib inibisce l'attività della chinasi BCR-ABL e delle chinasi della famiglia SRC oltre a un numero di altre chinasi oncogeniche selezionate tra cui c-KIT, del recettore Efrina (EPH) chinasi, e del recettore PDGF β . Dasatinib è un potente inibitore subnanomolare della chinasi BCR-ABL, con potenza a concentrazione di 0,6-0,8 nM. Si lega ad entrambe le conformazioni attiva e non attiva della enzima BCR-ABL. (EPAR-EMA)

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Tasigna[®] indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

- leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica
- LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib. Non sono disponibili dati di efficacia in pazienti con LMC in crisi blastica.

SPRYCEL[®] è indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

- Leucemia Mieloide Cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) in fase cronica, di nuova diagnosi.
- Leucemia Mieloide Cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato.
- Leucemia linfoblastica acuta (LLA) Ph+ e LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico 1

Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo, in fase cronica, è raccomandabile l'impiego di **nilotinib** in prima linea di terapia?

Evidenze disponibili: nilotinib

Di seguito si riporta la sintesi dello studio di fase III che ha portato alla registrazione di nilotinib in prima linea nel trattamento della leucemia mieloide cronica. (Saglio G. et al. for the ENEST investigators, N Eng J Med 2010)

Saglio G. et al. (N Eng J Med 2010)

Lo studio registrativo per nilotinib è un RCT di fase III che ha confrontato nilotinib, in due diversi dosaggi, rispetto a imatinib. Lo studio ha randomizzato 846 pazienti con leucemia mieloide cronica Philadelphia-positiva (LMC, Ph+) di nuova diagnosi in tre bracci di trattamento: nilotinib 300 mg b.i.d., nilotinib 400 mg b.i.d., imatinib 400 mg/die. Nel gruppo imatinib la dose poteva essere aumentata (fino a 800 mg/die) in caso di risposta sub-ottimale o fallimento di terapia.

Lo studio ha mostrato un vantaggio in termini di **risposta molecolare maggiore a 12 mesi** (esito principale) per i due gruppi con nilotinib, il tasso della risposta molecolare maggiore a 12 mesi è stato rispettivamente del 44% e 43% per i due gruppi con nilotinib (300 mg bid/400 mg bid) e del 22% nel gruppo imatinib ($p < 0.001$ per entrambi i confronti). La stima di Kaplan Meyer per il **tempo al raggiungimento della risposta molecolare maggiore** è di 8,6 mesi per nilotinib 300 mg b.i.d. e di 11 mesi per nilotinib 400 mg b.i.d., per imatinib non è stato possibile ottenere la stima poiché al tempo dell'analisi la mediana degli eventi non era raggiunta. Il dato sulla risposta molecolare maggiore a 12 mesi nel sottogruppo ad alto rischio è stato rispettivamente di 41%, 32% e 17%. **La risposta citogenetica completa** a 12 mesi, esito secondario, è stata statisticamente superiore nei pazienti che hanno ricevuto nilotinib 300 mg/bid (80%) e nilotinib 400 mg/bid (78%) rispetto ai pazienti in trattamento con imatinib (65%); $p < 0.001$ per entrambi i confronti. Un'analisi della risposta citogenetica sulla base dei pazienti che hanno ricevuto una valutazione citogenetica a 12 mesi conferma la maggiore risposta nei due bracci nilotinib (74% e 63%) vs imatinib 49% (significatività statistica non riportata). **La progressione verso la fase accelerata o la crisi blastica** si è verificata per il 4% nei pazienti che ricevevano imatinib e in percentuale inferiore a 1% nei pazienti che ricevevano nilotinib. Per quanto riguarda il profilo di tossicità, gli eventi avversi di tipo non ematologico riportati sono non comuni per tutti i pazienti; gli eventi di nausea, vomito, diarrea, spasmi muscolari ed edema si sono riscontrati con maggiore frequenza nel gruppo imatinib, mentre rash, cefalea, prurito, alopecia maggiormente nei gruppi nilotinib. Per quanto riguarda la tossicità ematologica nel gruppo imatinib si osservava una maggiore frequenza di neutropenia (20% imatinib vs 10-12% nilotinib) e una maggiore frequenza di trombocitopenia nei due gruppi nilotinib (10-12% nilotinib vs 9% imatinib). Per quanto riguarda parametri biochimici/laboratoristici l'innalzamento di alcuni di questi (bilirubina, ALT, AST) non è stato considerato significativo da un punto di vista clinico.

L'aggiornamento dello studio registrativo (pubblicato su Lancet Oncol, sett. 2011) sui pazienti ancora in studio (più del 90%) mostra il mantenimento a 24 mesi **della risposta molecolare maggiore**. Il tasso di risposta è stato rispettivamente del 71% e 67% per i due gruppi con nilotinib (300 mg bid/400 mg bid) e del 44% nel gruppo imatinib ($p < 0.001$ per entrambi i confronti).

Il tempo mediano al raggiungimento della risposta molecolare maggiore è stato di 8,3 mesi nei due gruppi nilotinib e di 11,1 mesi nel gruppo imatinib. Un maggior numero di pazienti ha raggiunto la **risposta citogenetica completa** nei gruppi nilotinib (87% e 85% rispettivamente nei due gruppi nilotinib 300 e 400 mg/bid) rispetto a imatinib (77%), $p = 0.0018$ e $p = 0.016$ rispettivamente nei confronti nilotinib 300 e 400 mg/bid vs imatinib. Nei gruppi nilotinib, inoltre, si è registrata una minore percentuale di pazienti in **progressione verso la fase blastica o accelerata** rispetto a imatinib. Non si sono osservate differenze significative fra nilotinib e imatinib in termini di **sopravvivenza globale e PFS**.

Nilotinib					
Ref.	Intervento	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Saglio G. et al. N Eng J Med 2010	Nilotinib 300 mg b.i.d. (282 paz)	Nilotinib 400 mg b.i.d. (281paz)	Imatinib 400 mg/die. (283 paz.)	Tasso di risposta molecolare maggiore a 12 mesi	- tasso di risposta citogenetica completa a 12 mesi - Persistenza della risposta molecolare a 2 anni

**Quesito
Clinico 2**

Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo, in fase cronica, è raccomandabile l'impiego di dasatinib in prima linea di terapia?

Evidenze disponibili: dasatinib

Di seguito si riporta la sintesi dello studio di fase III che ha portato alla registrazione di dasatinib in prima linea nel trattamento della leucemia mieloide cronica (LMC) (Kantarjian H. et Al. Dasatinib Study. *N Eng J Med* 2010)

Kantarjian H. et Al *N Eng J Med* 2010.

Lo studio registrativo di dasatinib è un RCT di fase III, in aperto, che ha randomizzato 519 pazienti con LMC di nuova diagnosi al trattamento con dasatinib 100 mg/die per os o imatinib alla dose standard di 400 mg/die per os. I pazienti erano stratificati per categoria di rischio (alto, intermedio o basso) secondo il "Hasford Risk Score". La durata prevista del trattamento era fino a progressione di malattia o a comparsa di eventi avversi inaccettabili. La risposta citogenetica completa a 12 mesi, confermata da una successiva analisi (dopo almeno 28 giorni) era l'esito primario. Fra gli esiti secondari vi erano la risposta molecolare maggiore a qualsiasi periodo, il tempo alla risposta molecolare maggiore, il tasso della risposta citogenetica completa e della risposta molecolare maggiore, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). Una valutazione degli eventi avversi nel corso dello studio avveniva per tutti i pazienti.

Nello studio sono stati inclusi pazienti con LMC che non avevano ricevuto precedenti trattamenti ad eccezione di anagrelide o idrossiurea, con PS prevalentemente uguale a 0 (PS=0 per 82% dei casi e PS=1 per 18% dei casi), di età mediana fra i 46-49 anni, con un rischio secondo Hasford intermedio (per 48-47% dei casi) o basso (per 33% dei casi); sono stati esclusi i pazienti che al baseline presentavano effusione pleurica. L'esito primario, il tasso di risposta citogenetica completa confermato, a 12 mesi, è risultato più alto fra i pazienti in trattamento con dasatinib rispetto a quelli che ricevevano imatinib (77% vs 66% p=0.007).

Il tasso di risposta molecolare maggiore, a qualsiasi periodo, è stato maggiore nel gruppo dasatinib rispetto al gruppo imatinib (52% vs 34% p<0.0001); anche la valutazione a 12 mesi ha riportato un vantaggio per dasatinib (46% vs 28% p<0.0001). Il tempo alla risposta citogenetica completa è stato più breve con dasatinib che con imatinib (HR=1.5 p<0.0001); anche il tempo alla risposta molecolare maggiore è stato più breve con dasatinib che con imatinib (HR=2 p<0.0001). La progressione verso la fase blastica della LMC si è verificata per 1,9% nel gruppo dasatinib e per un 3.5% del gruppo imatinib. In termini di PFS e OS non sono state osservate differenze significative fra i due bracci di trattamento, rispettivamente per dasatinib e imatinib 96% e 97% (PFS) e 97% e 99% (OS).

La risposta citogenetica completa a 12 mesi nei sottogruppi per categoria di rischio è maggiore nei sottogruppi di trattamento con dasatinib che con imatinib; il tasso di risposta è nel sottogruppo a basso rischio, rispettivamente nei bracci dasatinib e nilotinib, del 94% vs 76%, nel sottogruppo a rischio intermedio di 78% vs 72% e nel sottogruppo ad alto rischio di 78% vs 64%.

I corrispondenti tassi per la risposta molecolare maggiore a 12 mesi sono stati: basso rischio 56-

Dasatinib				
Ref.	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Kantarjian H et al. <i>N Eng J Med</i> 2010	Dasatinib 100 mg/die per os	Imatinib 400 mg/die per os	CCR, Tasso di risposta citogenetica completa a 12 mesi	- MMR, Tasso di risposta molecolare maggiore - Tempo al raggiungimento della risposta citogenetica completa - Tempo al raggiungimento della risposta molecolare maggiore - Progressione vs la fase blastica della LMC - Progression free survival - Overall survival

% vs 36%, rischio intermedio 45% vs 28% e alto rischio 31% vs 16%.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza nel gruppo dasatinib è stata osservata una maggiore frequenza di trombocitopenia di grado III-IV (19% vs 10%) e di ritenzione di fluidi di tutti i gradi. L'effusione pleurica, di grado 1, si è verificata solo nei pazienti in trattamento con dasatinib ed è stata gestita con la riduzione della dose. L'ipofosfatemia di grado III-IV è stata riscontrata con maggiore frequenza nel gruppo imatinib (21%) rispetto al gruppo dasatinib (4%). Complessivamente la percentuale di interruzione del trattamento per eventi avversi è stata del 5% nel gruppo dasatinib e del 4% nel gruppo imatinib.

I dati di follow-up a 24 mesi (*Blood* Dec 2011- Epub ahead of print) sulla popolazione ancora in studio (più del 75% della popolazione inclusa nello studio originale) confermano la maggiore efficacia di dasatinib vs imatinib in termini di risposta molecolare maggiore (rispettivamente del 64% e 46%, $p < 0.0001$) e di risposta molecolare completa (rispettivamente di 17% vs 8%, $p = 0.002$). La risposta citogenetica completa a 24 mesi perde la significatività statistica (tassi di risposta rispettivamente per dasatinib e imatinib 86% vs 82%). L'analisi a 24 mesi non mostra differenze fra i gruppi di trattamento in sopravvivenza globale e PFS. I dati sulla sicurezza confermano gli eventi avversi osservati nell'analisi a 12 mesi.

Dosaggi equivalenti

Di seguito si riportano i dosaggi considerati equivalenti tra gli inibitori della Tirosin Kinasi nella terapia della leucemia mieloide cronica in prima e seconda linea di terapia. (Dati riportati secondo la posologia registrata in scheda tecnica).

Posologia degli inibitori della tirosin Kinasi			
	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
I linea terapia	400 mg/die	600 mg/die	100 mg/die
II linea di terapia	-	800 mg/die	100 mg/die

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili secondo i criteri GRADE: nilotinib e dasatinib

Risk of bias: i due RCT di fase III, in aperto, su nilotinib e dasatinib vs trattamento standard (imatinib) nella LMC, mostrano la superiorità di nilotinib e dasatinib in termini di risposta molecolare maggiore e risposta molecolare completa a 12 e 24 mesi. In termini di risposta citogenetica completa, a 24 mesi, nilotinib mantiene la superiorità rispetto a imatinib (87-85% vs 77%), mentre dasatinib perde la significatività statistica (dasatinib: 86%, imatinib: 82%).

I dati ad oggi disponibili per entrambi gli inibitori della Tirosin Kinasi sono relativi ad un periodo di follow-up limitato (24 mesi).

Trasferibilità nella pratica clinica: i due inibitori della TK, negli studi registrativi, sono stati condotti, come nello studio registrativo su imatinib (in cui l'età mediana era 50-51 anni), su una popolazione relativamente giovane, l'età mediana nei due studi e nei diversi bracci di trattamento varia dai 46 ai 49 anni.

Coerenza fra studi: niente da rilevare

Stime imprecise: niente da rilevare

Conclusione sulla qualità delle evidenze:

La qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **MODERATA**, tale giudizio è stato abbassato di un punto per la disponibilità dei risultati relativi ad un periodo di follow-up di durata limitata (24 mesi) e ottenuti in una popolazione selezionata, l'età mediana dei pazienti studiati è più bassa di quella della popolazione nella pratica clinica.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Quesito 1

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di **nilotinib**

*Bilancio
Benefici rischi
FAVOREVOLE*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dalla maggior parte dei membri presenti del panel favorevole (10 membri favorevole e 1 incerto).

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE** 9 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole" e 2 membri hanno espresso un giudizio di "positiva forte".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica, nilotinib, in prima linea di terapia **può** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

*Raccomandazione **positiva debole** formulata sulla base di:*

evidenze di qualità MODERATA ★★☆☆

un rapporto benefici/rischi definito favorevole 😊

Quesito 2

Si riportano di seguito le votazioni del panel (12 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di **dasatinib**

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato all'unanimità dai 12 membri del panel presenti favorevole

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE**. I 12 membri del panel presenti hanno espresso all'unanimità il giudizio di "positiva debole".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC), con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica, dasatinib, in prima linea di terapia **può** essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

*Raccomandazione **positiva debole** formulata sulla base di:*

evidenze di qualità MODERATA ★★☆☆

un rapporto benefici/rischi definito favorevole 😊

Motivazione e commenti/considerazioni del Panel:

Indicatori di monitoraggio:

Gli inibitori della Tirosin Kinasi di seconda generazione, nilotinib e dasatinib, hanno mostrato un maggiore controllo della risposta citogenetica completa e della risposta molecolare maggiore a 12 mesi rispetto ad imatinib. Evidenze indirette mostrano che nilotinib e dasatinib hanno un' efficacia sovrapponibile a fronte di uno spettro differente di effetti indesiderati.

Il ruolo in prima linea di questi inibitori della TK di seconda generazione rispetto ad imatinib sarà oggetto di una successiva raccomandazione da concordare col Panel.

Bibliografia

Smith C et al. Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Chronic Myeloid Leukemia: Approach to Patients with Treatment-Naive or Refractory Chronic-Phase Disease. *Hematology*. 2011;121-127.

Baccarani M et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27:6041- 6051.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.

Sprycel, EMA-EPAR - Scientific Discussion 30/11/2006. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000709/human_med_001062.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Sprycel, EMA-Assessment Report For Sprycel (dasatinib). No.: EMEA/H/C/000709/II/23. Novembre 2010. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000709/human_med_001062.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Tasigna, EMA-EPAR - Scientific Discussion 28/11/2007 Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000798/human_med_001079.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Tasigna, EMA-Assessment Report For

TASIGNA (nilotinib). No.: EMEA/H/C/000798/II/0029. Dicembre 2010. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000798/human_med_001079.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Saglio G. et Al. for the ENEST investigators, Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leucemia. *N Eng J Med* 2010;362:2251-9

Kantarjian HM et Al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 841-51

Hughes T.P. Nilotinib (Tasigna) Found Superior to Imatinib (Gleevec) in Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: ENESTnd Update. Abstract da *American Society of Hematology, 52nd Annual Meeting and Exposition*

Kantarjian H. et Al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leucemia. *N EngJ Med* 2010;362:2260-70

Shah N. Dasatinib (Sprycel) Versus Imatinib (Gleevec) In Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: The DASISION Trial, 18-Month Follow-up. *American Society of Hematology, 52nd Annual Meeting and Exposition*

Kantarjian HM et Al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2011 Dec 9. [Epub ahead of print]

Legenda

Qualità delle evidenze:

alta ★★★★★
moderata ★★★☆☆
bassa ★★☆☆☆
Molto bassa ★☆☆☆☆

Valutazione benefici/rischi:

☺ favorevole
☹ incerto
☹ sfavorevole

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di nilotinib e dasatinib
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

Appendice 2.

Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di nilotinib e dasatinib

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante (1-3)/importante (4-6) /critico o essenziale (7-9). Di seguito si riporta la media delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

Esiti di beneficio	media	importanza
Risposta molecolare	9	critico
Intervallo libero da progressione	8	critico
Risposta ematologica	8	critico
Risposta citogenetica	8	critico
Persistenza della risposta citogenetica a 2 anni	8	critico
Persistenza della risposta molecolare a 2 anni	8	critico
Persistenza della risposta citogenetica a 5 anni	8	critico
Persistenza della risposta molecolare a 5 anni	7	critico
Qualità della vita	7	critico
Sopravvivenza libera da progressione	7	critico
Sopravvivenza globale (overall survival)	6	importante
Esiti di tossicità generale e specifica	media	importanza
Mortalità correlabile al trattamento	8	critico
Tossicità di grado III o IV	8	critico
Pancreatiti	7	critico
Versamenti pleurici	6	importante
Sindrome edemigena	6	importante

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al, Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

Appendice 3. Tabelle delle evidenze

Tabella 1:

sintesi dei benefici e dei rischi per **nilotinib** nei pazienti con LMC (Ph+) in prima linea di terapia

Ref.Saglio G..et Al. N Eng J Med 2010;362:2251-9. - EPAR →ENEST					Criteri GRADE (valutazione qualitativa):
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Intervento 1	Intervento 2	Controllo	
RCT di fase III, in aperto	846 pazienti con nuova diagnosi di Leucemia Mieloide Cronica Philadelphia positiva (LMC Ph+) in fase cronica, I linea, PS (almeno= 2)	n. pz =282	n pz = 281	n. pz =283	<input type="checkbox"/> problemi di validità interna <input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
Fattori di stratificazione: Sokal risk score (età, dimensioni della milza, conta piastrinica periferica, conta dei blasti): - alto - intermedio - basso	Età mediana: 47,47,46 aa Sesso: Maschi→ 56%,62%,56% Etnia: Caucasici→ 60%,66%,66% Asiatici→27%,23%,25% Neri→4%,4%,2% Altro→9%,7%,6% Tempo medio dalla diagnosi (giorni) →31 ,31,28 Gruppo di rischio (sec. Sokal): Basso→37%,37%,37% Intermedio→36%,36%,36% Alto→28%,28%,28%	Nilotinib 300 mg x 2/die per os	Nilotinib 400 mg x 2/die per os	Imatinib 400 mg/die per os	
BENEFICI					
MMR-(Tasso di) risposta molecolare maggiore a 12 mesi (esito primario)					P value
Tutti i pazienti	% n. pz =282	% n pz = 281	% n. pz =283		P<0.001 (per entrambi i gruppi vs imatinib)
Pazienti con valutazione su RQ-PCR a 12 mesi	44%	43%	22%		
Risposta molecolare maggiore a 24 mesi					P value
	% 57%	% 54%	% 30%		n.r.
Sottogruppo					
Pazienti con indice di rischio alto (sec. Sokal)	n. pz =78 41%	n. pz =78 32%	n. pz =78 17%		P value n.r.
Tempo alla risposta molecolare maggiore	Mesi 8.6	Mesi 11	Mesi Non raggiunto		P value P<0.001
CCR-Tasso di risposta citogenetica completa a 12 mesi (esito secondario)					
Tutti i pazienti (ITT)	n. pz =282 80%	n. pz = 281 78%	n. pz =283 65%		P<0.001 (per entrambi i gruppi vs imatinib)
CCR-Tasso di risposta citogenetica completa a 12 mesi					
Pazienti con indice di rischio alto (Sokal) 78 paz. per gruppo	% 74%	% 63%	% 49%		n.r.
- Progressione vs fase accelerata o crisi blastica					
Tutti i pazienti	n. pz =282 <1%	n pz = 281 <1%	n. pz =283 4%		P=0.01 (nilotinib 300 mg/bid 1 vs imatinib) P=0.004 (nilotinib 400 mg/bid 1 vs imatinib)

Rischi/Eventi avversi				
	Nilotinib 300 mg x 2/die per os	Nilotinib 400 mg x 2/die per os	Imatinib 400 mg/die per os	P value
Eventi avversi-Grado 3-4	n. pz =279	n pz = 277	n. pz =280	n.r.
Non ematologici				
Rash	<1%	3	1	n.r.
Mal di testa	1	1	0	n.r.
Nausea	<1	1	0	n.r.
Prurito	<1	<1	0	n.r.
Mialgia	<1	0	0	n.r.
Stanchezza	0	1	<1	n.r.
Vomito	0	1	0	n.r.
Diarrea	1	0	1	n.r.
Spasmo muscolare	0	1	1	n.r.
Edema palpebrale	0	<1	<1	n.r.
Alterazioni ematologiche				
Neutropenia	12	10	20	n.r.
Trombocitopenia	10	12	9	n.r.
Anemia	3	3	5	n.r.
Alterazioni biochimiche				
Aumento bilirubina totale	4	8	<1	n.r.
Aumento fosfatasi alcalina	0	0	<1	n.r.
Diminuzione del fosfato	5	5	8	n.r.
Aumento del glucosio	6	4	0	n.r.
Aumentol delle lipasi	6	6	3	n.r.
Aumento amilasi	<1	1	1	n.r.
Aumento creatinina	0	0	<1	n.r.
Aumento ALT	4	9	2	n.r.
Aumento AST	1	3	1	n.r.

n.r.: non riportato

Tabella 2:

sintesi dei benefici e dei rischi associati a **dasatinib** in pazienti con LMC (Ph+) in prima linea di terapia

Ref. Kantarjian H et al. <i>N Eng J Med</i> 2010;362:2260-70		Intervento	Controllo	Criteri GRADE (valutazione qualitativa):
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	N pz = 259	N pz=260	
RCT, di fase III, in aperto Studio di superiorità.	519 pazienti con nuova diagnosi di Leucemia Mieloide Cronica Philadelphia positiva (LMC Ph+) in fase cronica, I linea, PS 0-2 Età mediana →46,49 aa Pazienti con età > 65 anni →8%,9% Sesso: maschi→ 56%,63% ECOG PS: 0→82%,79% 1→18%,20% 2→0,1% Tempo medio dalla diagnosi alla randomizzazione →1 mese Gruppo di rischio (sec. Hasford): Basso→ 33%,33% Intermedio→ 48%,47% Alto→ 19%,19% Conta piastrinica (mediana)x 10⁻⁹/l → 448 (58-1880),390 (29-2930) Conta leucociti (mediana)x 10⁻⁶/l →25.1(2.5-493),23.5 (1.4-475) Precedente terapia per CML: Idrossiurea→73%,73% Anagrelide→3%,1% Imatinib→1%,2%	Dasatinib100 mg/die per os	Imatinib 400 mg a/die per os	<input type="checkbox"/> problemi di validità interna <input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
Fattori di stratificazione (secondo Hasford risk-score):				
-Basso rischio -Medio rischio -Alto rischio				
BENEFICI				
CCR - Tasso di risposta citogenetica completa a 12 mesi (esito primario)				
Nei pazienti con risposta confermata		n=199 77%	n=172 66%	p value (IC 95%) 0,007
In tutti i pazienti (non confermata) <i>post-hoc analysis</i>		n=216 83%	n=186 72%	p value (IC 95%) 0,001
Pazienti con indice di rischio alto		78%	64%	n.r.
Pazienti con indice di rischio intermedio		78%	72%	n.r.
Pazienti con indice di rischio basso		94%	76%	n.r.
MMR - Tasso di risposta molecolare maggiore (esito secondario)				
A qualsiasi tempo		n=135 52%	n=88 34%	P value (IC 99%) <0.0001
A 12 mesi <i>post-hoc analysis</i>		n=119 46%	n=73 28%	P value (IC 99%) <0.0001
Pazienti con indice di rischio alto		31%	16%	n.r.
Pazienti con indice di rischio intermedio		45%	28%	n.r.
Pazienti con indice di rischio basso		56%	36%	n.r.
Tempo al raggiungimento della risposta citogenetica completa		-	-	HR/ P value (IC 99%) HR=1.5; p<0.0001
Tempo al raggiungimento della risposta molecolare maggiore		-	-	HR/ P value (IC 99%) HR= 2; p<0.0001
Progressione vs la fase blastica della LMC				
Tutti i pazienti		n=259 1.9%	n=260 3.5%	n.r.
Progression free survival				
Tutti i pazienti (dato a 12 mesi)		96%	97%	n.r.
Overall survival				
Tutti i pazienti (dato a 12 mesi)		97%	99%	n.r.

Rischi/Eventi avversi	Intervento Dasatinib 100 mg/di	Controllo Imatinib 400 mg/di	P value (IC 95%)
Eventi Avversi Grado 3-4	n=258 %	n=258 %	
Citopenia			
Neutropenia	21	20	n.r.
Trombocitopenia	19	10	n.r.
Anemia	10	7	n.r.
Eventi avversi non ematologici			
Ritenzione idrica	1	1	n.r.
- Edema superficiale	0	<1	n.r.
- Altro	1	<1	n.r.
Diarrea	<1	1	n.r.
Infiammazione muscolare	0	<1	n.r.
Dolore muscolare	0	<1	n.r.
Rash	0	1	n.r.
Fatigue	<1	0	n.r.

n.r.: non riportato

