

DASATINIB/NILOTINIB

LMC Ph+ resistent o intolerant a imatinib

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

Data 21/7/10

Informe tècnic d'avaluació comparatiu dels fàrmacs inhibidors de kinasa (TK) dasatinib (informe complementari a 29/6/2007) i nilotinib (informe complementari a 26/6/2008) en la indicació de LMC ph+ resistent o intolerant a imatinib en fase crònica (FC) i accelerada (FA). Com no es comparteix indicació aprovada en LMC fase blàstica ni en LLA, aquestes indicacions no són objecte d'aquest informe comparatiu.

La realització d'aquest informe tècnic es basa en les següents raons:

1. Acords **reunió del 18/6/2010 de Mesures de l'Ús racional del medicament en front la crisi** a l'ICO on s'indica

“Definició de medicaments homòlegs (MH) i negociació amb la indústria farmacèutica segons els fàrmacs proposats i amb aprovació prèvia de la Comissió Farmacoterapèutica i/o dels grups de treball de ICOPraxis”

2. Acta de la **reunió de seguiment de MHDA: Institut Català d'Oncologia (Hospitalet i Badalona) amb CatSalut Regió Sanitària Barcelona** (Codi: ICOs MHDA_01-10) amb data 9-06-10

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

Fàrmac: Dasatinib/Nilotinib

Indicació clínica sol·licitada: Leucèmia Mieloide Crònica cromosoma Filadelfia positiu (LMC Ph+) resistent o intolerant a imatinib.

Declaració conflicte d' Interessos dels autors: No existeixen conflicte d'interessos

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Dasatinib/Nilotinib

Nom comercial: Sprycel®/Tasigna®

Laboratori: Bristol-Myers Squibb/Novartis

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

Via d' administració: oral

Tipus de dispensació: Medicaments de Diagnòstic Hospitalari, però el Servei Català de la Salut estableix que en l'àmbit del CatSalut la dispensació 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 comprimets	656418.9	33,505€
Sprycel 50mg comp	56 comp	656419.6	67,01€
Sprycel 70mg comp	56 comp	656420.2	67,01€
Tasigna 200mg càps dures	112càp	6602355	33,50€

4.- AREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d' acció.

1. 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 PDGF β .
2. Nilotinib és un inhibidor de la kinasa BCR-ABL i s'uneix amb 20 vegades més d'afinitat que imatinib al tipus "wild" i presenta activitat in vitro sobre 32 de 33 tipus mutats de BCR-ABL resistents a imatinib. També presenta activitat a kinases PDGF, Kit i Ephrin
- 3.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades

1. Dasatinib

AEMyPS i 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 crisi 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 crisi blàstica linfoide procedent de LMC amb resistència o intolerància al tractament previ

2. Nilotinib

AEMyPS i EMEA (29/11/2007)

- Tractament de malalts adults amb leucèmia mieloide crònica (LMC) cromosoma Filadelfia positiu en fase crònica (FC) i accelerada (FA) amb resistència o intolerància al tractament previ, inclòs imatinib. No es disposen de dades d'eficàcia en malalts amb LMC en crisi blàstica.

FDA (29/10/2007)

- Tractament de malalts adults amb leucèmia mieloide crònica (LMC) cromosoma Filadelfia positiu en fase crònica i accelerada, amb resistència o intolerància al tractament previ d'imatinib.

Els conceptes de resistència i intolerància a imatinib impliquen:

- Resistència a imatinib primària → fallida del tractament per assolir una resposta hematològica completa (RHC) als 3 mesos, una resposta citogenètica completa (RCyC) als 6 mesos o una resposta citogenètica major (RCyM) als 12 mesos.
- Resistència a imatinib adquirida → progressió de la malaltia després d'haver assolit una RHC o RCyM prèvia.

- Intolerància a imatinib → pacients que no han assolit una resposta citogenètica major i que presenten incapacitat de tolerar dosis d' imatinib $\geq 400\text{mg}$ o $\leq 1000\text{mg}/\text{dia}$, obligant a discontinuar el tractament per toxicitat associada al mateix.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

1. Dasatinib

- Dosi d'inici recomanada per a la LMC en fase crònica: 100 mg un cop al dia, administrada per via oral pel matí o per la nit.
- Dosi d'inici recomanada per a la LCM en fase accelerada, mieloide ò en fase blàstica limfoide ò en LLA Ph+: 70 mg administrats per via oral, dos cops al dia, un comprimit pel matí i un per la nit.
- 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 completa (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 $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ i/o plaquetes $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 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 $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ i/o plaquetes $< 10 \times 10^9/\text{L}$ 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.

2. Nilotinib

- Administració via oral: 400mg/12 h pel matí i la nit, sense aliments (2 hores després o 1 hora abans).
- Durada del tractament: als assaigs clínics el tractament es va continuar fins progressió de la malaltia o fins intolerància.
- Nilotinib pot administrar-se en combinació amb factors de creixement hematopoiètic com eritropoietina o factors estimulants de colònies de granulòcits (G-CSF) i també amb hidroxiurea o anagrelida, sempre que estigui clínicament indicat.

Modificació de dosis:

- Per mielosupressió
 - ✓ En LMC fase crònica: quan RAN $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ i/o plaquetes $< 50 \times 10^9/\text{L}$:
 1. Interrompre tractament amb Tasigna® i controlar hemogrames.
 2. Reiniciar el tractament a les 2 setmanes amb la dosi prèvia de 400mg dues vegades al dia quan RAN $> 1,0 \times 10^9/\text{L}$ i/o Plaquetes $> 50 \times 10^9/\text{L}$.
 3. Si hemograma es manté baix, pot ser necessari una reducció de la dosi a 400mg 1 vegada al dia.
 - ✓ En LMC fase accelerada: quan RAN $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ i/o laquetes $< 10 \times 10^9/\text{L}$:
 1. Interrompre tractament amb Tasigna® i controlar hemogrames.

2. Reiniciar el tractament a les 2 setmanes amb la dosi prèvia de 400mg dues vegades al dia quan RAN > 1,0 x 10⁹/L i/o Plaquetes > 20 x 10⁹/L.
3. Si hemograma es manté baix, pot ser necessari una reducció de la dosi a 400mg 1 vegada al dia.

- o Alteracions cardíques: Als assaigs clínics es van excloure malalts amb alteracions cardíques bassals. S'ha d'utilitzar en precaució en aquest grup de malalts, especialment en els que tinguin risc de prolongació de l'interval QT
- o Elevació lipasa sèrica: elevació grau 3-4 reducció de dosis a 400mg/dia interrompre el tractament
- o Elevació bilirrubina i ALT/AST: : elevació grau 3-4 reducció de dosis a 400mg/dia o interrompre el tractament
- o 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
- o 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 del aclariment corporal en insuficiència renal.

4.4 Farmacocinètica.

1. Dasatinib

Absorció: Biodisponibilitat correcte, 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.

2. Nilotinib

Absorció: Biodisponibilitat correcte (30%), amb modificació important relacionada pel menjar (increment del 82% de l'AUC quan es dona amb menjars).

Distribució: S'uneix a proteïnes plasmàtiques aproximadament un 98%.

Metabolisme: Es metabolitza per via hepàtica, primàriament pel CYP3A4 i en menys extensió per altres isoformes del CYP com CYP2C8

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.

Característiques comparades amb altres fàrmacs similars			
Nom	Dasatinib (Sprycel®)	Nilotinib (Tasigna®)	Imatinib (Glivec®)
Presentació	Comp 20mg Comp 50mg Comp 70mg	Càps 200mg	Comp 100mg Comp 400mg
Posologia	LMC Ph+ FC: 100mg/dia oral LMC Ph+ FA i CB: 70mg/12h oral (amb o sense aliments)	400mg/12h oral (en dejú)	≥400mg/dia oral (600-800mg/dia) (amb aliments)
Característiques diferencials	Indicat en LMC Ph+ FC, FA i CB resistent o intolerant a imatinib. També aprovat en LLA Ph+.	Indicat en LMC Ph+ FC i FA resistent o intolerant a imatinib. No aprovat en LMC Ph+ CB ni LLA ph+.	Utilitzat en pacients resistents a imatinib a dosis altes

5.- EVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Amb data 26/06/2010 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 i fase III (dasatinib) disponibles en la indicació objecte de l'informe (LMC resistent o intolerant a imatinib en fase crònica (FC) i accelerada(FA)) són:

Estudi	Objectiu estudi	Tipus d'estudi / control	Tractaments assajats	Nº pacients
Assaig clínic no controlat DASTINIB				
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 amb 2 braços i randomitzat START-R CA180017	LMC fase crònica		Dasatinib vs imatinib dosis altes	150
Fase III amb 4 braços i randomitzat CA180-034	LMC fase crònica resistent o intolerant	Estudi obert	Dasatinib a diferents dosis	670
Fase III amb 2 braços i randomitzat CA 180-035	LMC fase accelerada resistent or intolerant	Estudi obert	Dasatinib a diferents dosis	319
Assaig clínic no controlat NILOTINIB				
Fase I 2101-01	Farmacocinètica Escalada de dosis LMC i LLA	Estudio obert	Nilotinib	119
Fase I 2101-01	Relació exposició seguretat 2101E2 LMC-fase crònica (FC) 2101E1 LMC fase accelerada (FA)	Estudio obert	Nilotinib	FC n=320 FA n=119

No s'inclouen els assaigs clínics que avaluen les indicacions no objecte de l'informe (LMC en fase blàstica i LLA).

5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

1. Dasatinib

➤ 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).

Presentem les dades de 8 mesos de seguiment

Objectiu Principal: RCM	Total (n=186)	Intolerants (n=59)	Resistents (n=127)
Completa (0%)	73 (39%)	38(64%)	35 (28%)
Parcial (0-35%)	24(13%)	9(15%)	15 (12%)
Menor (35-65%)	7 (4%)	1 (2%)	5(6%)
Mínima (65-95%)	16 (9%)	1(2%)	15 (12%)
Sense resposta (>95%)	nd	nd	nd
NA	nd	nd	nd

nd= no disponible

➤ Estudi CA180017-START-R

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.

Presentem les dades de 24 mesos de seguiment (publicat: 15/09/2009)

Objectiu	Dasatinib (%)	Imatinib a dosis alta (%)
RHC	94 (93%)	40 (82%)
RCMa	54 (53%)	16 (33%)
RCC	44 (44%)	9 (18%)
Fracàs (com progressió creuament)	54(46%)	43(88%)

➤ 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:

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

Presentem les dades de 8 mesos de seguiment

Objectiu	Total (n=107)	Resistents (n=99)	Intolerants (n=8)
Durada tractament (mesos)	8,3	nd	nd
Durada resposta-RHMa (interval) (mesos)	0,86-8,4	nd	nd
Resposta hematològica n(%)			
RHG	87 (80%)	80 (81%)	7 (88%)
RHMa	69 (64%)	64 (65%)	5 (63%)
RHC	42 (39%)	39 (39%)	3 (38%)
Resposta citogenètica n(%)			
RCMa	35 (33%)	34 (34%)	1 (13%)
RCC	26 (24%)	25 (25%)	

nd= no disponible

➤ Estudi CA180034

Assaig clínic en fase III, internacional, aleatoritzat i obert de dasatinib en pacients amb LMC en fase crònica amb resistència ò intolerància a imatinib, per avaluar l'eficàcia (resposta citogenètica (RC)) i seguretat de dasatinib administrat 1 ò 2 cops al dia.

Nº de pacients:670

Tractament: dasatinib 140mg/24h, 70mg/12h, 100/24h, o 50mg/12h

Presentem les dades actualizats (publicat: 10/08/2009)

Variable avaluada	100mg/24h (n=167)	50mg/12h (n=168)	140mg/24h (n=167)	70mg/12h (n=168)
Objectiu principal:				
- Resposta hematològica complerta (RHC)	153 (92%)	155 (92%)	145 (87%)	148 (88%)
- Resposta citogenètica major (RCM)	106 (63%)	103 (61%)	105 (63%)	103 (61%)
- Resposta citogenètica complerta (RCC)	83 (50%)	84 (50%)	84 (50%)	90 (54%)
- Efectes adversos*	16 (10%)	27 (16%)	28 (17%)	27 (16%)
· Anèmia (p= 0,032)				
· Leucopènia (p= 0,079)	27 (16%)	42 (25%)	33 (20%)	38 (23%)
· Neutropènia (p= 0,035)	55 (33%)	72 (43%)	68 (42%)	68 (41%)
· Trombopènia(p= 0,001)	37 (22%)	52 (31%)	64 (39%)	61 (37%)

* Grades 3/4

➤ Estudi CA180035

Assaig clínic en fase III, internacional, aleatorizado i obert de dasatinib en pacients amb LMC en fase accelerada amb resistència ò intolerància a imatinib per evaluar l'eficàcia (RHMa) i seguretat de dasatinib administrat 1 ò 2 cops al dia.

Nº de pacients: 319

Posologia: dasatinib 140mg/24h vs 70mg/12h

Objectiu:

- **Principal:** taxa de resposta hematològica major (RHMa) a dasatinib en malalts amb LMC en fase accelerada amb resistència primària o adquirida a imatinib
- **Secundaria:** taxa de resposta hematològica global (RHG), resposta citogenètica, temps fins resposta i durada de la resposta, PFS, Supervivència global (OS) i seguretat.

Presentem les dades de 24 mesos de seguiment

Variable avaluada	140mg/24h			70mg/12h		
	Total (n=158)	Resistens (n=117)	Intolerants (n=41)	Total (n=159)	Resistens (116)	Intolerants (n=43)
Objectiu primario RHMa	104(66%)	74 (63%)	31(76%)	108(68%)	79(68%)	18(43%)
Objectius secundaris:						
▪ RHG	118(75%)	83(71%)	36(88%)	120(76%)	86(74%)	34(79%)
▪ RHC	74(47%)	51(44%)	20(50%)	82(52%)	53(46%)	23(53%)
▪ RCMa	61(39%)	42(36%)	19(46%)	68(43%)	48(42%)	19(44%)
▪ RCC	50(32%)	34(29%)	17(41%)	52(33%)	38(33%)	14(33%)
▪ PFS	80(51%)			87(55%)		
▪ OS	99(63%)			114(72%)		

2. Nilotinib

De diferents subgrups de l'estudi 2101 es van fer anàlisis: farmacocinètica poblacional (n=253) i biodisponibilitat en LCR (54).

No es disposen de dades de nilotinib en LMC en crisi blàstica.

Estudi 2101-E2 LMC fase crònica (FC) resistents o intolerants a imatinib

Assaig clínic fase II, obert, no randomitzat, multicèntric per determinar l'activitat de nilotinib en malalts amb LMC Ph+ en **fase crònica** (FC) amb resistència a altes dosis d'imatinib (>600mg/d) o intolerància a imatinib. La resistència es defineix com:

- Pacients que no assolixen RHC (resposta hematològica completa) en els 3 mesos o que han perdut la RHC
- Pèrdua de RHC documentada 2 cops amb al menys separació de 2 setmanes Pacients que no assolixen al menys una resposta citogenètica mínima als 6 mesos de tractament amb imatinib
- Pacients que no assolixen una resposta citogenètica major als 12 mesos
- Reaiguda citogenètica
- Evolució clonal

La intolerància es defineix com

- Intolerància a imatinib a qualsevol dosi definida com toxicitat hematològica grau 3 o Superior

Objectiu:

- **Principal:** taxa de resposta citogenètica major (RCM, completa més parcial) en malalts amb LMC en fase crònica i resistència o intolerància a imatinib
- **Secundari:** durada de la RCM i temps fins RCM en els grups de malalts resistents i intolerants a imatinib, patrons de mutacions basals i durant el tractament.

Criteris d'exclusió: pacients amb medicació que prolongui l'interval QT o inhibidors CYP3A4 o tractament amb FEC-G.

Posologia: 400mg/12h. Es permet l'escala de dosis fins 600mg/12h.

La mitjana de temps des del diagnòstic inicial de LMC fins administració de la primera dosi de nilotinib va ser de 4,6 anys (interval 0,4 a 22,9 anys).

68,9% dels malalts eren resistents a imatinib i 31,1% intolerants a imatinib.

La grandària de la mostra calculada era 132, però finalment es van incloure 320 pacients.

El període de seguiment promig:

- Reclutament inicial: Abril 2005 – Octubre 2005. Data anàlisi primari: Maig 2006 (132 pacients). Durada promig d'exposició: 235 dies.
- Dates anàlisis posteriors: Setembre 2006 (280 pacients) i Gener 2007 (320 pacients). Durades promig d'exposició: 261 i 341 dies, respectivament.
- Les discontinuacions del tractament es varen produir majoritàriament per: efectes secundaris (15,9%) o progressió (15,9%).

L'anàlisi es va fer per ITT.

Objectiu (anàlisi ITT convencional)	Total (n=320)	Inclusió primària (n=132)
Objectiu principal RCM (completa + parcial)	56,3% (180)	51,5% (68)
RC Completa	40% (128)	34,1% (45)
RC Parcial	16,3% (52)	17,4% (23)
RH completa	76,2% (157)	76,7% (66)
Supervivència (estimació)*		
3 mesos	99,4%	
6 mesos	99,1%	
12 mesos	95,5%	

* Anàlisis supervivència no assolit, s'indiquen estimacions

Anàlisi de subgrups segons criteri d'inclusió (resistència o intolerància a imatinib):

Objectiu (n=320) (anàlisi ITT primari)	Resistents	Intolerants
Objectiu (n=320) (anàlisi ITT primari)	47,3% (107) (n=226)	52,1% (49) (n=94)
RH completa	64,3% (99) (n=154)	86,5% (45) (n=52)

➤ **Estudi 2101-E1 LMC fase accelerada (FA) resistents o intolerants a imatinib**

Assaig clínic fase II, obert, no randomitzat, multicèntric per determinar l'activitat de nilotinib en malalts amb LMC

Ph+ en **fase accelerada (FA)** amb resistència o intolerància a imatinib.

La resistència es defineix com:

- Durant tractament amb imatinib >600mg/d
 - Progressió definit com >50% d'increment en leucocits perifèrics, blastes, basòfils o plaquetes durant tractament amb imatinib per FA
 - Absència de resposta hematològica en moll d'ós durant un mínim de 4 setmanes de tractament amb imatinib per FA
 - Progressió de FC a FA amb tractament amb imatinib
- Pacients amb LMC-FA que esdevenen resistents durant la FC i presenten les següents mutacions L248, G250, Q252, Y253, E255, T315, F317, H396.

La intolerància es defineix com:

- Intolerància a imatinib a qualsevol dosi definida com toxicitat hematològica grau 3 o superior

Criteris d'exclusió: pacients amb medicació que prolongui l'interval QT o inhibidors CYP3A4 o tractament amb FEC-G.

Posologia: 400mg/12h. Es permet l'escaldada de dosi fins 600mg/12h.

Objectiu:

- **Principal:** taxa de resposta hematològica (RH)
- **Secundari:** pèrdua de RH, durada de la RH, temps fins RH, temps fins progressió, presposta citogenètica (RC), pèrdua de resposta citogenètica major (RCM), durada de la RCM, resposta molecular major (RMM), supervivència i patrons de mutacions basals i durant el tractament.

La grandària de la mostra calculada era 64, però finalment es van incloure 119 pacients pel programa d'accés expandit.

L'anàlisi es va fer per ITT.

Objectiu (anàlisi ITT convencional)	Total (n=119)	Inclusió primària (n=64)
Objectiu principal RH	47,1% (56)	60,9% (39)
RH Completa	26,1% (31)	31,3% (20)
RC Major (completa+parcial)	29,4% (35)	34,4% (22)
Supervivència (estimació)*		
3 mesos	97,5%	
6 mesos	92,4%	
12 mesos	78,5%	

* Anàlisi supervivència no assolit, s'indiquen estimacions

Anàlisi de subgrups segons criteri d'inclusió (resistència o intolerància a imatinib):

Objectiu (n=119) (anàlisi ITT primari)	Resistents (n=96)	Intolerants (n=23)
Objectiu principal RH	42,7% (41)	39,1% (9)
RCM (completa+parcial)	26% (25)	30,4% (7)

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

Els estudis utilitzats per l'aprovació de nilotinib només disposem d'estudis fase I i II, que són oberts i no comparatius, amb tots els problemes de validesa interna que comporta. En les situacions clíniques avaluades, LMC en fase crònica i accelerada, les alternatives farmacoterapèutiques actuals a part del trasplantament de progenitors hematopoètics, inclouen imatinib dosis altes i dasatinib. Però no hi ha cap assaig clínic que compari nilotinib en vers aquests fàrmacs.

En el cas de dasatinib només l'assaig CA180017-START-R avalua en front una altra alternativa terapèutica, en aquest cas imatinib dosis altes. Però certament aquesta avaluació en front una alternativa és difícil ja que estem parlant d'una situació clínica on no hi havia alternatives, excepte entrar en remissió per posteriorment anar a trasplant. Conseqüentment per la valoració de nilotinib i dasatinib només es poden realitzar comparacions indirectes dels assaigs clínics.

- Fase crònica

Fàrmac	Fase	Assaig	N	RHM(%)	RHC(%)	RCM(%)	RCC(%)
Dasatinib	FC	STAR-C	186	--	168 (90%)	50 (39%)	73 (39%)
Nilotinib	FC	2101-E2	320	--	157 (76%)	180 (56%)	128 (40%)

- Fase accelerada

Fàrmac	Fase	Assaig	N	RHM(%)	RHC(%)	RCM(%)	RCC(%)
Dasatinib	FA	STAR-A	107	64 (65%)	42 (39%)	35 (33%)	26 (24%)
Nilotinib	FA	2101-E1	119	--	31 (26%)	35 (29%)	--

Hi ha l'estudi de Qunitas-Cardama i cols pot aportar certa informació. Aquest estudi avalua les dades de 23 pacients amb LMC (fase accelerada o crisi blàstica) després de fracàs a imatinib i nilotinib als que s'administra dasatinib. S'observa 57% de respostes (resposta hematològica completa 43% i citogenètica 30%).

Les variables utilitzades per avaluació d'eficàcia són respostes, ja sigui hematològica o citogenètica. En el cas del dasatinib per una més gran validesa de les dades seria desitjable la utilització de variables més dures, com supervivència. En el cas del nilotinib com variable secundària es valora la supervivència, però no s'assoleix i per tant és difícil la seva valoració amb dissenys d'estudis fase II

5.3 Avaluació de fonts secundàries

- **NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (2010)**
 - Dasatinib i nilotinib han demostrat ser segurs i eficaços en el tractament de pacients amb LMC resistents o intolerants a imatinib.
 - Dasatinib o nilotinib són una opció adequada en el tractament de la fase crònica o accelerada de la LMC resistent o intolerant a imatinib.
 - Dasatinib és el fàrmac indicat en pacients tractats amb imatinib que progressen a la fase blàstica.
 - Les opcions de tractament amb inhibidors de la kinasa BCR-ABL depenen de l'etapa de la malaltia, del perfil d'efectes adversos del fàrmac i de la seva efectivitat contra les mutacions BCR-ABL.

- **CCO (Cancer Care Ontario)**
 - Dasatinib es considera adequat per:
 - tractament d'adults amb leucèmia limfoblàstica aguda (LLA), cromosoma Filadèlfia positiu (Ph +), resistents o intolerants a la teràpia prèvia. (04/2009)*
 - El tractament d'adults amb LMC en fase crònica, accelerada o blàstica amb resistència o intolerància al tractament previ amb imatinib. (04/2009)**

**Indicació aprovada per Health Canada*

*** Autorització condicional per Health Canada a l'espera dels resultats dels estudis per verificar el seu benefici clínic. Els pacients han de ser informats de la naturalesa de l'autorització.*

- ***Nilotinib es considera adequat en el tractament de la fase accelerada de la leucèmia mieloide crònica (LMC) cromosoma Filadèlfia positiu, en pacients adults resistents o intolerants a, com a mínim, una teràpia anterior incloent imatinib . (07/2009)

**** Autorització condicional per Health Canada basada en l'anàlisi provisional de la confirmació de la taxa de resposta hematològica*

- **ESMO (European Society for Medical Oncology)**

El tractament farmacològic és superior al trasplantament al·logènic en primera línia en pacients amb LMC, sent imatinib el tractament estàndard en la fase crònica de la LMC. En cas de resistència, cal fer un estudi de mutacions de Bcr-abl. Si la mutació és mitjanament resistent, s'augmentarà la dosi d'imatinib a 600-800mg/dia. Si la resistència és alta, les opcions són: dasatinib, nilotinib, trasplantament al·logènic o hidroxiurea (2009).

- **Journal of clinical oncology**

D'acord amb l'article "*Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet*" (10/12/2009), el tractament inicial de la LMC és imatinib 400mg/24h. Es recomana continuar amb imatinib si la resposta és òptima. En cas de resposta subòptima caldrà continuar amb imatinib a la mateixa dosi o a dosis superiors, o canviar als TKIs de segona generació (dasatinib, nilotinib). En cas de fracàs amb imatinib, es recomana dasatinib o nilotinib. Si aquests fracassen, es plantejarà la realització de trasplantament al·logènic i, en ocasions, quan s'obté una resposta subòptima amb ells, també, segons el risc del trasplantament.

6. EVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

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

1. Dasatinib

Toxicitat no hematològica

Els efectes adversos més freqüents van ser: retenció de líquids (incloent vessament pleural), diarrea, erupció cutània, cefalea, hemorràgies, fatiga, nàusees, dispnea, dolor musculoesquelètic i febre

Reaccions adverses a medicament notificades en >5% dels casos en la globalitat dels assaigs clínics en fase II (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

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%

2. Nilotinib

El perfil de seguretat preliminar de nilotinib s'ha obtingut a partir de l'exposició d'un total de 438 pacients resistent o intolerants a imatinib amb LMC FC (N=318 pacients) o LMC FA (N=120 pacients) tractats amb Nilotinib 400mg/12 hores, durant l'estudi pivotal Fase II 2101, amb els sub-estudis corresponents 2101-E2 i 2101-E1. L'escalada de dosi a 600mg/12 hores es va aplicar en un nombre petit de pacients (12,9% i 21,7%, respectivament).

Altres dades addicionals de seguretat varen ser presentades en la Fase I del mateix estudi 2101 i d'altres petits estudis. Globalment, la informació derivada d'aquests estudis està en línia amb la informació obtinguda en l'assaig pivotal.

El temps promig d'exposició al tractament en l'assaig pivotal 2101 va ser de 341 dies en pacients amb LMC FC i 202 dies en pacients amb LMC FA.

Toxicitat no hematològica: Reaccions adverses a medicament notificades en >5% dels casos en la globalitat dels assaigs clínics en fase II (n=447)

%	LMC-FC (N = 320)		LMC-FA (N = 127)	
	Global	Gr 3/4	Global	Gr 3/4
Rash	34.1	1.6	28.3	0
Pirèxia	17.5	<1	24.4	1.6
Diarrea	25.0	2.8	21.3	1.6
Cefalea	32.8	2.5	21.3	1.6

Nausees	33.4	1.3	21.3	<1
Prurit	30.0	<1	21.3	0
Constipació	23.4	<1	18.1	0
Fatiga	29.7	1.9	17.3	<1
Dolor en extremitat	15.3	1.6	17.3	1.6
Artràlgia	20.9	2.2	15.7	0
Miàlgia	16.6	1.9	15.7	<1
Tos	21.9	<1	15.0	0

Altres toxicitats no hematològiques d'interès:

- Transtorns cardíacs:

- Cal destacar l'aparició d' alteracions cardíques importants en un 6,7% dels pacients d'un total de 447, com ara: mareigs, síncope, arrítmies, insuficiència cardíaca congestiva, edema pulmonar, angina de pit, isquèmia miocàrdica, etc. i fins i tot infart agut de miocardi. Aquesta toxicitat deriva del fet que Nilotinib perllonga la repolarització cardíaca ventricular mesurada per l'interval QT de l'ECG de forma concentració-dependent.
- Amb data de Juliol 2007, aproximadament 2.740 pacients havien rebut Nilotinib dintre dels estudis clínics promoguts per Novartis en LMC, GIST i altres malalties hematològiques, sota un programa d'Ús Compassiu. D'aquest total de pacients, s'han identificat 10 casos de morts cardíques sobtades. La revisió externa per part d'un cardiòleg expert va permetre classificar 5 d'aquests casos com a "possiblement" relacionats amb el fàrmac i els altres 5 com a "no relacionats". Així, el risc global de morts cardíques sobtades podria trobar-se entre un 0,18% i 0,36%, en cas d'incloure tots els casos.
- No s'ha d'utilitzar nilotinib en malalts amb hipocalèmia, hipomagnèsèmia o amb prolongació del interval QT basal.
- També per aquesta raó s'ha de evitar l'utilització de nilotinib amb fàrmacs que siguin inhibidors potents del CYP3A4.
- S'ha de realitzar un ECG basal a l'inici del tractament, 7 dies posteriors a l'inici i Periòdicament

- Alteracions bioquímiques

- **Elevació de lipasa.** Nilotinib pot produir elevació de la lipasa. S'ha d'utilitzar amb precaució en malalts amb història prèvia de pancreatitis.
- **Hepatotoxicitat:** bilirubina, AST/ALT i fosfatasa alcalina.
- **Alteracions electrolítiques:** hipofosfatèmia, hipocalèmia, hipocalcèmia i hiponatrèmia

Toxicitat hematològica:

Toxicitat grau 3-4	LMC FC (n=318)	LMC FA (n=120)
Trombocitopènia	28%	37%
Neutropènia	28%	37%
Anèmia	8%	23%

3. Dasatinib vs Nilotinib

Rang de les reaccions adverses hematològiques grau III o IV en dos revisions sistemàtiques:

Autor	Fase	Fàrmac	Anèmia (%)	Neutropènia (%)	Trombocitopènia (%)
Carpuc, 2007	crònica	Dasatinib	18 (9.-20)	49 (364-58)	48 (35-54)
		Nilotinib	7.5 (5.3-9.9)	26.4 (13.1-33.1)	24.7 (19.9-32.9)
Snedecor, 2007	accelerada	Dasatinib	70 (67.3-80)	74 (71-81.8)	83 (79-4-83)
		Nilotinib	27.1 (13.5-30.4)	41.4 (14.6-43.8)	35.6 (28-39.4)

6.2 Fonts secundàries de seguretat

- **La Revue Prescrire** indica que la toxicitat cardíaca de nilotinib (prolongacions del intervalQT) sembla més important que en pacients tractats amb imatinib ó dasatinib. En quan a la toxicitat hematològica i la incidència d'edemes es superior en els pacients tractats amb dasatinib.

6.4 Precaucions d' ús

1. Dasatinib

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 metabolitzat 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.

2. Nilotinib

Precaucions

- Pacients amb insuficiència hepàtica: no hi ha dades amb malalts amb insuficiència hepàtica greu i es recomana precaució amb insuficiència hepàtica moderada. En aquests malalts s'ha de realitzar un estricte seguiment cardíac per ECG.
- 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 nilotinib.

Interaccions

Substàncies que poden augmentar les concentracions plasmàtiques de Nilotinib.

Nilotinib és un fàrmac amb metabolisme hepàtic. També és substrat de la glicoproteïna-P (Pgp), bomba d'expulsió de molts fàrmacs. Per tant, l'absorció i posterior eliminació de Nilotinib absorbit sistèmicament poden ser modificades per substàncies que afectin el CYP3A4 i/o Pgp. Cal evitar el tractament concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, moxifloxacina, claritromicina, telitromicina, etc.

També pot esperar-se un augment en l'exposició a Nilotinib amb fàrmacs inhibidors moderats del CYP3A4. Caldrà considerar tractaments alternatius concomitants que no presentin efectes inhibidors o amb mínima inhibició.

Substàncies que poden reduir les concentracions plasmàtiques de Nilotinib.

Els inductors potents del CYP3A4 poden augmentar el metabolisme de Nilotinib i reduir les concentracions plasmàtiques del fàrmac, reduint l'exposició global de Nilotinib amb un grau

clínicament rellevant. Cal evitar l'administració concomitant de fàrmacs inductors del CYP3A4: fenitoïna, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital i herba de Sant Joan.

S'hauran de considerar tractaments alternatius amb menor potencial inductor.

Per altra banda, Nilotinib presenta una solubilitat dependent del pH, per tant l'absorció de Nilotinib pot ser reduïda per substàncies que redueixen o suprimeixen la secreció gàstrica àcida. Per tant, no es recomana la utilització concomitant de Tasigna® amb antiàcids, bloquejants H2 o inhibidors de la bomba de protons.

Substàncies amb concentracions plasmàtiques modificades per Nilotinib.

Nilotinib és un inhibidor relativament potent *in vitro* de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i UGT1A1, amb capacitat d'augmentar les concentracions plasmàtiques de substàncies eliminades mitjançant aquests enzims. No s'ha estudiat la rellevància clínica d'aquestes interaccions, però es recomana precaució, especialment en la utilització de Nilotinib i medicaments d'estret marge terapèutic: astemizol, terfenadina, pimozida, quinidina, alcaloides ergòtics, warfarina i altres anticoagulants.

Medicaments antiarrítmics i altres substàncies que poden perllongar l'interval QT.

Cal utilitzar Nilotinib amb precaució en pacients en tractament amb medicaments antiarrítmics (com amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina i sotalol) i altres medicaments que poden perllongar aquest interval (com cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol i metadona).

Altres interaccions que poden afectar les concentracions plasmàtiques.

L'absorció de Tasigna® augmenta quan s'administra amb aliments. Evitar prendre suc d'aranja i altres aliments inhibidors del CYP3A4

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Cost tractament . Cost incremental.

Cost tractament

Tractament complet: dasatinib 70mg/12h ò 100mg/24h, nilotinib 400mg/12h

	Dosis/dia	Cost(€/mes*	Cost(€/6 mesos**
Dasatinib	70mg/12h 100mg/24h	4.020€	24.120€
Nilotinib	400mg/12h	4.020€	24.120€

* en PVL+IVA

**nº setmanes mesos estimats segons estudi fase crònica.

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	Nilotinib	Imatinib dosis alta
Posologia	70mg/12h 100/24h	400mg/12h	600-800mg/24h
Cost/mes	4.020€	4.020€	3.695 - 4.927€
CI/mes vs imatinib dosis altes/mes	324,6 – (-907,2)€	324,6 – (-907,2)€	
CI/mes vs nilotinib	0€		
CI/mes vs dastinib		0€	

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 o dasatinib, però no s'han publicat aquests estudis

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Fitxa Tècnica Sprycel®
2. Fitxa Tècnica Glivec®
3. Fitxa Tècnica Tasigna®
4. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2007.
5. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).
6. Programa MADRE. www.genesis-sefh.net
7. EMEA. European Public Assessment Report 2006 y 2007
8. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Sprycel (dasatinib). Clinical NDA Review.
9. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Tasigna (nilotinib). Clinical NDA Review.
10. Informe Dasatinib. Comissió Farmacoterapèutica ICO, 2/7/07.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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
16. Fausel C. Novel treatment strategies for chronic myeloid leukemia. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63 (Suppl 8): S15-20.
17. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2008.
18. EMEA. European Public Assessment Report 2007.
19. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Tasigna (nilotinib). Clinical NDA Review.
20. Informe Dasatinib. Comissió Farmacoterapèutica ICO, 2/7/07.
21. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, Kim DW, Cortes J, Gattermann N, Apperley JF, Larson RA, Abruzzese E, O'Brien SG, Kuliczkowski K, Hochhaus A, Mahon FX, Saglio G, Gobbi M, Kwong YL, Baccarani M, Hughes T, Martinelli G, Radich JP, Zheng M, Shou Y, Kantarjian H. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):1834-9.
22. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, Ossenkoppele GJ, Nicolini FE, O'Brien SG, Litzow M, Bhatia R, Cervantes F, Haque A, Shou Y, Resta DJ, Weitzman A, Hochhaus A, le Coutre P. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007 Nov 15;110(10):3540-6.
23. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Nicaise C, O'Brien S, Giles F, Talpaz M, Cortes J. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive

- chronicmyelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):497-9.
24. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, Tanaka C, Manley P, Rae P, Mielowski W, Bochinski K, Hochhaus A, Griffin JD, Hoelzer D, Albitar M, Dugan M, Cortes J, Alland L, Ottmann OG. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2542-51.
 25. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlag 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
 26. Fausel C. Novel treatment strategies for chronic myeloid leukemia. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63 (Suppl 8): S15-20
 27. Carpiuc KT, Stephens JM, Liou SY, Botteman MF. Incidence of grade 3/4 adverse events in imatinib resistant/intolerant chronic phase CML (CP-CML): a comparison of nilotinib and dasatinib [abstract]. *J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting Proceedings)*. 2007;25(18S):Abstract 17501
 28. Snedecor SJ, Stephens JM, Carpiuc KT, Liou SY, Botteman MF. Grade 3/4 adverse events (AEs) of second generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for imatinib resistant/intolerant patients in accelerated phase CML (AP-CML) [abstract]. *J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting Proceedings)*. 2007;25(18S):Abstract 17525.
 29. Francois Guilhot, Jane Apperley, Dong-Wook Kim, Eduardo O. Bullorsky, Michele Baccarani, Gail J. Roboz, Sergio Amadori, Carmino A. de Souza, Jeffrey H. Lipton, Andreas Hochhaus, Dominik Heim, Richard A. Larson, Susan Branford, Martin C. Muller, Prasheen Agarwal, Ashwin Gollerkeri and Moshe Talpaz. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase
 30. Timothy P. Hughes, Martin C. Muller, Rana Ezzeddine, Athena M. Countouriotis and Neil P. Shah, Andreas Hochhaus, Hagop M. Kantarjian, Michele Baccarani, Jeffrey H. Lipton, Jane F. Apperley, Brian J. Druker, Thierry Facon, Stuart L. Goldberg, Francisco Cervantes, Dietger Niederwieser, Richard T. Silver, Richard M. Stone, Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy.
 31. Jorge Cortes, Philippe Rousselot, Dong-Wook Kim, Ellen Ritchie, Nelson Hamerschlag, Steven Coutre, Andreas Hochhaus, Francois Guilhot, Giuseppe Saglio, Jane Apperley, Oliver Ottmann, Neil Shah, Philipp Erben, Susan Branford, Prasheen Agarwal, Ashwin Gollerkeri and Michele Baccarani. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis.
 32. Neil P. Shah, Dong-Wook Kim, Hagop Kantarjian, Philippe Rousselot, Pedro Enrique Dorlhiac Llacer, Alicia Enrico, Jorge Vela-Ojeda, Richard T. Silver, Hanna Jean Khoury, Martin C. Müller, Alexandre Lambert, Yousif Matloub, and Andreas Hochhaus.
 33. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib.
 34. Hagop Kantarjian, Jorge Cortes, Dong-Wook Kim, Pedro Dorlhiac-Llacer, Ricardo Pasquini, John DiPersio, Martin C. Müller, Jerald P. Radich, H. Jean Khoury, Nina Khoroshko, M. Brigid Bradley-Garelik, Chao Zhu and Martin S. Tallman. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up.
 35. Hagop Kantarjian, Ricardo Pasquini, Vincent Levy, Saengsuree Jootar, Jerzy Holowiecki, Nelson Hamerschlag, Timothy Hughes, Eric Bleickardt, David Dejardin, Jorge Cortes and Neil P. Shah. Dasatinib or High-Dose Imatinib for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Resistant to Imatinib at a Dose of 400 to 600 Milligrams Daily. Two-Year Follow-Up of a Randomized Phase 2 Study (START-R)
 36. Michele Baccarani, Jorge Cortes, Fabrizio Pane, Dietger Niederwieser, Giuseppe Saglio, Jane Apperley, Francisco Cervantes, Michael Deininger, Alois Gratwohl, Francois Guilhot, Andreas Hochhaus, Mary Horowitz, John Goldman, and Rudiger Hehlmann Timothy Hughes, Hagop Kantarjian, Richard Larson, Jerald Radich, Bengt Simonsson, Richard T.

Silver. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management
Recommendations of European LeukemiaNet