

DASATINIB

LMC Ph+ resistent o intolerant a imatinib i fases avançades

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Càtala d'Oncologia

Data 2/7/07

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

Fàrmac: Dasatinib

Justificació de la sol.licitud: LMC Ph + resistent o intolerant a imatinib

Data recepció de la sol.licitud: 19/06/2007

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Dasatinib

Nom comercial: Sprycel®

Laboratori: Bristol-Myers Squibb

Grup terapèutic: Denominació: Altres citostàtics; Codi ATC: L01XE06

Via d' administració: oral

Tipus de dispensació: Medicament de Diagnòstic Hospitalari, però el Servei Català de la Salut estableix que en l'àmbit del CatSalut la dispensació de Sprycel® es pugui efectuar des dels serveis de farmàcia dels hospitals de la XHUP.

Via de registre: centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de xx unitats	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Sprycel 20 mg comp	56 comprimits	656418.9	33,505€
Sprycel 50mg comp	56 comp	656419.6	67,01€
Sprycel 70mg comp	56 comp	656420.2	67,01€

4.- AREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d' acció.

Dasatinib és un inhibidor de la kinasa BCR-ABL i s'uneix no només a la conformació inactiva sinó també a l'activa. També és un inhibidor de les kinases de la família SRC juntament amb altres kinases oncogèniques específiques incloent ©-KIT, kinases del receptor ephrin i del receptor PDGFβ.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades

AEMyPS y EMEA (20/11/2006)

- Tractament de malalts adults amb leucèmia mieloide crònica (LMC) en fase crònica, accelerada o blàstica, amb resistència o intolerància al tractament previ, inclòs imatinib.
- Tractament de malalts adults amb leucèmia linfooblàstica aguda (LLA) amb cromosoma Filadelfia positiu (Ph+) i crisis blàstica linfoide procedent de LMC amb resistència o intolerància al tractament previ

FDA (28/6/2006)

- Tractament de malalts adults amb leucèmia mieloide crònica (LMC) en fase crònica, accelerada o blàstica, amb resistència o intolerància al tractament previ, inclòs imatinib. Aquesta indicació està basada en taxes de resposta hematològica i citogenètica i

actualment encara no es disposa de dades de benefici clínic (milloria de símptomes, increment de supervivència...).

- Tractament de malalts adults amb leucèmia linfooblàstica aguda (LLA) amb cromosoma Filadelfia positiu (Ph+) i crisis blàstica linfoide procedent de LMC amb resistència o intolerància al tractament previ

Es defineix com resistència a imatinib:

- Primària: Fallida a assolir resposta hematològica complerta (RHC) (en 3-6 mesos) o resposta citogenètica major (RcyM) (en 12 mesos)
- Adquirida: Progressió després de RHC o RcyM

Es defineix com intolerància a imatinib: incapacitat de tolerar 400mg/dia o més de imatinib o discontinuació del tractament per toxicitat.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Administració via oral: 70mg/12 h pel matí i la nit, amb o sense aliments.

Durada del tractament: als assaigs clínics el tractament es va continuar fins progressió de la malaltia o fins intolerància. No s'ha estudiat l'efecte de la suspensió del tractament després d'assolir una resposta citogenètica complerta (RcyC).

Escalada de dosis:

Als assaigs clínics a LMC i LLA Ph+ es va permetre en malalts que no assolien resposta hematològica i/o citogenètica, l'augment gradual de la dosis a 90mg/12h (LMC fase crònica) o 100mg/12h (LMC fase accelerada, blàstica o LLA Ph+).

Modificació de dosi:

- Per mielosupressió
 - ✓ En LMC fase crònica: quan els neutròfils < 0,5x10⁹/L i/o plaquetes < 50x10⁹/L suspendre la dosis i reiniciar a dosis normal i a dosis reduïda en segon episodi (50mg/12h via oral) i en tercer episodi (40mg/12h)
 - ✓ En LMC fase accelerada, blàstica y LLA Ph+: quan els neutròfils < 0,5x10⁹/L i/o plaquetes < 10x10⁹/L descartar citopènia per malaltia i suspendre la dosis i reiniciar a dosis normal i a dosis reduïda en segon episodi (50mg/12h via oral) i en tercer episodi (40mg/12h)
- Per altres toxicitats: s'ha de suspendre el tractament i reiniciar a dosis reduïda.
- Insuficiència hepàtica: no s'ha realitzat assaigs en aquesta situació clínica. Com es un fàrmac que es metabolitza per via hepàtica, s'ha d'utilitzar amb precaució
- Insuficiència renal: no s'ha realitzat assaigs en aquesta situació clínica. Com es un fàrmac que el seu aclariment renal és < 4% del total, no s'espera una disminució de l'aclariment corporal en insuficiència renal.

4.4 Farmacocinètica.

Absorció: Biodisponibilitat correcta, amb lleu modificació pel menjar (increment del 21% de l'AUC quan es dona amb menjars).

Distribució: S'uneix a proteïnes plasmàtiques aproximadament un 96% i presenta una ampla distribució al cos amb volum aparent de distribució de 2505l.

Metabolisme: Es metabolitza per via hepàtica, primàriament pel CYP3A4 i en menys extensió per altres isoformes del CYP.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l' Hospital/mercat

No es disposa de cap altre tractament específicament aprovat per aquesta indicació. La única alternativa possible de comparació seria la de imatinib a dosis altes.

Fàrmacs	Dasatinib	Imatinib dosis alta
Posologia	70mg/12h	400mg/12h
Característiques diferencials	Actiu en resistent i intolerants a imatinib	Dosis altes s'havien utilitzat en malalts resistents a imatinib dosis baixes

5.- EVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Amb data 28/6/2007 es va realitzar una cerca bibliogràfica mitjançant PubMed i es disposa de l'informe EPAR de la EMEA i de l'informe CEDER de la FDA. Els assaigs clínics fase II (no es disposa de cap estudi fase III) disponibles són:

Estudi	Objectiu estudi	Tipus d'estudi / control	Tractaments assajats	Nº pacients
Assaig clínic no controlat				
Fase II START-C CA180013	LMC fase crònica resistent o intolerant	Estudio obert	Dasatinib	186
Fase II START-A CA180005	LMC fase accelerada resistent o intolerant	Estudi obert	Dasatinib	107
Fase II START-B CA180006	LMC fase blàstica	Estudi obert	Dasatinib	74
Fase II START-L CA180015	LLA Ph+ o blàstica limfoide	Estudi obert	Dasatinib	78
Fase II amb 2 braços randomitzat START-017 CA180017	LMC fase crònica		Dasatinib vs imatinib dosis altes	150

5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

➤ Estudi CA180013-START-C

Assaig clínic fase II multicèntric per determinar l'activitat de dasatinib en malalts amb LMC Ph+ en **fase crònica** amb resistència a altes dosis d'imatinib (>600mg/d) o intolerància a imatinib. La resistència o intolerància es defineix com:

- Desenvolupament de malaltia progressiva durant tractament amb imatinib (>600mg/d) amb resistència adquirida o primària
- LMC amb resistència a imatinib <600mg/dia amb mutació genètica del gen que codifica el BCR-ABL que s'associava a un alt nivell de resistència a imatinib
- Intolerància a imatinib a qualsevol dosi definida com toxicitat hematològica grau 3 o superior

Objectiu:

- **Principal:** taxa de resposta citogenètica major (RCM) en malalts amb LMC en fase crònica i resistència a imatinib
- **Secundari:** taxa de RCM en malalts amb intolerància a imatinib, durada de la RCM i temps fins RCM en els grups de malalts resistents i intolerants a imatinib

La mitjana de temps des del diagnòstic inicial de LMC fins administració de la primera dosi de dasatinib va ser de 64 mesos (5,3 anys, interval 4 a 251 mesos). La durada en els malalts resistents va ser de 77 mesos (interval 4 a 251 mesos) i en els intolerants 26 mesos (interval 4 a 145 mesos).

Objectiu Principal: RCM	Total (n=186)	Intolerants (n=59, 32%)	Resistents (n=127, 68%)
Completa (0%)	61 (32,8%)	33 (55,9%)	28 (22%)
Parcial (0-35%)	22 (11,8%)	10 (16,9%)	12 (9,4%)
Menor (35-65%)	9 (4,8%)	1 (1,7%)	8 (6,3%)
Mínima (65-95%)	19 (10,2%)	2 (3,4%)	17 (13,4%)
Sense resposta (>95%)	49 (26,3%)	6 (10,2%)	43 (33,9%)
NA	26 (14%)	7 (11,9%)	19 (15%)

➤ Estudi CA180017-START017

Assaig clínic multicèntric, **randomitzat**, obert en malalts que havien fracassat a imatinib 400 o 600mg/dia.

Es randomitzaren (2:1) a dasatinib (70mg/12h) o imatinib (400mg/12h). Es permetia el creuament si els malalts presetnaven intolerància o progressió.

Es disposen de les dades de 150 malalts: 101 a dasatinib i 49 a imatinib.

Objectiu	Dasatinib	Imatinib a dosis alta
RHC abans creuament	92%	82%
RCMa	35%	29%
RCC	21%	8%
Fracàs (com progressió creuament)	15%	76%

➤ Estudi CA180005-START-A

Assaig clínic fase II multicèntric per determinar l'activitat de dasatinib en malalts amb LMC Ph+ en **fase accelerada** amb resistència o intolerància a imatinib.

La resistència o intolerància es defineix com:

- Diagnòstic de LMC en fase crònica que progressa a accelerada durant tractament amb imatinib >400mg/d
- Diagnòstic de LMC en fase accelerada i fracàs per assolir resposta hematològica després de >4 setmanes d'imatinib >600mg/d
- Diagnòstic de LMC en fase accelerada o blàstica que progressa a LMC en fase accelerada després de resposta hematològica inicial
- Intolerància a imatinib a dosis <400mg/d

Els criteris d'exclusió són similars a l'estudi CA180013.

Objectiu:

- **Principal:** taxa de resposta hematològica major (RHMa) i la taxa de resposta hematològica global (RHG) a dasatinib en malalts amb LMC en fase accelerada amb resistència primària o adquirida a imatinib
- **Secundari:** durada de la RH, temps afins resposta, resposta citogenètica i molecular

Resultats

Objectiu	Total (n=107)	Resistents (n=99, 93%)	Intolerants (n=8, 7%)
Durada tractament (mesos)	5,5	5,5	6,0
Durada resposta-RHMa (interval) (mesos)	0,9-9,5	0,9-9	1,4-8,5
Resposta hematològica n(%)			
RHG	86 (80%)	80 (81%)	6 (75%)
RHMa	63 (59%)	58 (59%)	5 (63%)
RHC	35 (33%)	33 (33%)	2 (25%)
Resposta citogenètica n(%)			
RCMa	33 (31%)	32 (32%)	1 (13%)
RCC	23 (21%)	23 (23%)	

➤ Estudi CA180006-START-B

Assaig clínic fase II multicèntric per determinar l'activitat de dasatinib en malalts amb LMC Ph+ en **fase mieloblàstica** (>30% blastes mieloids en sang perifèrica o moll d'ós o infiltrats extramedulars de cèl.lules leucèmiques amb morfologia mieloblàstica en sang perifèrica) amb resistència o intolerància a imatinib.

La resistència o intolerància es defineix com:

- Malalts amb diagnòstic inicial de LMC en fase crònica amb progressió a fase mioide durant tractament amb imatinib >400mg/d
- Malalts amb diagnòstic inicial de LMC en fase accelerada amb progressió a fase mioide durant tractament amb imatinib >600mg/d
- Malalts amb diagnòstic inicial de LMC en fase mieloblàstica que compleixen criteris de fase mieloblàstica després de al menys 4 setmanes de tractament amb imatinib >600mg/d

Els criteris d'exclusió són similars a l'estudi CA180013.

Objectiu:

- **Principal:** taxa de resposta hematològica major (RHMa) i la taxa de resposta hematològica global (RHG) a dasatinib en malalts amb LMC en fase mieloblàstica amb resistència primària o adquirida a imatinib
- **Secundari:** durada de la RH, temps fins resposta, resposta citogenètica i molecular

Resultats

Objectiu	Total (n=74)	Resistents (n=68)	Intolerants (n=7)
Resposta hematològica n(%)			
RHMa	24 (32%)	23 (34%)	1 (17%)
Resposta citogenètica n(%)			
RCMa	22 (30%)	20 (29%)	2 (33%)

➤ Estudi CA180015-START-L

Assaig clínic fase II multicèntric per determinar l'activitat de dasatinib en malalts amb LMC Ph+ en **fase linfoblàstica** o **LLA amb cromosoma Ph+** amb resistència o intolerància a imatinib.

Els criteris d'exclusió són similars a l'estudi CA180013.

Objectiu:

- **Principal:** taxa de resposta hematològica major (RHMa) i la taxa de resposta hematològica global (RHG) a dasatinib en malalts amb LMC en fase linfoblàstica o LLA Ph+ amb resistència primària o adquirida a imatinib

- **Secundari:** durada de la RH, temps fins resposta, resposta citogenètica i molecular

Resultats (n=78)

- LMC linfoblàstica

Objectiu	Total (n=42)	Resistents (n=37)	Intolerants (n=5)
Resposta hematològica n(%) RHMa	13 (31%)	12 (32%)	1 (20%)

- LLA Ph+

Objectiu	Total (n=36)	Resistents (n=34)	Intolerants (n=2)
Resposta hematològica n(%) RHMa	15 (42%)	13 (38%)	2 (100%)

5.2.b Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats –Assaig pivotal

Dels estudis utilitzats per l'aprovació de dasatinib en les diferents situacions de la malaltia, només l'assaig CA180017-START017 és en front un altre alternativa terapèutica, en aquest cas imatinib dosis altes. Però certament aquesta avaluació en front alternativa és difícil ja que estem parlant d'una situació clínica on no hi havia alternatives, excepte entrar en remissió per posteriorment anar a transplant. Pot ser d'ara en endavant, amb altres alternatives que puguin aparèixer, com el nilotinib i d'altres inhibidors de les kinases, ja es podran realitzar assaigs comparatius.

Les variables utilitzades per avaluació d'eficàcia són respostes, ja sigui hematològica o citogenètica. Per una més gran validesa de les dades seria desitjable la utilització de variables més dures, com supervivència. Però és difícil amb dissenys d'estudis fase II.

6. EVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1 Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Toxicitat no hematològica: Reaccions adverses a medicament notificades en >5% dels casos en la globalitat dels assaigs clínics (n=911)

Resultats (%)	Tots els graus	Grau 3-4
Infeccions	8	2
Anorèxia	11	<1
Cefalea	24	1
Hemorràgia	23	7
Hemorràgia digestiva	8	5
Vessament pleural	19	4
Diarrees	34	4
Nàusees	22	1
Exantema	24	1
Artralgies	6	<1
Edema	23	2
Fatiga	15	2
Astènia	8	<1

Es van produir hemorràgia en el SNC en 3 pacients (<1% dels casos), 2 van ser mortals i es van associar amb trombocitopènia grau 4.

Les dades in vitro suggereixen que dasatinib té capacitat de perllongar la repolarització cardíaca ventricular. En els assaigs clínics fase II, 9 malalts van presetar allargament QT com

reacció adversa. Els assaigs clínics no inclouen malalts amb malaltia cardiovascular important o no controlada.

Toxicitat hematològica:

Grup de malalts	Grau 3-4
RN normals a l'inici de dasatinib	
LMC crònica	40%
LMC fase accelerada	68%
LMC mieloblàstica	80%
LMC linfoblàstica o LLA Ph+	67%
RN grau 1-2 a l'inici dasatinib	
LMC crònica	>80%
LMC fase accelerada	>80%
LMC mieloblàstica	>80%

6.4 Precaucions d'ús

Precaucions

- Pacients amb insuficiència hepàtica: no hi ha dades amb malalts amb insuficiència hepàtica greu i es recomana precaució amb insuficiència hepàtica moderada.
- Precaució en pacients anticoagulats, per risc de augment de sagnat.
- Precaució en malalts que tinguin o puguin desenvolupar allargament de QT. La hipopotassèmia i hipomagnessèmia s'ha de corregir abans de administrat dasatinib.

Interaccions

Dasatinib es metabolitza principalment per l'isoenzim CYP3A4 i segons els estudis és un inhibidor del CYP3A4 .

S'ha de vigilar l'ús concomitant amb substractes i moduladors del citocrom CYP3A4.

- En pacients que rebin tractament concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4 es poden veure augmentada la exposició a dasatinib. L'estudi en marxa CA180021 aportarà més indicació en aquesta situació clínica.
- En l'administració conjunta de dasatinib amb rifampicina, es va veure una reducció important de la exposició a dasatinib (disminució d'un 81% la AUC). Altres inductors del CYP3A4 s'han d'evitar (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, Hypericum perforatum...)

L'ús concomitant amb antagonistes H2 (ranitidina), omeprazol o hidròxid de alumini/magnesi pot reduir l'exposició a dasatinib (en un estudi en fase I es va reduir l'exposició en un 61%). No es recomana la utilització de antagonistes H2 o inhibidors de la bomba de protons. Però es poden administrat productes com hidròxid d'alumini fins 2 hores abans o 2 hores després de l'administració de dasatinib.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Cost tractament . Cost incremental.

Cost tractament

Tractament complet: dasatinib 70mg/12h

	Dosis/dia	Cost(€/mes	Cost(€/6 mesos*
Dasatinib	70mg(12h	3.753€	33.515€

*nº setmanes mesos estimats segons estudi fase crònica on la mitjana se seguiment va ser de 6 mesos i el rang de manteniment en resposta va ser de 2 a 19 mesos.

Cost tractament comparat amb estàndard de tractament

No es disposa de cap altre tractament específicament aprovat per aquesta indicació. La única alternativa possible de comparació seria la de imatinib a dosis altes.

Fàrmacs	Dasatinib	Imatinib dosis alta
Posologia	70mg/12h	400mg/12h
Cost/mes	3.753€	4.690€
CI/mes	-937€	

Cost-eficàcia incremental

L'anàlisi del cost-eficàcia en aquesta indicació només es podria realitzar si estigués establert un altre tractament específic per aquesta indicació. Com ja s'ha indicat en l'apartat anterior, la única possibilitat seria amb imatinib a dosis altes basat en les dades de l'estudi CA180017-START017, però són dades poc madures i només amb dades de resposta.

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. Fitxa Tècnica Sprycel®
2. Fitxa Tècnica Glivec®
3. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2007.
4. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net
5. EMEA. European Public Assessment Report 2006.
6. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Sprycel (dasatinib). Clinical NDA Review.
7. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, Ritchie E, Hamerschlak N, Coutre S, Hochhaus A, Guilhot F, Saglio G, Apperley J, Ottmann O, Shah N, Erben P, Branford S, Agarwal P, Gollerkeri A, Baccarani M. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3207-13.
8. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, Facon T, Goldberg SL, Cervantes F, Niederwieser D, Silver RT, Stone RM, Hughes TP, Muller MC, Ezzeddine R, Countouriotis AM, Shah NP. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*. 2007 Mar 15;109(6):2303-9.
9. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, Cortes J, O'Brien S, Nicaise C, Bleickardt E, Blackwood-Chirchir MA, Iyer V, Chen TT, Huang F, Decillis AP, Sawyers CL. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2531-41.
10. Jabbour E, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Kantarjian HM. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2007 Jun 1;109(11):2171-81.
11. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, Robak T, Khoroshko N, Masszi T, Skotnicki A, Hellmann A, Zaritsky A, Golenkov A, Radich J, Hughes T, Countouriotis A, Shah N. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5143-50
12. Fausel C. Novel treatment strategies for chronic myeloid leukemia. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63 (Suppl 8): S15-20.