

Raccomandazioni per il trattamento delle persone che vivono con LMC

Una sintesi a misura di paziente delle raccomandazioni di European LeukemiaNet 2020 per il trattamento della leucemia mieloide cronica.

Publicato da LMC AdvocatesNetwork



Contenuti

Premessa da parte del gruppo di lavoro	2
Introduzione	3
Procedure diagnostiche	3
LMC in diverse popolazioni (epidemiologia)	4
Fattori prognostici al momento della diagnosi	4
Definizioni di reazione	4
Monitoraggio, reazione al trattamento e obiettivi	5
Trattamenti per la LMC attualmente disponibili	6
Trattamento di prima linea	6
Imatinib (Glivec® o Gleevec® o imatinib generico)	7
Dasatinib (Sprycel®)	7
Nilotinib (Tasigna®)	7
Bosutinib (Bosulif®)	8
Radotinib (Supect®)	8
Interferone alfa (IFN α)	8
Generici	8
Costi del TKI e rapporto costo-efficacia	8
Trattamento di seconda linea	9
Trattamento oltre la seconda linea	9
Ponatinib (Iclusig®)	9
Tossicità, effetti collaterali e complicazioni	10
Opzioni di trattamento per mutazioni resistenti del BCR-ABL1	11
Trattamento della fase avanzata della LMC	12
Trapianto di cellule staminali	12
Tenore di vita	12
Remissione libera da trattamento	13
Gravidanza e capacità genitoriale	13

Premessa da parte del gruppo di lavoro

La **Leucemia Mieloide Cronica (LMC)** è un tumore raro del sangue e del midollo osseo. La LMC è un tipo di leucemia che ha inizio nelle cellule staminali del midollo osseo. Le cellule staminali normalmente maturano in una delle tre principali linee cellulari del sangue: globuli bianchi, globuli rossi o piastrine. Quando le cellule staminali diventano anormali e vengono prodotti troppi globuli bianchi, è qui che ha inizio la LMC. Con il tempo, le cellule della LMC sostituiscono le normali cellule del midollo osseo, impedendo così al midollo osseo stesso di produrre cellule del sangue sane. Con il progredire della malattia, il numero di globuli bianchi normali diminuisce.

Ci sono tre fasi della LMC:

Fase cronica (CP) - Questa è la fase iniziale in cui il corpo produce troppi globuli bianchi. Questa fase può durare da mesi ad anni. Se compaiono sintomi, è probabile che siano lievi e che possano facilmente passare inosservati.

Fase accelerata (AP) - Se non trattate, le cellule della LMC potrebbero subire ulteriori cambiamenti biologici e la malattia potrebbe progredire ad uno stadio più avanzato.

Fase blastica (BP) - In questa fase, il 20% o più delle cellule sono cellule leucemiche immature (cancro) chiamate blasti che si trovano nel sangue o nel midollo osseo. La malattia peggiora e il paziente non si sente bene in generale.

Nell'uomo, ogni cellula contiene normalmente 22 coppie di cromosomi e due cromosomi sessuali (XX o XY). Ogni cromosoma contiene migliaia di geni. Nelle cellule della LMC, parte del cromosoma 9 si unisce a parte del cromosoma 22. Questo porta alla formazione del cosiddetto cromosoma Philadelphia (Ph). Di conseguenza, parte di un gene chiamato ABL1, che si trova normalmente nel cromosoma 9, si unisce a parte di un gene chiamato BCR, che si trova nel cromosoma 22. Il risultato è la formazione di un gene anomalo nel cromosoma 22 chiamato BCR-ABL1. Questo gene controlla la produzione di una proteina che ha la funzione di una tirosin-chinasi. Le tirosin-chinasi normalmente aiutano le cellule a dividersi e a moltiplicarsi. Tuttavia, il gene anomalo forma una tirosin-chinasi che produce troppi globuli bianchi. Un trattamento mirato a bloccare questa attività anomala delle tirosin-chinasi ha rivoluzionato il trattamento della LMC.

L'**European LeukemiaNet (ELN)**, una rete di ricerca finanziata pubblicamente, ha fornito delle **raccomandazioni per il trattamento della LMC** prima nel 2006 e poi con aggiornamenti nel 2009, 2013 e nuovamente nel 2020. Le attuali raccomandazioni per i pazienti adulti affetti da LMC sono state concordate da 34 esperti di LMC provenienti da Europa, America e Asia-Pacifico, sulla base dei migliori dati scientifici disponibili al momento della pubblicazione. L'ELN ha preparato raccomandazioni per medici e pazienti per rafforzare la comprensione che si ha della LMC.

L'aggiornamento delle raccomandazioni del 2020 da parte dell'ELN sottolinea il fatto che sono disponibili nuove opzioni di trattamento. In particolare, la prima formulazione generica dell'inibitore delle tirosin-chinasi (TKI) è stata approvata per la LMC. È stato inoltre introdotto un nuovo punteggio di sopravvivenza a lungo termine (ELTS) e sono stati identificati nuovi fattori di rischio. I test diagnostici sono ora descritti in modo più dettagliato. Il monitoraggio della risposta al trattamento mediante reazione a catena della polimerasi quantitativa (PCR) è raccomandato quando possibile. Interrompere il trattamento e raggiungere una remissione libera da trattamento (TFR) può essere considerato un obiettivo per i pazienti idonei che hanno accesso a un monitoraggio molecolare frequente e di alta qualità. Nuove raccomandazioni sono ora disponibili anche per la pianificazione familiare.

Abbiamo riepilogato per voi le raccomandazioni dell'ELN che potete utilizzare per discutere con il vostro medico della vostra malattia e delle scelte terapeutiche. La sintesi è stata stesa dal seguente gruppo di lavoro di rappresentanti dei pazienti:

- **Denis Costello**, (Presidente del gruppo di lavoro), CML Advocates Network
- **Jan Geissler**, CML Advocates Network/LeukaNET, Germania
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network/Israeli CML Patients Organisation, Israele
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza leukemie, Repubblica Ceca
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italia
- **Cornelia Borowczak**, LeukaNET, Germania
- **Rita Christensen**, LYLE - Patient organization for Lymphoma, Leukemia and MDS, Danimarca
- **Jelena Cugurovic**, Association of Serbia, Serbia
- **Zack Pemberton-Whiteley**, Leukaemia Care, Regno Unito

La sintesi è stata revisionata dai seguenti esperti:

- **Prof. Andreas Hochhaus**, Universitätsklinikum Jena, Jena, Germania
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Università di Bordeaux e Istituto Bergonié, Francia
- **Prof. Giuseppe Saglio**, Università di Torino, Italia
- **Prof. Jerald Radich**, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israele

Introduzione

Il trattamento della leucemia mieloide cronica (LMC) è cambiato negli ultimi anni. La LMC si è evoluta da un cancro mortale a una malattia gestibile. La maggior parte dei pazienti può beneficiare di una classe di farmaci altamente efficaci chiamati inibitori delle tirosin-chinasi (TKI). Oggi sono disponibili diversi TKI. Tuttavia, il trattamento è costoso e può portare a complicazioni. Pertanto, la malattia dovrebbe essere gestita da medici appositamente formati per trattare le esigenze specifiche di ogni paziente.

Molti pazienti con la LMC in fase cronica rispondono bene al trattamento e raggiungono un'aspettativa di vita quasi normale. Alcuni pazienti sono in grado di raggiungere una reazione molecolare profonda (DMR) stabile. Questi pazienti possono anche essere idonei a interrompere l'assunzione di TKI e continuare la loro vita senza l'uso di farmaci. Ciò viene chiamato remissione libera da trattamento (TFR). Questo traguardo terapeutico può essere disponibile solo per pochi pazienti che hanno accesso a farmaci efficaci ed a un monitoraggio di qualità. Per la maggior parte dei pazienti, gli obiettivi principali del trattamento includono il raggiungimento della risposta molecolare maggiore (MMR) e la normale sopravvivenza.

Procedure diagnostiche

Vengono effettuati diversi test ed esami per confermare se un paziente è affetto da LMC. Questi includono:

- **Visita medica** - Il vostro medico vi esamina, soprattutto per quanto riguarda la dimensione della milza e del fegato. Se aveste la LMC, la milza potrebbe essere ingrossata.
- **Conteggio completo del sangue** – Viene prelevato del sangue dalla vena del vostro braccio per valutare i diversi tipi di cellule del sangue e le loro quantità.
- **Test citologici e citogenetici** - Un campione di cellule del midollo osseo (aspirato midollare) viene rimosso con un ago cavo. Questo test permette al medico di determinare la forma e la funzione delle cellule del sangue nel midollo osseo e lo stadio della LMC. Il vostro medico può anche prelevare un frammento di osso per controllare la presenza di blasti (**biopsia del midollo osseo**). La presenza di blasti in questo campione osseo indica che il paziente potrebbe essere a rischio. Le cellule del midollo osseo sono valutate con test citogenetici. L'**analisi del cromosoma banding (CBA)** è raccomandata per rilevare il cromosoma Philadelphia e altre anomalie cromosomiche che denotano pazienti a rischio più elevato. Un altro test noto come **ibridazione fluorescente in situ (FISH)** deve essere eseguito se il BCR-ABL (gene della LMC) è stato identificato ma il cromosoma Philadelphia non è stato rilevato da altri test citogenetici e non è disponibile un PCR qualitativo.
- **Reazione a catena della polimerasi qualitativa (PCR)** - Questo test altamente sensibile rileva i BCR-ABL nel sangue o nel midollo osseo. Questo test deve essere eseguito al momento della diagnosi della LMC. Successivamente, viene utilizzato il test PCR quantitativo. I risultati del test quantitativo servono come valori di riferimento e sono utilizzati per valutare le variazioni nella quantità di BCR-ABL per aiutare a garantire l'efficacia del trattamento.
- **Elettrocardiogramma (ECG)** - I segnali elettrici nel cuore vengono registrati per verificare la presenza di malattie cardiache e di anomalie nella trasduzione del segnale nel cuore.
- **Profilo biochimico del sangue** - Dei test standard vengono eseguiti su un campione di sangue prelevato dalla vena. I risultati vengono poi confrontati con valori standard da uno stato di salute sano.

Il suo medico può anche chiederle di sottoporsi ad altre procedure diagnostiche. Questo dipenderà dalle vostre caratteristiche mediche, dalla vostra cartella clinica e da qualsiasi altra malattia che potreste avere.

LMC in diverse popolazioni (epidemiologia)

La LMC potrebbe colpire chiunque in qualsiasi fascia d'età. Nei paesi occidentali, i pazienti sono in media più anziani (oltre i 50 anni). In Africa o in Asia, la LMC è più comune nei gruppi di età più giovani, compresi bambini e adolescenti.

L'età gioca un ruolo importante nella gestione della LMC e dovrebbe essere presa in considerazione al momento di prendere decisioni riguardo il trattamento. I pazienti più anziani hanno una maggiore probabilità di ricevere cure per altre malattie. Nei pazienti più giovani, la pianificazione familiare e le questioni riguardanti una gravidanza sono delle considerazioni chiave da tenere a mente per il trattamento.

Fattori prognostici al momento della diagnosi

Al momento della diagnosi della LMC, la vostra età, dimensione della milza e altre misurazioni, come la conta delle cellule del sangue, possono influenzare il modo in cui si può rispondere al trattamento tramite TKI. Questi fattori prognostici devono essere valutati prima di iniziare qualsiasi trattamento farmacologico. I fattori prognostici sono utilizzati per calcolare il punteggio di rischio relativo a un paziente. Conoscere il vostro punteggio di rischio aiuta voi e il vostro medico a scegliere il trattamento migliore.

Tre sistemi prognostici sono stati utilizzati per calcolare il rischio di progressione della malattia e per valutare la sopravvivenza con la LMC: Sokal, Euro e EUTOS. Un quarto sistema, il più specifico punteggio di sopravvivenza a lungo termine (ELTS), è stato sviluppato nel 2016. Gli esperti dell'ELN raccomandano di utilizzare il nuovo sistema invece di quelli più vecchi. Il sistema di punteggio ELTS non considera i decessi non correlati alla LMC ma si concentra piuttosto sul rischio di morire a causa della LMC. Questo perché la maggior parte dei pazienti oggi ha un'aspettativa di vita quasi normale e non muore di LMC.

Anche altri fattori prognostici presenti al momento della diagnosi della LMC possono influenzare il risultato e devono essere attentamente monitorati. Questi fattori includono il contenuto di fibrosi nel campione di aspirato midollare e ulteriori cambiamenti cromosomici (le cosiddette aberrazioni cromosomiche aggiuntive o ACA) nelle cellule con il cromosoma Philadelphia.

Definizioni di reazione

L'obiettivo del trattamento TKI è quello di ottenere la remissione della malattia. Nella LMC, la risposta al trattamento viene valutata misurando le quantità delle copie di BCR-ABL (chiamate anche trascrizioni). Ci sono diversi livelli di risposta:

- **Reazione ematologica completa (CHR)** – Il conto delle cellule del sangue è tornato alla normalità. Gli esami del sangue non mostrano alcun globulo bianco immaturo. Inoltre, se inizialmente ingrossata, la milza è tornata a dimensioni normali.
- **Reazione citogenetica completa (CCyR)** - L'analisi citogenetica delle cellule del midollo osseo non mostra alcuna cellula portatrice del cromosoma Philadelphia in almeno 20 metafasi (la metafase è una fase del processo di divisione cellulare).
- **Reazione molecolare maggiore (MMR)** - Il test PCR quantitativo può ancora rilevare la presenza di BCR-ABL ma ad un livello inferiore (inferiore al 0,1%). Questa viene considerata essere una risposta eccellente.
- **Reazione molecolare profonda (MR4 o MR4.5)** - Il test PCR può ancora rilevare BCR-ABL ma ad un livello molto basso, vicino al limite minimo di rilevazione (BCR-ABL sotto lo 0,01% per MR4 e sotto lo 0,0032% per MR4.5). Alcuni laboratori che non sono in grado di rilevare BCR-ABL a questi bassi livelli, descrivono la malattia come molecolarmente non rilevabile. I laboratori di analisi dovrebbero dichiarare la sensibilità del loro test PCR. I livelli di BCR-ABL fino a $\leq 0,001\%$ possono essere rilevati (vedi Tabella 1).

La reazione molecolare è misurata in modo standardizzato secondo la Scala Internazionale (IS). Il laboratorio di analisi valuterà il numero di copie di BCR-ABL in relazione al numero di copie di un gene di riferimento come mostrato nella Tabella 1 (l'ABL1 come gene di controllo o altre copie del gene di controllo accettate a livello internazionale come il gene GUSB).

Tabella 1.

	MMR	MR ⁴	MR ^{4.5}	MR ⁵
Numero minimo di copie del gene di riferimento nel campione	10.000 ABL1 o 24.000 GUSB	10.000 ABL1 o 24.000 GUSB	32.000 ABL1 o 77.000 GUSB	100.000 ABL1 o 240.000 GUSB
Copie del gene di riferimento BCR-ABLsu scala internazionale in percentuale	≤ 0.1%	≤ 0.01%	≤ 0.0032%	≤ 0.001%

≤ significa inferiore o uguale a

Monitoraggio, reazione al trattamento e obiettivi

Il vostro medico monitorerà la vostra risposta al trattamento con TKI facendo dei test (come mostrato nella Tabella 2). Alcuni pazienti otterranno responsi, continuando quindi il trattamento. Altri pazienti possono non rispondere in modo ottimale al trattamento o possono diventare immuni ai TKI, necessitando di cambiare trattamento. Infine, alcuni pazienti potrebbero aver bisogno di cambiare trattamento poiché non tollerano più il farmaco.

In molti paesi sono disponibili test molecolari di alta qualità. I test citogenetici non sono più necessari per monitorare la reazione dopo la completa remissione citogenetica. La PCR quantitativa deve essere utilizzata, quando possibile, per contare le quantità di BCR-ABL nel sangue.

Tabella 2.

Esami del sangue	Ogni 2 settimane fino a una completa reazione ematologica. In alcuni casi possono essere necessari dei test più frequenti.
Test molecolari	PCR quantitativa: Almeno ogni 3 mesi anche dopo che la MMR è stata confermata. In alcuni casi possono essere necessari test più frequenti.
Test citogenetici	Analisi di bande cromosomiche (CBA): Deve essere effettuata solo in pazienti con un insolito scambio di materiale genetico tra cromosomi (le cosiddette traslocazioni atipiche), con copie rare o insolite di BCR-ABL che non possono essere valutate mediante la PCR quantitativa, per escludere ulteriori anomalie cromosomiche in pazienti che non rispondono o sono immuni al trattamento, o in pazienti che progrediscono verso la fase di accelerata o blastica. Ibridazione fluorescente in situ (FISH): Può essere necessaria in pazienti con insolite trascrizioni di fusione di BCR-ABL1.




I pazienti che hanno raggiunto la MMR hanno ottenuto una risposta ottimale. Tuttavia, essere in remissione non è uguale ad essere completamente guariti. Anche se i test non riescono a trovare alcuna traccia della LMC nelle cellule, la malattia può ritornare. Per questo motivo il monitoraggio è molto importante. Il vostro trattamento potrebbe dover essere continuato o addirittura cambiato.

I seguenti obiettivi del monitoraggio sono utilizzati per valutare l'efficacia del vostro trattamento:

- Una **risposta ottimale** significa che il trattamento porta ad una riduzione della quantità di BCR-ABL come indicato nella Tabella 3. Il vostro trattamento attuale dovrebbe essere continuato.
- Le **avvertenze** sono segni che la vostra malattia non risponde alle cure come previsto. Il vostro medico può esaminarvi più spesso per decidere se è necessario cambiare trattamento.
- Il **fallimento** significa che è improbabile che il trattamento sia efficace. Lei e il suo medico dovrete discutere le possibili opzioni per cambiare trattamento.

La tabella 3 mostra gli obiettivi di monitoraggio e i livelli di risposta della LMC.

Tabella 3.

Tempo	 Risposta Ottimale	 Avvertenze	 Fallimento
Alla diagnosi	Non viene applicato in questa fase	Aberrazioni cromosomiche aggiuntive (ACA) ad alto rischio nelle cellule con il cromosoma Philadelphia Alto rischio per il punteggio ELTS	Non viene applicato in questa fase
A 3 mesi	BCR-ABL \leq 10% nel test PCR	BCR-ABL $>$ 10% nel test PCR	BCR-ABL $>$ 10% nel test PCR se confermato entro 1-3 mesi
A 6 Mesi	BCR-ABL \leq 1% nel test PCR	BCR-ABL $>$ 1–10% nel test PCR	BCR-ABL $>$ 10% nel test PCR
A 12 mesi	BCR-ABL \leq 0.1% nel test PCR	BCR-ABL $>$ 0.1–1% nel test PCR	BCR-ABL $>$ 1% nel test PCR
Successivamente, in qualsiasi momento durante il trattamento	BCR-ABL \leq 0.1% nel test PCR	BCR-ABL $>$ 0.1–1% nel test PCR Perdita di \leq 0.1% (MMR)*	BCR-ABL $>$ 1% nel test PCR Resistenza alle mutazioni Aberrazioni cromosomiche aggiuntive (ACA) ad alto rischio nelle cellule con il cromosoma Philadelphia

* La perdita di MMR (livello BCR-ABL $>$ 0,1%) può anche indicare un fallimento successivo al TFR.

Nei pazienti che tentano la TFR, la risposta ottimale (in qualsiasi momento) è BCR-ABL \leq 0,01% (MR⁴).

Cambiare trattamento può essere preso in considerazione se non si ottiene la MMR dopo 36 o 48 mesi di trattamento.

Trattamenti per la LMC attualmente disponibili

L'ELN ha formulato delle raccomandazioni specifiche per il trattamento della LMC. La scelta del trattamento si basa sullo stadio personale della malattia e sulla LMC al momento della diagnosi. Il vostro medico valuta anche il vostro punteggio di rischio, il vostro stato di salute generale e altre condizioni mediche. I vostri obiettivi terapeutici sono presi in considerazione per determinare la terapia migliore per voi ma ciò potrebbe essere diverso dalle raccomandazioni dell'ELN. Il vostro medico potrebbe dover anche prendere in considerazione se alcuni farmaci sono disponibili e accessibili.

Gli obiettivi del trattamento possono mutare nel tempo. Per alcuni pazienti, l'obiettivo potrebbe essere la normale sopravvivenza o un buon tenore di vita con pochi o lievi effetti collaterali. In altri pazienti, il raggiungimento di una risposta molecolare profonda stabile e l'arresto della terapia farmacologica potrebbero essere gli obiettivi desiderati.

I trattamenti per la LMC sono definiti secondo l'ordine in cui sono solitamente prescritti: prima linea (data come prima linea di trattamento dopo la diagnosi), seconda linea, terza linea, quarta linea e quinta linea.

Trattamento di prima linea

I pazienti con sintomi della LMC o alti livelli di globuli bianchi possono essere trattati con l'idrossiurea per un breve periodo di tempo fino a quando la diagnosi della LMC viene confermata da test genetici. L'idrossiurea è una chemioterapia assunta per bocca che riduce il numero di globuli bianchi. L'idrossiurea può essere usata prima di iniziare il trattamento di prima linea per la LMC con un TKI.

Le TKI funzionano bloccando l'attività della tirosin-chinasi BCR-ABL ovvero il gene che causa la LMC. I TKI possono ridurre al minimo la malattia, ripristinando la salute e un buon tenore di vita. Alcuni pazienti possono anche raggiungere livelli non rilevabili di BCR-ABL₁, permettendo loro di interrompere il trattamento con TKI.

Diversi TKI sono stati approvati per il trattamento di prima linea e sono disponibili nella maggior parte dei paesi. La scelta di un TKI ottimale è guidata dal profilo di salute del paziente e dagli obiettivi di trattamento basati sulle decisioni condivise tra paziente e medico. Tutti i tipi di TKI non sono permessi (controindicati) durante la gravidanza.

Imatinib (Glivec® o Gleevec® o imatinib generico)

Imatinib è stato il primo TKI ad essere usato per trattare la LMC. Per questo motivo viene chiamato TKI di prima generazione. Imatinib è anche un trattamento per la LMC di prima linea. La terapia con imatinib produce buone risposte al trattamento e una normale aspettativa di vita nella maggior parte dei pazienti affetti da LMC. Dopo 1 anno di trattamento, il 20-60% circa dei pazienti ha raggiunto la MMR e dopo 5 anni di trattamento circa il 60-80% ha raggiunto la MMR. Circa il 35-70% dei pazienti raggiungono una DMR (MR⁴ o maggiore) dopo 5 anni. Complessivamente, tra il 90% e il 95% dei pazienti sopravvive dopo 5 anni e fino al 85% è sopravvissuto dopo 10 anni.

Il dosaggio standard nella fase cronica della LMC è di 400 mg una volta al giorno ma può essere ridotto a 300 mg se si ottiene una risposta ottimale o se imatinib non è ben tollerato. Una dose di 400 mg due volte al giorno può essere considerata per pazienti con diagnosi di fase accelerata. I pazienti che progrediscono verso una fase più avanzata mentre assumono imatinib, dovrebbero passare ad un TKI di seconda generazione. Nei pazienti che raggiungono un MMR con imatinib, la dose può essere abbassata (vedi Tabella 4).

Non ci sono state segnalazioni di pazienti trattati con imatinib che ne controindicano l'uso e le complicanze fatali sono sconosciute. Tuttavia, i pazienti con scarsa funzionalità cardiaca o renale devono essere monitorati con attenzione. Crampi muscolari e una sensazione di stanchezza (fatica) possono influenzare alcuni pazienti che utilizzano imatinib. Sono stati segnalati anche accumulo di acqua nel corpo, sintomi gastrointestinali, dolori articolari ed eruzioni cutanee. Questi sintomi possono risolversi dopo un certo lasso di tempo o dopo che i pazienti hanno interrotto l'assunzione di imatinib per un periodo.

Dasatinib (Sprycel®)

Dasatinib è stato sviluppato dopo imatinib, ha un profilo biochimico diverso ed è quindi chiamato TKI di seconda generazione. Dasatinib può essere utilizzato come trattamento di prima linea per la LMC. Ha un effetto più forte di imatinib e può portare ad una risposta più rapida e profonda sebbene la sopravvivenza del paziente sia simile. Dasatinib è anche efficace contro alcune mutazioni resistenti all'imatinib.

La dose approvata è di 100 mg una volta al giorno nella fase cronica della LMC e 70 mg due volte al giorno nella fase avanzata della LMC. Alcuni pazienti hanno anche raggiunto una buona risposta al trattamento con dosi fino a 50 mg con effetti collaterali minori.

Dasatinib può danneggiare i polmoni e il rivestimento dei polmoni (tossicità pleuro-polmonare) e non deve essere usato come trattamento di prima linea in pazienti che hanno malattie polmonari o cardiache. Queste complicanze possono verificarsi anche dopo una terapia cronica con dasatinib. Altri effetti collaterali di dasatinib sono generalmente simili a quelli di imatinib.

Nilotinib (Tasigna®)

Il vostro medico potrebbe anche prescrivere nilotinib, un altro TKI di seconda generazione usato come trattamento di prima linea. Come il dasatinib, il nilotinib porta ad una risposta più rapida e profonda rispetto all'imatinib sebbene la sopravvivenza del paziente rimanga simile. Nilotinib è efficace anche contro alcune mutazioni resistenti all'imatinib.

Nilotinib è approvato per un dosaggio di 300 mg due volte al giorno per una terapia di prima linea. In trattamenti di seconda linea o più avanzati, in seguito a resistenza alla terapia di prima linea, il dosaggio è di 400 mg due volte al giorno. Queste dosi più alte hanno portato a effetti collaterali cardiovascolari e devono essere usate con cautela.

Non dovrete usare nilotinib come trattamento di prima linea se avete malattie cardiache, problemi cardiovascolari o infiammazioni del pancreas. I pazienti con pressione alta, colesterolo alto o diabete mellito devono usare nilotinib con attenzione. Gli effetti collaterali cardiovascolari tendono a verificarsi più con nilotinib che con imatinib.

Bosutinib (Bosulif®)

Un'altra opzione per il trattamento di prima linea della LMC con un TKI di seconda generazione è il bosutinib. Come il dasatinib e il nilotinib, il bosutinib ha un'azione più forte e può portare ad una risposta più rapida e profonda rispetto all'imatinib. Il bosutinib può essere prescritto anche in pazienti che hanno mutazioni resistenti all'imatinib.

La dose approvata di bosutinib è di 400 mg una volta al giorno come trattamento di prima linea e 500 mg una volta al giorno se usato come terapia di seconda linea. Dosi più elevate non sono raccomandate. Dose più basse possono essere usate se i pazienti sperimentano effetti collaterali o se la risposta al trattamento è ottimale.

La diarrea colpisce quasi un paziente su tre che inizia ad assumere bosutinib ma di solito scompare con il passare del tempo. Segni di infiammazione epatica possono insorgere all'inizio del trattamento.

Radotinib (Supect®)

Il radotinib TKI di seconda generazione è disponibile come trattamento di prima linea solo in Corea del Sud. Una risposta molecolare significativamente più elevata è stata osservata con un dosaggio di 300 mg di radotinib due volte al giorno rispetto a quella ottenuta con imatinib. I valori dei test di funzionalità epatica sono spesso maggiori con radotinib.

Interferone alfa (IFN α)

Prima dell'introduzione dell'imatinib, l'interferone alfa (IFN α) era il miglior trattamento disponibile per la LMC. L'interferone alfa attiva il sistema immunitario contro le cellule della LMC. Oggi sono disponibili formulazioni migliori di interferone alfa conosciuto come interferone pegilato (PEG-IFN α). Varie combinazioni di PEG-IFN α con TKI sono in fase di valutazione nei pazienti per raggiungere una risposta molecolare più rapida e profonda e aumentare il numero di pazienti che possono interrompere il trattamento.

Generici

Una formulazione generica di imatinib è ora disponibile in tutto il mondo ed è previsto che il dasatinib generico sarà presto disponibile. I TKI generici sono meno costosi dei prodotti TKI originali e, quindi, più convenienti per i pazienti. I costi più bassi dei farmaci possono migliorare la compliance dei farmaci, soprattutto per i pazienti che devono pagare per essi.

Le TKI generiche sono un'alternativa accettabile alle TKI originali purché sia stata dimostrata la stessa qualità. Il dosaggio della versione generica dovrebbe essere lo stesso di quella del TKI originale. Il passaggio di un paziente dal farmaco originale a quello generico richiede un monitoraggio molecolare più frequente e una valutazione degli effetti collaterali per una durata di 6 mesi. Ciò per garantire che il trattamento sia efficace e sicuro. In seguito, il monitoraggio della risposta dovrebbe essere lo stesso del TKI originale. Idealmente, i pazienti affetti da LMC non dovrebbero passare da un prodotto generico a un altro con lo stesso principio attivo.

Costi del TKI e rapporto costo-efficacia

La maggior parte dei pazienti con LMC continuerà a prendere un TKI per tutta la vita. Il rapporto costo-efficacia del trattamento è una considerazione importante da fare nella scelta del TKI più adatto. Gli studi hanno dimostrato che un imatinib generico è un trattamento iniziale economicamente conveniente per la fase cronica della LMC.

Trattamento di seconda linea

Il trattamento di seconda linea è per una malattia o una condizione successiva ad un trattamento iniziale (trattamento di prima linea). Lei e il suo medico potete decidere di cambiare il suo TKI iniziale di prima linea con un altro TKI di seconda linea. Non è una decisione insolita e potrebbe essere presa per i seguenti motivi:

- Fallimento o resistenza: il trattamento attuale deve essere modificato e deve essere controllata la presenza di mutazioni
- Intolleranza e complicazioni legate al trattamento: per tali motivi, cambiare trattamento è un'opzione da considerare anche per quanto riguarda la risposta al trattamento stesso
- Attenzione: continuare o modificare il trattamento, sono opzioni che devono essere prese in considerazione in base a una reazione insufficiente, alle caratteristiche individuali del paziente e alla sua tolleranza

Imatinib, dasatinib, nilotinib e bosutinib possono essere utilizzati come opzioni di trattamento di seconda linea dopo l'intolleranza alle dosi sopra descritte. Per trattamenti successivi ad una resistenza, la dose appropriata potrebbe essere diversa. Vengono utilizzate anche le stesse definizioni di reazione al trattamento. Non esistono studi che confrontino i TKI tra loro e la scelta del TKI è legata al paziente. Pertanto, l'ELN non raccomanda l'uso di alcun TKI di seconda generazione specifico, a meno che i pazienti non abbiano una mutazione di BCR-ABL1. Le opzioni terapeutiche in caso di mutazioni specifiche sono indicate nella Tabella 5. Per il trattamento di seconda linea, tutti i pazienti devono continuare il trattamento con un TKI nelle fasi acuta, blastica o cronica della LMC. I pazienti in fase cronica che non raggiungono la reazione citogenetica, devono continuare ad assumere TKI se non sono disponibili altre opzioni. Proseguire con il trattamento sembrerebbe migliorare la sopravvivenza in questi pazienti.

Trattamento oltre la seconda linea

Delle opzioni terapeutiche potrebbero essere ancora disponibili per i pazienti che non rispondono a due o più TKI. Tuttavia, la sopravvivenza potrebbe non essere ottimale nei pazienti con un livello BCR-ABL maggiore di 1% o in quelli che non raggiungono una risposta citogenetica completa. La scelta di un TKI dipende dalle mutazioni BCR-ABL del paziente. Ponatinib è l'unica TKI efficace per una specifica mutazione (T315I). Il trapianto di cellule staminali deve essere considerato come un'opzione di trattamento per la LMC in pazienti che non rispondono adeguatamente a due o più TKI.

Ponatinib (Iclusig®)

Ponatinib è il farmaco con l'azione più forte tra tutti i BCR-ABLTKI approvati. Si può ricevere ponatinib, un TKI di terza generazione, come terapia di terza linea se non si risponde ad altri due TKI. Potete anche ricevere ponatinib se avete la mutazione genetica chiamata T315I. Questa mutazione può causare resistenza a tutti gli altri farmaci ad eccezione di ponatinib. Tuttavia, il vostro medico potrebbe ritenere che ponatinib non sia adatto a voi se avete problemi cardiovascolari.

La dose iniziale approvata di ponatinib è di 45 mg una volta al giorno. Effetti collaterali cardiovascolari si sono verificati con ponatinib e questi compaiono più frequentemente con l'aumento della dose. L'ELN raccomanda quindi di iniziare il trattamento ad una dose più bassa di 30 mg o 15 mg nei pazienti con rischi cardiovascolari. La dose viene aumentata solo in caso di necessità urgente. Per i pazienti che hanno ottenuto una risposta al trattamento, anche la dose giornaliera è stata ridotta a 15 mg.

Una breve sintesi per la scelta di TKI per la LMC in fase cronica è riportata nella Tabella 4.

Tabella 4.

Linea di trattamento	Quali pazienti?	Quale trattamento?
1 ^a linea	Tutti i pazienti	400 mg o meno di Imatinib una volta al giorno se MMR è stato raggiunto 300 mg una volta al giorno se mal tollerato 100 mg di Dasatinib una volta al giorno o possibilmente una dose fino a 50 mg una volta al giorno 300 mg di Nilotinib due volte al giorno 400 mg di Bosutinib una volta al giorno o una dose inferiore se non tollerata 300 mg di Radotinib due volte al giorno (solo in Corea del Sud)
2 ^a linea	Insuccesso o resistenza al trattamento	Qualsiasi TKI non utilizzato in 1 ^a linea, guidato dall'analisi delle mutazioni BCR-ABL1 ^{**} : per esempio, F317L/V/I/C, con T315A 400 mg di nilotinib due volte al giorno o 500 mg di bosutinib una volta al giorno
	Intolleranza ed effetti collaterali	Qualsiasi TKI non utilizzato in 1 ^a linea, la scelta dipende dalla risposta del paziente e dal trattamento. Potrebbe essere necessario adattare il dosaggio.
3 ^a linea o successive	Insuccesso o resistenza al trattamento	Qualsiasi TKI non utilizzato in 1 ^a linea, guidato dall'analisi delle mutazioni BCR-ABL1: per esempio, con T315I 45 mg di ponatinib una volta al giorno o una dose più bassa se mal tollerata; abbassare la dose dopo una risposta iniziale; è preferibile utilizzare ponatinib anche quando la 1 ^a o 2 ^a linea sono fallite e non sono presenti mutazioni specifiche.
	Scarsa risposta a 2 o più TKI	Considerare il trapianto di cellule staminali

* L'idrossiurea viene somministrata ai pazienti sintomatici in attesa della conferma della LMC, IFN α in combinazione con TKI è un approccio recente al trattamento di prima linea della LMC

** Vedere Tabella 5 per tutte le mutazioni specifiche

Tossicità, effetti collaterali e complicazioni

Come tutti i farmaci, il trattamento con TKI provoca effetti collaterali indesiderati e complicazioni altrimenti noti come reazioni avverse. Il vostro medico terrà conto di queste reazioni avverse, del vostro stato di salute generale e dello stato della vostra LMC quando sceglierà un TKI adatto a voi. Secondo l'ELN, dovrebbero essere considerati i seguenti tipi di reazioni avverse:

1. Le reazioni avverse ematologiche, come una diminuzione anomala della conta delle cellule del sangue (neutropenia, trombocitopenia e anemia). Questi cambiamenti si verificano tipicamente durante la prima fase del trattamento. Potrebbe essere necessario ridurre la dose per un po' di tempo ma solitamente non è necessario modificare la TKI.
2. Reazioni avverse non ematologiche:
 - "Effetti collaterali" che influenzano il modo in cui il trattamento viene tollerato e compromettono il tenore di vita. Circa il 30% dei pazienti deve modificare il proprio trattamento a causa di questi effetti collaterali.
 - dei cambiamenti che influiscono sulla vostra salute e sul tenore di vita o addirittura portano alla morte, possono essere chiamate "complicazioni". Tanti quanto il 15% dei pazienti fa richiesta di cambiare trattamento a causa di queste complicazioni.

Come per tutti i farmaci, l'uso di qualsiasi TKI può comportare tossicità, tuttavia, non è paragonabile a quella della chemioterapia. Le tossicità causa complicazioni che sono rilevanti nella scelta della TKI giusta per ogni paziente. Se avete o avete avuto una certa malattia o condizione, allora questo può essere un motivo per non fornirvi una TKI specifica.

Per esempio, con la malattia delle arterie (malattia cardiovascolare) è fortemente controindicato l'uso di nilotinib di prima linea o ponatinib di seconda o terza linea, a meno che non ci sia un'altra opzione di trattamento. Per uno scarso apporto di ossigeno (insufficienza respiratoria) e una malattia polmonare (malattia pleuro-polmonare), è fortemente controindicato l'uso di dasatinib di prima linea. L'imatinib non dovrebbe essere somministrato a pazienti con problemi renali significativi (insufficienza renale). Al momento non sono note altre forti controindicazioni all'imatinib o al bosutinib.

Il rischio di blocco delle arterie (malattia occlusiva arteriosa) è più alto con ponatinib, seguito da nilotinib ma molto più basso con altre TKI.

L'accumulo di acqua intorno ai polmoni (versamento pleurico) avviene principalmente con il dasatinib.

Con qualsiasi TKI si possono verificare problemi di diarrea o costipazione. La diarrea si manifesta soprattutto con il bosutinib ma normalmente viene risolto. I problemi possono essere minori con una dose di 400 mg di bosutinib una volta al giorno e l'uso di loperamide può aiutare a prevenire o trattare i sintomi.

Lo zucchero nel sangue può aumentare (iperglicemia) principalmente con nilotinib e deve essere monitorato attentamente. Il colesterolo alto può anche verificarsi con nilotinib.

La tossicità del fegato (epatotossicità) può essere causata da qualsiasi TKI ma si verifica principalmente con bosutinib e nilotinib. Di solito, solo i marcatori dell'infiammazione aumentano senza gravi lesioni al fegato.

La riduzione della conta delle cellule del sangue (citopenia) si verifica con tutti i TKI durante le prime settimane di terapia. Questi effetti possono, di solito, essere gestiti con una terapia di supporto.

Nilotinib e bosutinib possono provocare l'aumento di una proteina chiamata lipasi. A volte, ciò può portare ad un'infiammazione del pancreas e l'uso di un'altra TKI è allora preferibile.

Opzioni di trattamento per mutazioni resistenti del BCR-ABL1

L'esperienza con il trattamento di prima linea nei pazienti con LMC mostra che dal 10% al 15% dei pazienti sono resistenti all'imatinib e meno del 10% dei pazienti sono resistenti a un TKI di seconda generazione. Resistenza significa che non si sta ottenendo una risposta soddisfacente al trattamento. La resistenza può verificarsi perché i pazienti non assumono il trattamento come prescritto o perché hanno una specifica mutazione BCR-ABL che non risponde alla TKI. Le mutazioni sono la causa della resistenza in un paziente su tre nella fase cronica ed in due pazienti resistenti su tre nelle fasi accelerata e blastica.

La tabella 5 mostra le TKI consigliate nel caso della resistenza della mutazione BCR-ABL valide per qualsiasi linea di trattamento:

Tabella 5.

Quali mutazioni?	Quale trattamento?
Pazienti che hanno la mutazione T315I	Ponatinib
Pazienti che hanno le mutazioni F317L/V/I/C, T315A	Dasatinib, bosutinib*, o ponatinib
Pazienti che hanno la mutazione V299L	Nilotinib o ponatinib
Pazienti che hanno le mutazioni Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib*, o ponatinib

* Non vi è ancora una conferma riguardo al fatto se i pazienti con mutazioni, quali E255V o E255K, possono essere trattati efficacemente con bosutinib

Trattamento della fase avanzata della LMC

Pochissimi pazienti passano alla fase avanzata della LMC. Gli esperti dell'ELN raccomandano ai medici di seguire i passi della Tabella 6 per gestire la malattia in fase terminale.

Tabella 6.

Strategia consigliata per il trattamento della fase avanzata LMC	
Prevenzione della progressione della malattia eliminando il BCR-ABL1	<ul style="list-style-type: none"> Assicuratevi che il trattamento con TKI funzioni bene
Comparsa di aberrazioni cromosomiche aggiuntive ad alto rischio (ACA) come segno di progressione precoce	<ul style="list-style-type: none"> Osservare attentamente, considerare l'intensificazione del trattamento utilizzando ponatinib o il trapianto di cellule staminali
Fase blastica primaria	<ul style="list-style-type: none"> Iniziare con imatinib, passare a una TKI di seconda generazione basato sulla presenza di mutazioni specifiche
Resistenza ad un TKI di seconda generazione in prima o seconda linea	<ul style="list-style-type: none"> Utilizzare ponatinib a meno che non siano presenti fattori di rischio cardiovascolare o utilizzare un farmaco che è in fase di sperimentazione in studi clinici Considerare il trapianto di cellule staminali
Fallimento di ponatinib	<ul style="list-style-type: none"> Il trapianto precoce di cellule staminali è raccomandato in quanto il rischio di progressione della malattia è elevato
Fase accelerata	<ul style="list-style-type: none"> Trattare il paziente come ad alto rischio; procedere al trapianto di cellule staminali se la risposta non è ottimale
Progressione alla fase blastica	<ul style="list-style-type: none"> Tentare di riportare la malattia ad una seconda fase cronica Risultati con TKI attualmente disponibili sono scarso (meno di 1 anno) Considerare l'aggiunta della chemioterapia La scelta della TKI dovrebbe essere basata sulla terapia precedente e sullo stato della mutazione BCR-ABL1 Dopo aver raggiunto la seconda fase cronica si procede al trapianto di cellule staminali senza indugio

Trapianto di cellule staminali

Se nessuno dei farmaci raccomandati per la LMC è efficace o disponibile, il vostro medico può suggerirvi di ricevere cellule staminali da un donatore sano. Questa procedura è chiamata trapianto di cellule staminali allogeniche (allo-SCT) e potrebbe offrire una cura.

Il trapianto di cellule staminali può essere una possibilità per i pazienti nella fase cronica della LMC che non rispondono o sono intolleranti a due o più TKI. Nei paesi in cui il trattamento con TKI per tutta la vita è troppo costoso, il trapianto di cellule staminali può essere un'opzione di trattamento meno costosa per i pazienti nella fase cronica della LMC. Il trapianto di cellule staminali rimane una possibilità anche per i pazienti in fase accelerata che non ottengono una risposta ottimale e per i pazienti in fase blastica. Prima di ricevere un trapianto di cellule staminali, i pazienti vengono trattati con le TKI. In fase blastica incontrollata e resistente, il trapianto di cellule staminali non è raccomandato. Per questi pazienti, la chemioterapia e/o le cure palliative potrebbero essere più adatte.

Tenore di vita

Il successo del trattamento con le TKI significa che molti pazienti ora vivono quasi quanto le persone non affette da LMC. Il tenore della vita è diventato sempre più importante e i questionari sugli esiti compilati dai pazienti si sono dimostrati utili per comprendere le sfide a lungo termine che i pazienti affetti da LMC devono affrontare. Sono necessarie ulteriori ricerche per migliorare ulteriormente in futuro l'aspettativa della vita di tutti i pazienti affetti da LMC.

Remissione libera da trattamento

I pazienti che hanno risposto bene al trattamento con le TKI e che hanno mantenuto una risposta molecolare profonda per un lungo periodo di tempo potrebbero non avere più bisogno di un trattamento con le TKI. Alcuni di questi pazienti possono essere idonei a tentare di interrompere il trattamento sotto controllo medico. Interrompere il trattamento in questo modo è noto come remissione libera da trattamento (TFR). È importante osservare che alcuni pazienti che sono idonei alla TFR preferiscono continuare il trattamento.

Secondo le raccomandazioni dell'ELN, prima di interrompere il trattamento **devono** essere soddisfatti i seguenti criteri:

- Il paziente è nella prima fase cronica della LMC.
- Il paziente è motivato a interrompere il trattamento e comunica bene.
- Il paziente ha accesso a PCR quantitativa di alta qualità con risultati di test disponibili con rapidità.
- Il paziente acconsente a un monitoraggio più frequente dopo l'interruzione del trattamento. Ciò vuol dire mensilmente per i primi 6 mesi, ogni 2 mesi per i successivi 6-12 mesi e da allora in poi ogni 3 mesi.

Inoltre, prima di interrompere il trattamento, devono essere soddisfatti i seguenti criteri minimi:

- Il paziente sta prendendo l'attuale TKI in prima o seconda linea se l'intolleranza è stata la sola ragione per cambiare TKI.
- Il paziente ha le tipiche trascrizioni del BCR-ABL1.
- Il paziente ha usato TKI per più di 5 anni (o più di 4 anni con un TKI di seconda generazione).
- Il paziente è in DMR (MR⁴ o superiore) per più di 2 anni.
- Il paziente non ha avuto un fallimento nel trattamento precedente.

I **criteri aggiuntivi** per l'interruzione del trattamento sono considerati ottimali quando:

- Il paziente ha ricevuto il trattamento con le TKI per più di 5 anni.
- Il paziente è in DMR da più di 3 anni se MR⁴.
- Il paziente è in DMR per più di 2 anni se MR^{4.5}

Non tutti i pazienti sono in grado di mantenere il TFR dopo l'interruzione del trattamento, anche se tutti i criteri di cui sopra sono stati soddisfatti. Negli studi clinici, la malattia si è ripresentata in circa il 50% dei pazienti dopo l'arresto della TKI. Ciò è avvenuto per lo più nei primi 6-8 mesi. Questo è il motivo per cui frequenti test molecolari sono molto importanti durante il primo anno dall'interruzione del trattamento. Sebbene la malattia raramente si ripresenti dopo un anno di TFR, questo può comunque accadere anche molto più avanti. I pazienti dovrebbero quindi essere monitorati ogni 3 mesi per tutta la vita per evitare che la malattia progredisca inosservata. Di solito, i pazienti con recidiva molecolare possono riprendere il trattamento con TKI. La maggior parte di questi pazienti (90%-95%) raggiunge di nuovo livelli di malattia non rilevabili.

Parlate con il vostro medico se pensate di tentare il TFR. Il vostro medico dovrebbe esaminare con voi i potenziali rischi e benefici. La decisione finale di interrompere il trattamento TKI dovrebbe essere presa solo congiuntamente da voi e dal vostro medico.

Gravidanza e capacità genitoriale

Potreste essere in una fase in cui state pianificando di avere una famiglia. E potreste voler sapere in che modo la vostra malattia e il vostro trattamento potrebbero influire su questi piani.

È diventato evidente che gli uomini che stanno prendendo un TKI di prima o seconda generazione non incorrono maggiori rischi di anomalie nei loro figli. Pertanto, gli uomini che hanno intenzione di diventare padre di un bambino non hanno bisogno di smettere di prendere imatinib, bosutinib, dasatinib o nilotinib. Attualmente ci sono pochi o nessun dato sugli effetti di altri TKI sullo sperma o sulla prole.

Nelle donne, tuttavia, tutti le TKI sono controindicate durante la gravidanza e devono essere interrotte in quanto le TKI possono danneggiare i bambini non ancora nati. Si consiglia alle donne di discutere con il proprio medico le opzioni disponibili per continuare o interrompere il trattamento e per continuare o interrompere la gravidanza, soprattutto nelle donne con malattie in stadi più avanzati. Se necessario, IFN α

può essere usato per controllare la LMC durante la gravidanza. Le donne non dovrebbero assumere TKI durante l'allattamento perché piccole quantità passano nel latte materno.

Le donne che desiderano rimanere incinte e che sono idonee a TFR possono interrompere il trattamento con TKI. Le donne che perdono la MMR durante la gravidanza di solito non hanno bisogno di riprendere il trattamento prima del parto. Le donne che perdono la MMR prima della gravidanza devono riprendere il trattamento. Una volta che hanno raggiunto di nuovo un DMR duraturo, possono tentare una seconda interruzione del trattamento e poi provare a rimanere incinta.

Ringraziamenti

La sintesi si basa sull'articolo *European LeukemiaNet 2020 recommendations for treat chronic myeloid leukemia* che è stato pubblicato sulla rivista medica *Leukemia* nel 2020 (riferimento completo: Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 34, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). È possibile accedere e scaricare l'articolo originale all'indirizzo <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

Il gruppo di lavoro ringrazia Lidija Pecova per il supporto alla gestione del progetto e Marion Alzer per la stesura e la redazione di questa sintesi.

Questo documento è il risultato di un progetto sviluppato con il paziente. Il contenuto editoriale completo e definitivo è interamente di competenza della CML Advocates Network (<https://www.cmladvocates.net/>), presentato dalla Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Berna, Svizzera.

Il progetto, comprese le traduzioni, è stato finanziato attraverso una sovvenzione didattica senza restrizioni da parte di Pfizer alla CML Advocates Network.

L'autorialità e la proprietà di questo documento sono di esclusiva competenza della CML Advocates Network.

Questo documento è disponibile in più lingue all'indirizzo: <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

Version: 15 SEP 2020 (v1.0/2020)