

## Dasatinib

Tractament de la leucèmia mieloide crònica i leucèmia limfoblàstica aguda amb cromosoma Philadelphia positiu amb resistència o intolerància a imatinib.  
Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

Data: 08/11/07 Codi 21/07

### 1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

**Facultatiu que efectua la sol·licitud:** Dra. Massagué.

**Servei:** Hematologia.

**Justificació de la sol·licitud:** Tractament en adults de la leucèmia mieloide crònica (LMC) en fase crònica, accelerada o blàstica, amb resistència o intolerància a imatinib. Tractament en adults de la LMC en fase limfoblàstica i leucèmia limfoblàstica aguda amb cromosoma Philadelphia positiu (LLA Ph+) que presenten resistència o intolerància a imatinib.

**Data recepció de la sol·licitud:** 26/04/07.

**Autors:** EH, JCJ, LG.

### 2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Dasatinib.

**Nom comercial:** Sprycel®

**Laboratori:** Bristol Myers Squibb.

**Grup terapèutic:** Inhibidor de la proteïna tirosin-kinasa.

**Codi ATC:** L01XE06.

**Via d'administració:** oral.

**Dispensació:** Us hospitalari.

**Via de registre:** centralitzat (EMEA), FDA.

Taula I

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi	Cost por unitat PVL amb IVA
Comprimits 20 mg	56	6564189	34,34€
Comprimits 50 mg	56	6564196	67,84€
Comprimits 70 mg	56	6564202	67,84€

### 3.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 3.1 Mecanisme d'acció.

Dasatinib és un inhibidor de la kinasa BCR-ABL i s'uneix tant a la conformació inactiva de l'enzim com a l'activa. També es un inhibidor de les kinases de la família SRC junt amb altres kinases oncogèniques específiques, incloent c-KIT, les kinases del receptor *ephrin* (EPH) i el receptor del PDGF- $\beta$ .

#### 3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de aprovació.

AEMPS i EMEA:

- Tractament d'adults amb LMC en fase crònica, accelerada o blàstica, amb resistència o intolerància al tractament previ, incloent el imatinib.
- Tractament d'adults amb LLA Ph+ i crisis blàstica limfoide procedent de LMC amb resistència o intolerància al tractament previ.

FDA: igual que EMEA

Es defineix com resistència a imatinib:

- Primària: fallida al assolir la resposta hematològica complerta (RHC) en 3-6 mesos ò resposta citogenètica major (RCM) en 12 mesos.
- Adquirida: progressió després de la RHC ò RCM.

Es defineix com intolerància a imatinib:

Incapacitat per a tolerar 400mg/ dia ò mes d'imatinib ò discontinuïtat del tractament per toxicitat.

### 3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

- 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.

#### Escalat de dosis:

En assaigs clínics de pacients adults amb LMC i LLA Ph+, es va permetre un augment gradual de la dosis a 140 mg un cop al dia (LMC en fase crònica) ò 100 mg dos cops al dia (LMC en fase avançada ò LLA Ph+) en pacients que no aconseguiren una resposta hematològica i/o citogenètica a les dosis recomanades d'inici.

#### Ajusts de dosis:

- Per mielosupressió:

→ En LMC en fase crònica (dosi inicial 100 mg/dia): quan el recompte absolut de neutròfils (RAN)  $<0,5 \times 10^9/L$  i/o plaquetes  $<50 \times 10^9/L$  s'ha de suspendre el tractament i reiniciar-lo a la dosi inicial original. Si ocorre un segon episodi, s'ha de suspendre el tractament i reiniciar-lo a una dosi reduïda (80 mg/dia) o interrompre el tractament si es un tercer episodi.

→ En LMC en fase accelerada, blàstica i LLA Ph+ (dosi inicial 70 mg/12h): quan els neutròfils  $<0,5 \times 10^9/L$  i/o plaquetes  $<10 \times 10^9/L$  descartar citopènia per malaltia. Si aquesta no està relacionada amb la malaltia hi ha que suspendre el tractament i reiniciar-lo a la dosi inicial original. Si ocorre un segon episodi de citopènia, s'ha de suspendre el tractament i reiniciar-lo a una dosi reduïda (50mg/12h) ò 40mg/12h si es un tercer episodi.

- Per altres toxicitats: s'ha de suspendre el tractament i si es convenient, reiniciar el tractament a una dosi reduïda.
- Insuficiència hepàtica: no s'han realitzat assaigs clínics en pacients amb funció hepàtica reduïda. Com que es metabolitza majoritàriament per via hepàtica, s'espera que la concentració plasmàtica de dasatinib augmente si la funció hepàtica està deteriorada. Te que utilitzar-se amb precaució amb pacients amb insuficiència hepàtica de moderada a greu.
- Insuficiència renal: no s'han realitzat assaigs clínics en pacients amb la funció renal reduïda. Com que l'aclariment renal es  $< 4\%$ , en pacients amb insuficiència renal no s'espera una disminució de l'aclariment corporal total.

### 3.4 Farmacocinètica.

Absorció: S'absorbeix ràpidament aconseguint concentracions màximes entre 0,5-3 h. L' AUC és proporcional a l' increment de la dosi en el rang de dosi de 25 mg a 120 mg dos cops al dia. Els efectes deguts als aliments no representen canvis clínicament rellevants en l'exposició al fàrmac.

**Distribució:** Té un volum de distribució aparent molt gran (2505 L), lo que suggereix que el fàrmac es distribueix àmpliament en l'espai extravascular. La unió a les proteïnes plasmàtiques és del 96%.

**Metabolisme:** Es metabolitza pel CYP3A4. Els metabòlits no desenvolupen un paper important en la farmacologia del producte.

**Eliminació:** S'elimina principalment per les femtes, en forma de metabòlits.

### 3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en el Hospital.

Taula II

Nom	Imatinib	Dasatinib
Presentació	Càpsules dures 50 mg (Glivec®)	Comprimits 20mg, 50mg i 70mg (Sprycel®)
Posologia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 400 mg / dia (LMC fase crònica)</li> <li>- 600 mg / dia (LMC fase accelerada, fase blàstica ò LLA Ph+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 100 mg / dia (LMC fase crònica)</li> <li>- 70 mg / 12h (LMC fase accelerada, fase blàstica ò LLA Ph+)</li> </ul>
Característiques diferencials	S'han utilitzat dosis altes en malalts resistents a imatinib a dosis baixes.	Està indicat en aquells pacients que presenten intolerància ò resistència a imatinib.

## 4.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

### 4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Principalment destaquen 7 estudis, un en fase I , cinc estudis pivotals en fase II i un estudi en fase III.

#### 4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula III

Estudi CA 180013 – START C.-			
-Nº de pacients:186.			
-Disseny: assaig clínic fase II, d'un sol braç, multicèntric per a determinar l'activitat de dasatinib en malalts amb leucèmia mieloide crònica (LMC) en <b>fase crònica</b> amb resistència* o intolerància** a imatinib.			
-Tractament: Dasatinib 70mg /12h, amb un seguiment de 6 mesos. Es podia modificar la dosi per a controlar la progressió de la malaltia o la toxicitat. En els pacients amb signes de progressió de la malaltia es podia augmentar la dosi a 90 mg/12h, si no existia toxicitat prohibitiva.			
-Criteris d'inclusió: pacients amb resistència o intolerància a imatinib amb LMC en fase crònica.			
-Criteris d'exclusió: tractament previ amb dasatinib, haver estat amb tractament amb imatinib els 7 dies previs, ECOG* >1, malaltia cardiovascular i antecedents de sagnat que no estiguin relacionats amb la LMC.			
-Tipus d'anàlisi: intenció de tractar.			
Resultats			
Variable avaluada			
Resultat principal:			
- Taxa de resposta citogenètica major (RCM) en malalts amb LMC en fase crònica i resistents a imatinib.			
Resultats secundaris d'interès:			
- Calcular la taxa de RCM en pacients amb intolerància a imatinib.			
- Avaluat la durada de la RCM i el temps fins la RCM en els grups de resistència i de tolerància a imatinib.			
Resposta citogenètica en la LMC en fase crònica			
Estat respecte a imatinib	Intolerància a imatinib (N= 59)	Resistència a imatinib (N= 127)	Total (N=186)
Resposta citogenètica			
Complerta (0%)	33 (55,9%)	28 (22,0%)	61 (32,8%)
Parcial (>0% - 35%)	10 (16,9%)	12 (9,4%)	22 (11,8%)
Menor (>35%- 65%)	1 (1,7%)	8 (6,3%)	9 (4,8%)
Mínima (> 65%- 95%)	2 (3,4%)	17 (13,4%)	19 (10,2%)
Sense resposta (>95% - 100%)	6 (10,2%)	43 (33,9%)	49 (26,3%)
Imposible de determinar	7 (11,9%)	19 (15,0%)	26 (14,0%)

\* *Resistència a imatinib*: desenvolupament de malaltia progressiva durant el tractament amb imatinib (> 600mg / dia) amb resistència adquirida ò primària ò mutació genètica del gen que codifica el BCR-ABL que s'associa a un elevat nivell de resistència a imatinib.

\*\* *Intolerància a imatinib*: qualsevol dosi definida com toxicitat hematològica de grau 3 ò superior.

\*\*\* *Eastern Cooperative Oncology Group* (l'escala ECOG s'utilitza per a mesurar la qualitat de vida d'un pacient oncològic).

Taula IV

Estudi CA180005 – START- A			
-Nº de pacients:107 -Disseny: assaig clínic fase II, multicèntric en pacients amb LMC en <b>fase accelerada</b> amb resistència* ò intolerància** a imatinib. -Tractament: Dasatinib 70mg/12h, amb un seguiment de 6 mesos. Es podia modificar la dosi per a controlar la progressió de la malaltia o la toxicitat. En els pacients amb signes de progressió de la malaltia es podia augmentar la dosi a 100 mg/12h, si no presentaven reaccions adverses que foren motiu d'exclusió. -Criteris d'inclusió: pacients amb resistència o intolerància a imatinib amb LMC en fase accelerada. -Criteris d'exclusió: tractament previ amb dasatinib, haver estat amb tractament amb imatinib els 7 dies previs, ECOG >1, malaltia cardiovascular i antecedents de sagnat que no estiguin relacionats amb la LMC.			
Resultats			
Variable avaluada	Intolerància a imatinib (N= 8)	Resistència a imatinib (N= 99)	Total (N=107)
<b>Resultat principal:</b>			
- taxa de resposta hematològica major (RHM).	5 (63%)	58 (59%)	63 (59%)
- taxa de resposta hematològica global (RHG) a dasatinib	6 (75%)	80 (81%)	86 (80%)
<b>Resultats secundaris d'interès:</b>			
- durada de la resposta hematològica.	6,0	5,5	5,5
- resposta citogenètica i molecular***			
• RCM	1 (13%)	32 (32%)	33 (31%)
• RCC	0	23 (23%)	23 (21%)
- durada del tractament (mesos)	6,0	5,5	5,5

\* *Resistència a imatinib*: (1) diagnòstic de LMC en fase crònica que progressa a fase accelerada durant el tractament amb imatinib (dosi > 400 mg/ dia), (2) diagnòstic de LMC en fase accelerada i fracàs per assolir resposta hematològica després de 4 setmanes d'imatinib (dosi > 600mg/dia), (3) diagnòstic de LMC en fase accelerada ò blàstica que progressa a LMC en fase accelerada després d'una resposta hematològica inicial a imatinib (dosi >= 600 mg /dia → resistència adquirida).

\*\* *Intolerància a imatinib*: Capacitat per a tolerar sols dosis d'imatinib < 400 mg / dia.

\*\*\* *Resposta molecular*: proporció de pacients amb una resposta citogenètica completa (RCC) que aconseguiren una reducció de 3-log dels transcrits de BCR-ABL respecte d'un valor basal normalitzat del quocient BCR-ABL:BCR.

Taula V

Estudi CA 180006 – START-B			
-Nº de pacients:74 -Disseny: assaig clínic fase II, multicèntric per a determinar l'activitat del dasatinib en malalts amb LMC Ph+ en <b>fase mieloblàstica</b> (> 30% blasts mieloids en sang perifèrica ò moll d'os ò infiltrats extramedulars de cèl·lules leucèmiques amb morfologia mieloblàstica en sang perifèrica) amb resistència* ò intolerància** a imatinib. -Tractament: Dasatinib 70mg/12h, amb un seguiment de 6 mesos. Es podia modificar la dosi per a controlar la progressió de la malaltia o la toxicitat. En els pacients amb signes de progressió de la malaltia es podia augmentar la dosi a 100 mg/12h, si no presentaven reaccions adverses que foren motiu d'exclusió. -Criteris d'inclusió: pacients amb LMC en fase mieloblàstica Ph+ (ò BCR-ABL +) amb resistència o intolerància a imatinib. -Criteris d'exclusió: tractament previ amb dasatinib, haver estat amb tractament amb imatinib els 7 dies previs, ECOG* >1, malaltia cardiovascular i antecedents de sagnat que no estiguin relacionats amb la LMC.			
Resultats			
Variable avaluada	Intolerància a imatinib (N= 6)	Resistència a imatinib (N= 68)	Total (N=74)
<b>Resultat principal:</b>			
- taxa de resposta hematològica major (RHM)	1 (17%)	23 (34%)	24 (32%)
<b>Resultats secundaris d'interès:</b>			
- resposta citogenètica RCM)	2 (33%)	20 (29%)	22 (30%)

\* *Resistència a imatinib*: (1) malalts amb diagnòstic inicial de LCM en fase crònica amb progressió a fase mioeloides durant el tractament amb imatinib (dosi > 400 mg/ dia), (2) malalts amb diagnòstic inicial de LCM en fase accelerada amb progressió a fase mioeloides durant el tractament amb imatinib (dosi > 600 mg/ dia), (3) malalts amb diagnòstic

inicial de LCM en fase mieloblàstica que compleixen criteris de fase mieloblàstica després d'almenys 4 setmanes de tractament amb imatinib > 600 mg/ dia.

\*\* *Intolerància a imatinib*: Capacitat per a tolerar sols dosis d'imatinib < 400 mg / dia.

Taula VI

Estudi CA180015 – START- L			
-Nº de pacients:78 -Disseny: assaig clínic fase II, multicèntric en pacients amb LMC en <b>fase limfoblàstica</b> ò <b>LLA Ph+</b> amb resistència ò intolerància* a imatinib. -Tractament: Dasatinib 70mg/12h, amb un seguiment de 6 mesos. Es podia modificar la dosi per a controlar la progressió de la malaltia o la toxicitat. En els pacients amb signes de progressió de la malaltia es podia augmentar la dosi a 100 mg/12h, si no presentaven reaccions adverses que foren motiu d'exclusió. -Criteris d'inclusió: pacients amb LMC en fase limfoblàstica Ph+ amb resistència ò intolerància a imatinib i pacients amb LLA Ph+ que presentaren falta de resposta a imatinib (dosis >= 600mg/dia) després de 4 setmanes. -Criteris d'exclusió: tractament previ amb dasatinib, haver estat amb tractament amb imatinib els 7 dies previs, ECOG >1, malaltia cardiovascular i antecedents de sagnat que no estiguin relacionats amb la LMC.			
Resultats			
LMC limfoblàstica (n= 42)			
Variable avaluada	Intolerància a imatinib (N= 5)	Resistència a imatinib (N= 37)	Total (N=42)
<b>Resultat principal:</b> - taxa de resposta hematològica major (RHM)	1 (20%)	12 (20%)	13 (31%)
<b>Resultats secundaris d'interès:</b> - durada de la resposta hematològica. - temps fins resposta. - resposta citogenètica i molecular.			
LLA Ph+ (n= 36)			
Variable avaluada	Intolerància a imatinib (N= 2)	Resistència a imatinib (N= 34)	Total (N=36)
<b>Resultat principal:</b> taxa de resposta hematològica major (RHM)	15 (42%)	13 (38%)	2 (100%)
<b>Resultats secundaris d'interès:</b> - durada de la resposta hematològica. - temps fins resposta. - resposta citogenètica i molecular.			

\**Intolerància a imatinib*: toxicitat amb una dosi d'imatinib igual ò inferior de 400 mg/dia que va precisar la suspensió del tractament.

Taula VII

Estudi CA180017 – START- 017		
-Nº de pacients:150 -Disseny: assaig clínic multicèntric, aleatoritzat, obert, que es va realitzar en pacients en els que havia fracassat el tractament inicial amb 400 ò 600 mg d'imatinib (imatinib a dosis altes). -Tractament: Es randomitzaren (2:1) a dasatinib 70mg/ 12h ò imatinib (400 mg/ 12h). Es va permetre el creuament a l'altre grup de tractament si els pacients mostraven signes de progressió de la malaltia ò intolerància. La durada del tractament va ser de 5,5 mesos per al grup de dasatinib i de 3,2 mesos per a imatinib.		
Resultats		
Variable avaluada	Dasatinib (n= 101)	Imatinib (n=49)
- RHC abans del creuament	92%	82%
- RCM	35%	29%
- RCC	21%	8%
- Fracàs	15%	76%

Taula VIII

<b>Talpac M et al. Dasatinib in imatinib-resistant philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med, 2006; 354:2531-41.</b>		
-Nº de pacients:84 -Disseny: assaig en fase I amb escalat de dosi per determinar la tolerabilitat i seguretat a dasatinib. -Tractament:dasatinib (15-240 mg / dia) administrat 5 dies seguits i descansant 2 dies, en cicles de tractament de 4 setmanes. -Criteris d'inclusió: pacients amb LMC (en diferents fases) ò LLA Ph+ amb resistència ò intolerància a imatinib. -Criteris d'exclusió: pacients amb resistència molecular ò citogenètica a imatinib (però sense resistència hematològica).		
<b>Resultats</b>		
<b>Variable avaluada</b>		
<b>Objectiu principal:</b> Determinar la tolerabilitat i seguretat a dasatinib.	<b>LMC fase crònica (n=40)</b>	<b>LMC en fase accelerada ò blàstica i LLA PH+ (n= 44)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Resposta hematològica</li> <li>Resposta citogenètica</li> </ul>	37 (92%) 18 (45%)	31 (70%) 19 (43%)
<b>Objectiu secundari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>determinar la farmacocinètica.</li> <li>determinar l'activitat antileucèmica.</li> <li>determinar la resposta clínica al genotip BCR-ABL..</li> </ul>		

Taula IX

<b>Estudi CA 180-034.</b>				
-Nº de pacients:670 -Disseny: 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. -Tractament: dasatinib 50mg/ 12h ò 70mg/ 12h versus 100 mg/ 24h ò 140 mg/ 24h, durant 8 mesos.				
<b>Resultats</b>				
<b>Variable avaluada</b>	<b>100 mg/ 24h (n= 166)</b>	<b>50mg/ 12h (n= 166)</b>	<b>140 mg/ 24h (n= 163)</b>	<b>70mg/ 12h (n= 167)</b>
<b>Objectiu principal:</b>				
- Resposta hematològica complerta (RHC)	90	93	88	87
- Resposta citogenètica major (RCM)	59	54	57	56
- Resposta citogenètica complerta (RCC)	42	42	45	45
- Efectes adversos				
• Anèmia (p= 0,032)	10	16	17	16
• Leucopènia (p= 0,079)	16	25	20	23
• Neutropènia (p= 0,035)	33	43	42	41
• Trombopènia(p= 0,001)	22	31	39	37

#### 4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- Solament l'assaig CA180017 – START- 017 compara front a imatinib a dosis altes, mostrant eficàcia en aquells pacients amb resistència ò intolerància a imatinib.
- En la resta d'assaigs (fase II) s'avalua la resposta a dasatinib (hematològica ò citogenètica), però no s'avalua supervivència.
- En l'assaig en fase III, l'eficàcia és la mateixa administrat un cop al dia ò dos, en canvi el perfil de seguretat és més favorable per a l'administració de 100 mg un cop al dia, en comte de dos (per a la dosi de 140 mg no hi ha diferències estadísticament significatives).

- Caldria realitzar mes assaigs comparatius, tenint també en comte el nou inhibidor de la tirosin cinasa BCR-ABL, el nilotinib, que es més potent que l'imatinib, es actiu front a la LMC resistent a imatinib i el perfil de seguretat es favorable.

#### 4.3. Avaluació de fonts secundàries

L'únic tractament curatiu es el transplantament alogènic de cèl·lules hematopètiques. El reconeixement del paper de la kinasa BCR-ABL en la LMC ha donat lloc al desenvolupament dels inhibidors específics de les kinases, com l'imatinib. Imatinib, es el tractament de primera línia de la LMC. En els pacients amb LMC que reben imatinib s'observa resposta en més del 80%, però aproximadament un 10% que inicialment responen a imatinib, acaben desenvolupant resistències. Els nous inhibidors de la tirosin kinasa, dasatinib i nilotinib han demostrat la seva eficàcia sobre la majoria de les mutacions de la kinasa BCR-ABL. Dasatinib és més potent que imatinib i és ben tolerat. Els nous inhibidors de les kinases son una opció terapèutica per al tractament de la LMC refractària a imatinib.

### 5.- AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

#### 5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

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.

Taula X.- Efectes adversos hematològics i no hematològics durant l'estudi en fase I.

*Talpaz M et al. Dasatinib in imatinib-resistant philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med, 2006; 354:2531-41.*

Efecte advers	LMC fase crònica (n= 40)	LMC fase accelerada (n= 11)	LMC fase blàstica mieloide (n= 23)	LMC fase blàstica limfoides ò LLA Ph+ (n=10)
<b>HEMATOLOGICS</b>				
Neutropènia	18 (45%)	9 (82%)	22 (96%)	8 (80%)
Trombopènia	14 (35%)	9(82%)	19 (83%)	7 (70%)
<b>NO HEMATOLOGICS</b>				
Diarrea	7 (18%)	5 (45%)	6 (26%)	2 (20%)
Vòmits	0 (0%)	1 (9%)	2 (9%)	1 (10%)
Nàusees	2 (5%)	1 (9%)	4 (17%)	1 (10%)
Hemorràgia gastrointestinal	6 (15%)	0 (0%)	6 (26%)	0 (0%)
Vessament pleural	5 (13%)	0 (0%)	11 (48%)	2 (20%)
Edema perifèric	7 (18%)	3 (27%)	5 (22%)	1 (10%)
Edema periorbital	2 (5%)	1 (9%)	2 (9%)	1 (10%)
Vessament pericàrdic	1 (2%)	0 (0%)	5 (22%)	0 (0%)
Edema generalitzat	2 (5%)	1 (9%)	0 (0%)	1 (10%)
Dispnea ò edema pulmonar	4 (10%)	3 (27%)	4 (18%)	1 (10%)
Rash	1 (2%)	5 (45%)	2 (9%)	1 (10%)
Rubor	0 (0%)	3 (27%)	1 (4%)	0 (0%)
Cefalea	4 (10%)	3 (27%)	1 (4%)	0 (0%)
Fatiga	4 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)
Síndrome de lisis tumoral	0 (0%)	0 (0%)	4 (18%)	0 (0%)

#### 5.4. Precaucions d'ús en casos especials

##### Precaucions d'ús:

- Actualment no hi ha dades disponibles d'assaigs clínics amb dasatinib en pacients amb insuficiència hepàtica moderada/greu.
- Embaràs: No existeixen dades suficients sobre la utilització del dasatinib en dones embarassades. Els estudi en animals han mostrat toxicitat reproductiva, per lo que no es deu utilitzar durant l'embaràs, excepte en el cas de que fos clarament necessari.
- Lactància: La informació sobre l'excreció de dasatinib en la llet humana ò animal és insuficient/limitada. Les dades farmacodinàmiques/toxicològiques disponibles apunten a la seva secreció en la llet materna, per lo que no és descartat risc per al lactant. Per tant, la lactància té que interrompre's durant el tractament.
- Nens: No està recomanada la seva utilització en nens i adolescents menors de 18 anys d'edat, ja que no es disposa de dades de seguretat i eficàcia.

**Contraindicacions:** hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients (conté lactosa).

**Interaccions:** Dasatinib és un substrat i un inhibidor del CYP3A4. Per tant, la utilització de:

- dasatinib i medicaments que inhibeixen de forma potent el CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir, telitromicina) poden augmentar l'exposició a dasatinib.
- dasatinib i medicaments inductors del CYP3A4 (dexametasona, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital ò *Hypericum perforatum*) poden reduir significativament l'exposició a dasatinib, incrementant potencialment el risc de fracàs terapèutic.
- la utilització simultània de dasatinib i un substrat de CYP3A4 pot augmentar la concentració plasmàtica del substrat de CYP3A4. Per tant hi ha que prestar especial atenció a la coadministració de dasatinib amb substrats de CYP3A4 de marge terapèutic estret, com astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridilo ò alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina i dihidroergotamina).

#### 6. AREA ECONÒMICA

FÀRMAC	Dasatinib (Sprycel®)	Imatinib a dosis altes (Glivec®)
Posologia	Tractament estàndard: 70mg/ 12h ò 100 mg/ 24h Tractament a dosis altes: 100 mg/12h ò 140mg/ 24h	Tractament estàndard: 400mg/ 24h Tractament a dosis altes: 600mg ò 800mg/ 24h
Preu (PVL+IVA)*	1 comp. de 70 mg = 67,84 € 1 comp. de 50 mg = 67,84 € 1 comp. de 20 mg = 34,34 €	1 comp (400mg)= 82,08€ 1 comp (100 mg)= 20,52 €
Cost tractament (any)	Tractament: 70mg/12h 49.523 € Tractament: 100mg/24h 49.523 € Tractament 100mg/12h 99.046 € Tractament: 140mg/24h 49.523 € Tractament 90mg/12h 74.591 €	Tractament estàndard: 29.959,2 € Tractament a dosis altes:44.938,8 € (600mg) ò 59.918,4€ (800mg)



<b>Impacte pressupostari (1 pac/any)</b>	→ Dasatinib 70mg/12h vs Imatinib 600-800mg/24h: <b>10.395 a – 4.585 €</b> (100mg ò 140 mg / 24h)
	→ Dasatinib 100mg/12h vs Imatinib 600-800mg/24h: <b>54.108 a 39.128 €</b>
<b>Impacte pressupostari anual, segons dades d'utilització de l'HUVH*</b>	-----

La diferència de preu entre les diferents presentacions galèniques, fa que el cost marginal de passar de la dosi estàndard, 70mg/12 a la dosi alta, 100mg/12, sigui de **4.5 € per mg**, i de que, si en lloc de passar a 100mg/12h, s'utilitza la dosi de 90mg/12h, el cost marginal de cada mg seria de 1.5 €.

## 7.- AREA DE CONCLUSIONS.

### 8.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

L'inhibidor de la tirosin kinasa BCR-ABL imatinib, es eficaç en les leucèmies amb cromosoma Filadelfia positiu, però es freqüent que es produeixen recaigudes degut al desenvolupament de mutacions en el gen BCR-ABL, donant lloc a resistències a imatinib. El dasatinib és una alternativa terapèutica en aquelles situacions en les que el pacient presenta intolerància ò resistència a imatinib. En els assaigs clínics disponibles actualment, s'avalua resposta citogenètica ò hematològica a dasatinib, però no supervivència, mostrant la seva eficàcia en aquelles situacions en les que hi ha resistència ò intolerància a imatinib. Sols en un assaig, compara front a imatinib a dosis altes. Per tant, fins que no es disposi de més informació, donat que és més mielosupressor que imatinib, deu descartar-se com a opció terapèutica de primera línia.

### 8.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

Dasatinib es pot utilitzar com a fàrmac de segona línia en la leucèmia mieloide crònica i en la leucèmia limfoblàstica aguda cromosoma Filadelfia positiu, en aquells pacients que presenten intolerància ò resistència a imatinib, ja que actualment, no existeixen més alternatives farmacològiques.

## 8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Fitxa tècnica Sprycel®, 2006.
2. Fitxa tècnica Glivec®.
3. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2007.
4. 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.es](http://www.genesis-sefh.es)).
5. EMEA. European Public Assessment Report, 2006.
6. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Sprycel (dasatinib). Clinical NDA Review.
7. Kantarjian H et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*, 2007;109:5143-5150.
8. Guilhot F et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood*, 2007;109:4143-4150.

9. Hochhaus A et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*, 2007;109:2303-2309.
10. Talpaz M et al. Dasatinib in imatinib-resistant philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*, 2006; 354:2531-41.
11. Cortes J et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood*, 2007; 109:3207-3213).
12. Kantarjian H et al. Nilotinib in imatinib resistant CML and Philadelphia chromosome positive all. *N Engl J Med*, 2006;354:2542-2551.
13. Anónimo. Dasatinib (Sprycel) for CML and Ph+ ALL. *Med Lett Drugs Ther*, 2007;49:6-7.
14. ESMO Minimum clinical recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of chronic myelogenous leukemia. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1):i52-i53, 2005.
15. Fausel CA. Novel treatment strategies for for chronic myeloid leukemia. *Am J Health Syst Pharm*, 2006;63 (23 Suppl 8):S15-20;quiz S21-2.
16. Frame D. Chronic myeloid leukemia:standard treatment options. *Am J Health Syst Pharm*, 2006;63 (23 Suppl 8):S10-4; quiz S21-2.
17. Ault P. Overview of second generation tyrosine kinase inhibitors for patients with imatinib resistant chronic myelogenous leukemia. *Clin J Oncol Nurs*, 2007;11 (1):125-9.