



## EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

### I. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Medicamento</b>	: Dasatinib 50mg y 70mg tableta
<b>Indicación/Condición Clínica</b>	:
	1. Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de diagnóstico reciente
	2. Leucemia mieloide crónica, fase crónica acelerada o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo incluido imatinib
	3. Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Ph+ (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo

### II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

#### – Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

Food and Drug Administration (FDA):<sup>1</sup>

- Leucemia mieloide crónica cromosoma (Ph+) en fase crónica con diagnóstico reciente. El estudio está en curso y se necesitan de otros datos para determinar resultados a largo plazo (2010).
- Leucemia mieloide crónica cromosoma (Ph+) con fase crónica, acelerada o mieloide o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo incluyendo imatinib (2006).
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) con resistencia o intolerancia al tratamiento previo (2006).

European Medicines Agency (EMA):<sup>2</sup>

Dasatinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de diagnóstico reciente, cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) (2010).
- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib (2006).
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfocítica procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo (2006).

<sup>1</sup> Food and Drug Administration (FDA). SPRYCEL® (Dasatinib) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

<sup>2</sup> European Medicines Agency (EMA). SPRYCEL® (Dasatinib) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.



– **Dosis y administración:**

- LMC en fase crónica es 100 mg de dasatinib una vez al día, administrada por vía oral.
- LMC en fase acelerada, crisis blástica mieloide o linfóide (fases avanzadas) o en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) es 140 mg una vez al día administrada por vía oral <sup>1,2</sup>

**2.1 EFICACIA**

**Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de diagnóstico reciente**

- Ensayo DASISION.<sup>3</sup> (2010). Es un estudio multinacional, aleatorizado, abierto, de fase III donde 519 pacientes con LMC con cromosoma Filadelfia (Ph) positivo que no tuvieron tratamiento previo (con excepción de la anagrelida o hidroxiurea) fueron aleatorizados para recibir Dasatinib en una dosis de 100 mg una vez al día (259 pacientes, con una edad promedio 46 años y un rango de edad entre 18-84 años) o imatinib en una dosis de 400 mg una vez al día (260 pacientes, con una edad promedio de 49 años y un rango de edad entre 18 a 78 años) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El resultado principal fue Respuesta Citogenética Completa (RCC) (que se define como la ausencia de metafases Ph-positivo en una muestra de médula ósea confirmado en 2 evaluaciones consecutivas con al menos 28 días de diferencia). Los resultados secundarios incluyeron Respuesta Molecular Mayor (RMM) (definida como un nivel de transcripción de BCR-ABL menor o igual a 0,1% en la escala internacional correspondiente a por lo menos una reducción de 3-log del nivel de referencia normalizada).

Después de un mínimo de seguimiento de 12 meses comparando dasatinib versus imatinib el resultado es el siguiente:

- La tasa de RCC confirmada se produjo en el 77% vs 66% de los pacientes respectivamente (p=0.007, NNT=9)
- La RCC en ≥ 1 evaluación en el 83% vs 72% de los pacientes respectivamente (p=001, NNT=9)
- La RMM se produjo en el 46% vs 28% de los pacientes respectivamente (p<0,0001, NNT=6)

Response	Dasatinib (N = 259)		Imatinib (N = 260)		P Value
	no.	% (95% CI)	no.	% (95% CI)	
Confirmed complete cytogenetic response by 12 mo	199	77 (71–82)	172	66 (60–72)	0.007†
Complete cytogenetic response by 12 mo	216	83 (78–88)	186	72 (66–77)	0.001‡
Major molecular response at any time	135	52 (46–58)	88	34 (28–40)	<0.0001†
Major molecular response by 12 mo	119	46 (40–52)	73	28 (23–34)	<0.0001‡

<sup>3</sup> DASISION study: Kantarjian H, Shah P, Hochhaus A, et al . Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2010; 362:2260-70.



La progresión a la fase blástica o acelerada de la LMC se produjo en el 1,9% (toda la fase blástica) vs 3,5% de los pacientes respectivamente. A los 12 meses, las tasas estimadas de supervivencia libre de progresión fueron similares en los pacientes que recibían dasatinib y los que recibían imatinib (96% y 97% respectivamente). Las tasas de supervivencia global también fueron similares en ambos grupos (97% con dasatinib y 99% con imatinib). El tratamiento está en curso, el protocolo estipula que un análisis de los datos de la eficacia y seguridad se realiza después de un mínimo de 5 años de seguimiento.

- Ensayo DASISION 2012<sup>4</sup>. Comparando dasatinib versus imatinib a los 24 meses del estudio DASISION las tasas de respuesta acumulada fueron:
  - RCC en el 86% vs el 82% (no significativo)
  - RCC confirmada fue en el 80% vs 74%
  - RMM fue en el 64% vs 46% (OR 1.1, IC95% 1.5 – 3)
  - Reducción del BCR-ABL a  $\leq 0.0032\%$  en 17% vs 8%

Responses achieved by 24 mo	Dasatinib, N = 259		Imatinib, N = 260	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Complete cytogenetic response	223	86 (81-90)	213	82 (77-86)
Confirmed complete cytogenetic response	208	80 (75-85)	193	74 (68-79)
Major molecular response	165	64 (58-70)	120	46 (40-52)
BCR-ABL transcript level reduction to $\leq 0.0032\%$	44	17 (13-22)	22	8 (5-13)

CI indicates confidence interval.

La progresión a la fase acelerada o blástica de la LMC se produjo en el 2,3% del grupo de dasatinib y el 5% del grupo de imatinib. La supervivencia libre de progresión (SLP) (definida como la supervivencia sin pérdida de respuesta o transformación a la fase acelerada o blástica) y la supervivencia global (SG) fueron similares en ambos grupos a los 24 meses. La SLP fue del 93.7% en el grupo de dasatinib y 92.1% el grupo de imatinib, la supervivencia global fue de 95,3% en el grupo de dasatinib y 95,2% en el grupo de imatinib.

- Uptodate<sup>5</sup>. A los tres años, las tasas de supervivencia libre de progresión en los grupos de dasatinib versus imatinib fue 91% vs 90% respectivamente y la supervivencia global 93% fueron similares en ambos grupos.
- Radich J. et al. (2012).<sup>6</sup> Este estudio reporto similares resultados a los estudios anteriores. Es un estudio aleatorizado fase II de dasatinib 100mg versus imatinib

<sup>4</sup> DASISION study: Kantarjian H, Shah P, Cortes J, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *blood* 2012, 119: 1123-1129.

<sup>5</sup> Negrin R, Schiffer Ch, Larson R. Initial treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase. UpToDate® (version 19.2). [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2012]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>6</sup> Radich J, Kopecky K, Appelbaum FR, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2012; 120(19):3898.



400mg por vía intramuscular una vez al día en 246 pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica.

- Las diferencias basales incluyeron significativamente pacientes jóvenes y adultos con niveles de glóbulos blancos en el grupo de dasatinib.
- Comparando dasatinib versus imatinib
  - La RCC fue en el 84% vs 69% de pacientes respectivamente (p=0.01, NNT=7)
  - La RMM a los 12 meses 59% vs 44% (p=0.059)  
No se observaron diferencias significativas en la RMM o en las tasas de respuesta hematológica confirmada.
- La supervivencia global después de una mediana de seguimiento de tres años fue 97% en el grupo Dasatinib y 97% en el grupo imatinib.
- La supervivencia libre de progresión a los tres años fue 93% en el grupo dasatinib y 90% en el grupo imatinib.
- La supervivencia libre de recaídas a los tres años en pacientes que alcanzaron la remisión completa hematológica fue 91% en el grupo dasatinib y 88% en el grupo imatinib.

### **LMC, fase crónica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo incluyendo imatinib**

Los siguientes son los principales estudios que han evaluado dasatinib para esta indicación:

- Hochhaus A. (2007)<sup>7</sup> Un estudio de fase II examinó el uso de dasatinib 70mg dos veces al día en 186 pacientes con LMC en fase crónica con resistencia (73%) o intolerancia a imatinib. Los siguientes resultados se presentaron en una mediana de seguimiento de ocho meses:
  - Respuesta hematológica completa (RHC) se observó en el 90% de los pacientes. Respuesta citogenética mayor (RCM) se observó en el 39% y el 80% de los pacientes que eran resistentes o intolerantes a imatinib respectivamente.
- Hochhaus A. (2008)<sup>8</sup> El seguimiento extendido de este ensayo incluyeron datos de 387 pacientes seguidos durante una mediana de 15 meses. Entre los pacientes con resistencia a imatinib las tasas de RHC, RCM, y la respuesta citogenética completa (RCC) fueron 90%, 52%, y 40% respectivamente. Entre los pacientes con intolerancia a imatinib, estos mismos niveles de respuesta se observaron en 94%, 80%, y 75% respectivamente. La mediana de duración de la respuesta no se alcanzó a los 18 meses. Entre aquellos que han logrado un RHC, la posterior progresión de la enfermedad fue observado en 9% y 3% de los pacientes con resistencia o intolerancia al imatinib respectivamente.

<sup>7</sup> Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood 2007;109(6):2303.

<sup>8</sup> Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL, Corm S, Shah NP, Cervantes F, Silver RT, Niederwieser D, Stone RM, Dombret H, Larson RA, Roy L, Hughes T, Müller MC, Ezzeddine R, Countouriotis AM, Kantarjian HM. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. Leukemia. 2008;22(6):1200.



- Shah NP et al. (2008)<sup>9</sup> Un estudio aleatorizado de fase III investigó diferentes esquemas de dosificación de dasatinib en 662 pacientes con LMC en fase crónica resistentes (74%) o intolerantes a imatinib. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a cuatro estrategias de dosis (50mg dos veces al día, 100mg al día, 70mg dos veces al día, o 140mg al día). Los siguientes resultados se observaron en un año de seguimiento:
  - No hubo diferencia significativa en las tasas de RHC o RCM entre los cuatro brazos de tratamiento. La RHC se logró en un 86% a 92% de los pacientes y la respuesta citogenética completa se logró en 41% a 45% de los pacientes.
  - En comparación con 70mg dos veces al día, 100mg dosis diaria provocó una considerable disminución de trombocitopenia grado 3/4, menos derrames pleurales, menos reducciones de la dosis o interrupciones, y menos interrupciones debidas a la toxicidad.
  - El seguimiento de los pacientes que continuaron tomando 100mg diarios de dasatinib informaron que aproximadamente el 30% de los pacientes continuaron con dasatinib durante al menos seis años. Las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global fue en el 50% y 71% de pacientes respectivamente.<sup>10</sup>

#### Estudios comparativos:

- Ensayo START-R (2009)<sup>11</sup>. Un estudio abierto de fase II fue iniciado en 150 pacientes con LMC fase crónica resistente a imatinib en dosis diaria de 400-600mg fueron aleatorizados para recibir dasatinib 70mg dos veces al día o imatinib 400mg dos veces al día.
  - Comparando dasatinib versus dosis incrementadas de imatinib en un mínimo de 2 años de seguimiento.
    - Supervivencia libre de progresión 86% vs 65% pacientes respectivamente (p=0.0012, NNT= 5)
    - Respuesta hematológica completa (RHC) en 93% vs 82% de pacientes respectivamente (p=0.034, NNT=9)
    - Respuesta citogenética mayor (RCM) en el 53% vs 33% de pacientes respectivamente (p=0.017, NNT=5)
    - RCC en 44% vs 18% de pacientes respectivamente (p=0.0025, NNT=4)
- No se encontraron estudios comparativos entre dasatinib y nilotinib.

<sup>9</sup> Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, Vela-Ojeda J, Silver RT, Khoury HJ, Charbonnier A, Khoroshko N, Paquette RL, Deininger M, Collins RH, Otero I, Hughes T, Bleickardt E, Strauss L, Francis S, Hochhaus A. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3204.

<sup>10</sup> Shah NP, Kantarjian H, Kim D, Hochhaus A, Saglio G. Six-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia receiving dasatinib (abstract 6506). *J Clin Oncol.* 2012;30:417s

<sup>11</sup> Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, Hughes T, Bleickardt E, Dejardin D, Cortes J, Shah NP. *Cancer.* 2009 Sep 15;115(18):4136-47. doi: 10.1002/cncr.24504.



### **LMC, fase crónica acelerada con resistencia o intolerancia a tratamiento previo incluyendo imatinib.**

- UpToDate El análisis del subgrupo de 317 pacientes con LMC en fase acelerada resistentes o intolerantes a imatinib que se incluyeron en un ensayo aleatorio prospectivo de dasatinib 140mg una vez al día frente a 70mg dos veces al día reportaron tasas de respuesta similares, pero disminuyó la toxicidad con la dosis de una vez al día [Cortes, 2009]. Los pacientes asignados a tratamiento una vez al día tuvieron significativamente menos derrames pleurales (20% versus 39%). Con una mediana de seguimiento de 15 meses, las tasas globales de respuesta hematológica completa, citogenética mayor y citogenética completa fueron 50%, 41%, y 32%, respectivamente.

Un ensayo clínico Fase II, abierto, no controlado examinó el uso de dasatinib 70mg dos veces al día en 74 pacientes con LMC en fase acelerada que fueron resistentes (161 pacientes) o intolerantes a imatinib [Cortes,2009 - Guilhot F,2007]. Después de 14 meses de seguimiento, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- Respuesta hematológica mayor (64%), hematológica completa (45%), y citogenética completa (32%).
- El 66% de los pacientes tuvieron supervivencia libre de progresión a los 12 meses. Sin embargo, las curvas de supervivencia libre de progresión parecían mostrar una disminución constante durante ese tiempo lo que sugiere que estos pacientes también deben ser considerados para TCH alogénico si son elegibles.

### **LMC, fase blástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo incluyendo imatinib**

Fueron identificados dos estudios: Uno de fase II y un ECA de fase III (para determinar la dosis adecuada) ambos de un solo brazo que presentaron los resultados de dasatinib en LMC en fase blástica.

- Cortes J. et al. (2007)<sup>12</sup> Un ensayo clínico no controlado de fase II, abierto, examinó el uso de dasatinib 70mg dos veces al día en pacientes con LMC en crisis blástica mieloide (74 pacientes) o linfoide (42 pacientes) que eran resistentes (105 pacientes) o intolerantes (11 pacientes) a imatinib. Después de ocho meses de seguimiento, los resultados obtenidos fueron los siguientes:
  - Respuestas hematológicas completas se observaron en el 26%.
  - RCC se observaron en el 27% y el 43% de los pacientes con crisis blástica mieloide y linfoide respectivamente.
  - Respuestas hematológicas se presentaron rápidamente con un tiempo promedio hasta alcanzar la respuesta de uno a dos meses.
  - El dasatinib fue bien tolerado con discontinuación secundaria a la toxicidad observada en sólo el 11% y 2% de los pacientes con crisis blástica mieloide y linfoide respectivamente. Sin embargo, las interrupciones de

<sup>12</sup>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; 109(8):3207.



dosis fueron requeridas en un 64% y 33% de estos pacientes respectivamente.

- Cortes J. et al. (2008)<sup>13</sup> La extensión de este estudio para incluir a 109 pacientes con LMC en fase blástica mieloide y 48 pacientes con linfoide reportó la mediana de supervivencia global de 11,8 meses y 5,3 respectivamente, con curvas que sugiere una tasa continua de fracaso del tratamiento con seguimiento a largo plazo.
- Saglio G et al. (2010)<sup>14</sup> Un ensayo de fase III aleatorizado evaluó el uso de dasatinib 140mg una vez al día en comparación con dasatinib 70mg dos veces al día en 210 pacientes con LMC en fase blástica que demostró resistencia o intolerancia a la terapia con imatinib (84%). Las dos dosis de tratamiento tuvieron una eficacia similar. La administración de una dosis al día tuvo una tendencia hacia una mejor tolerabilidad con un menor número de pacientes que requirieron reducciones/interrupciones de dosis.
  - De los 149 pacientes en fase blástica mieloide se observaron respuestas hematológicas completas en 26 pacientes (17%). Las tasas de respuesta citogenética mayor y total fueron 26% y 17% respectivamente.
  - De los 61 pacientes en fase blástica linfoide las tasas de respuesta hematológica completa, citogenética mayor, y respuesta citogenética completa fueron 18%, 43% y 34% respectivamente.

## 2.2 SEGURIDAD

### Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) de diagnóstico reciente

- Kantarjian.(2010)<sup>15</sup> Trombocitopenia de grado 3 ó 4 (19% vs 10%) y anemia (10% vs 7%) fueron reportados con más frecuencia en el grupo tratado con dasatinib en comparación con el grupo de imatinib, sin embargo, todos los grados de retención de líquidos (19% vs 42%), náuseas (8% vs 20%), vómitos (5% vs 10%), mialgia (6% vs 12%), inflamación muscular (4% vs 17%), dolor musculoesquelético (11% vs 14%) y erupción cutánea (11% vs 17%) fueron reportados con menor frecuencia con dasatinib en comparación con imatinib. Hubo una muerte relacionada con el tratamiento debido a un infarto de miocardio en ambos grupos.
- Kantarjian. (2012)<sup>16</sup>. Los efectos adversos grado 3 o 4 de dasatinib versus imatinib, respectivamente a los 24 meses fueron neutropenia (24% vs 21%), trombocitopenia (19% vs 11%), anemia (11% vs 8%) y hemorragia (1% vs 1%).

<sup>13</sup> Cortes J, Kim DW, Raffoux E, Martinelli G, Ritchie E, Roy L, Coutre S, Corm S, Hamerschlak N, Tang JL, Hochhaus A, Khoury HJ, Brümmendorf TH, Michallet M, Rege-Cambrin G, Gambacorti-Passerini C, Radich JP, Ernst T, Zhu C, Van Tornout JM, Talpaz M. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia*. 2008;22(12):2176.

<sup>14</sup> Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, Masszi T, Pasquini R, Maloisel F, Erben P, Cortes J, Paquette R, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Dombret H. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer*. 2010;116(16):3852.

<sup>15</sup> DASISION study: Kantarjian H, Shah P, Hochhaus A, et al . Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-70.

<sup>16</sup> DASISION study: Kantarjian H, Shah P, Cortes J, et al .Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION).*blood* 2012, 119: 1123-1129.



	Treated patients, n (%)	
	Dasatinib, N = 258	Imatinib, N = 258
<b>Hematologic adverse events</b>		
Neutropenia	61 (24)	53 (21)
Thrombocytopenia	50 (19)	29 (11)
Anemia	29 (11)	20 (8)
<b>Biochemical abnormalities</b>		
Hypophosphatemia	17 (7)	64 (25)
Hypocalcemia	8 (3)	5 (2)
Hypokalemia	0	6 (2)
Elevated alanine aminotransferase	1 (< 1)	4 (2)
Elevated aspartate aminotransferase	1 (< 1)	2 (1)
Elevated total bilirubin	3 (1)	0
Elevated creatinine	3 (1)	2 (1)

Los efectos adversos no hematológicos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes fueron: retención de líquidos, edema superficial, mialgia, vómitos y erupción cutánea que fueron inferiores en el grupo de dasatinib en comparación con el grupo de imatinib.

	Treated patients, n (%)			
	Dasatinib, N = 258		Imatinib, N = 258	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
<b>Fluid retention</b>	65 (25)	4 (2)	112 (43)	2 (1)
Superficial edema	28 (11)	0	93 (36)	1 (< 1)
Pleural effusion	37 (14)	2 (1)	0	0
Myalgia*	57 (22)	0	101 (39)	0
Nausea	26 (10)	0	60 (23)	0
Diarrhea	50 (19)	1 (< 1)	54 (21)	3 (1)
Vomiting	13 (5)	0	27 (10)	0
Rash	29 (11)	0	45 (17)	3 (1)
Headache	33 (13)	0	28 (11)	0
Fatigue	22 (9)	1 (< 1)	28 (11)	0

\*Myalgia includes myalgia, muscle inflammation, or musculoskeletal pain.

Las muertes se registraron en 6% del grupo de dasatinib y 5% del grupo de imatinib. Los efectos adversos que fueron más frecuentes en el grupo de dasatinib en comparación con el grupo de imatinib incluyó derrame pleural (14,3% frente a 0%), efectos adversos cardíacos (6,6% vs 5,4%) y las infecciones (10,5% vs 7%), hipertensión pulmonar fue en 3 pacientes del grupo de dasatinib pero no requirieron la interrupción del tratamiento.





Table 6. Causes of death

	Treated patients, n (%)	
	Dasatinib, N = 258	Imatinib, N = 258
Total deaths	16 (6)	14 (5)
Death on study treatment or within 30 days of last dose	7 (3)	4 (2)
Death > 30 days after discontinuing study treatment	9 (3)	10 (3)
<b>Causes of death</b>		
CML progression	8 (3)	10 (4)
Cardiovascular disease	2 (1)	1 (< 1)
Infection	5 (2)	1 (< 1)
Bleeding	0	1 (< 1)
Other neoplasm	1 (< 1)	0
Clinical deterioration*	0	1 (< 1)

\*The patient who died after clinical deterioration while receiving imatinib therapy had progressive severe grade 4 peripheral edema despite diuretics, with acute renal failure and rapid decline in performance status ultimately leading to cardiorespiratory arrest. The leading cause of death was unknown.

### LMC, fase crónica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo incluyendo imatinib

- Hochhaus A. (2007)<sup>17</sup> En este estudio dasatinib fue bien tolerado y sólo el 9% tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos. Los efectos secundarios grado 3/4 incluyeron leucopenia (25%), neutropenia (49%), trombocitopenia (47%), y la anemia (22%). 6% de los pacientes presentaron grado 3/4 efusiones pleurales.
- Ensayo START-R (2009)<sup>18</sup>. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se informaron en el 93% (94 de 101 pacientes) de los pacientes tratados con dasatinib (64% pacientes grado 3/4) y en el 90% (44 de 49 pacientes) de los pacientes tratados con imatinib en dosis altas (39% pacientes grado 3/4). Los eventos adversos no hematológicos relacionado con el tratamiento fueron de grado 1/2 en ambos brazos. Los eventos no hematológicos grado 3/4 más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron la retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), disnea, infección, fatiga, dolor de cabeza, diarrea, y dolor abdominal y músculo-esquelético. Cinco de los 25 casos de derrame pleural reportado con dasatinib fueron de grado 3, y no fueron reportados lo de grado 4. Las ocurrencias de grado 3/4 neutropenia, trombocitopenia y leucopenia fueron más frecuentes con dasatinib. Se reportaron 2 muertes en el grupo tratado con dasatinib. Una muerte ocurrió dentro de los 30 días de la última dosis y fue causado por falla multiorgánica, que fue considerado no relacionado con dasatinib; la otra muerte ocurrió 44 días después de la interrupción del estudio debido a la progresión a la crisis blástica.

Después del cruce de los pacientes a dasatinib (39 pacientes) o a imatinib (20 pacientes), la incidencia de eventos adversos relacionado al tratamiento fue 95% (37 de 39 pacientes) con dasatinib y 85% (17 de 20 pacientes) con altas dosis de imatinib, los eventos adversos grado 3/4 ocurrió en 54% (21 de 39 pacientes) y 25% (5 de 20 pacientes), respectivamente. Tres muertes fueron reportadas en el

<sup>17</sup> Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109(6):2303.

<sup>18</sup> Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlag N, Hughes T, Bleickardt E, Dejardin D, Cortes J, Shah NP. *Cancer*. 2009 Sep 15;115(18):4136-47. doi: 10.1002/cncr.24504.



grupo de dasatinib, incluyendo 2 muertes que ocurrieron dentro de los 30 días de la última dosis y fueron considerados no relacionados a dasatinib.

### 2.3 REGISTROS

A Enero 2013<sup>19</sup>

Medicamento	Nº de Registros Sanitarios vigentes
Dasatinib 50mg tableta	1
Dasatinib 70mg tableta	1
Imatinib 400mg tableta	10
Imatinib 100mg tableta	5
Imatinib 600mg tableta	-
Nilotinib 200mg tableta	1

### 2.4 COSTO <sup>20</sup>

- Dasatinib 50mg tableta: S/. 166.54
- Imatinib 400mg tableta: S/. 15.50
- Nilotinib 200mg tableta: S/. 119.83

### III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Dasatinib 50mg y 70mg tableta, el Equipo Técnico considera su inclusión en la Lista Complementaria para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME solo para leucemia mieloide crónica, fase crónica acelerada con resistencia o intolerancia a tratamiento previo a dosis altas de Imatinib (600 a 800mg).

A dosis convencionales de Imatinib (400mg) el análisis costo incremental de Dasatinib no justifica su uso.

Asimismo, como esquema de primera línea en fase crónica los datos actualmente son insuficientes.

Medicamentos	Esquemas	R. Dasatinib	R. Nilotinib	R. Imatinib
Dasatinib 50mg tab	100mg/día/año	S/. 121,574.20		
Nilotinib 200mg tab	400mg/bid/año		S/. 174,951.80	
Imatinib 400mg tab	800mg/día/año			S/. 11,315.00
2 años de tratamiento		S/. 243,148.40	S/. 349,903.60	S/. 22,630.00
<b>Diferencia de costos en relación a Imatinib</b>		<b>S/. 220,518.40</b>	<b>S/. 327,273.60</b>	
Variación Eficacia		0.21 <sup>21</sup>	No hay datos	

<sup>19</sup> Sistema Integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. [Fecha de consulta: Enero 2013]

<sup>20</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Consultado 6 de Febrero 2013. <http://www2.seace.gob.pe/>

<sup>21</sup> Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlag N, Hughes T, Bleickardt E, Dejardin D, Cortes J, Shah NP. Cancer. 2009 Sep 15;115(18):4136-47. doi: 10.1002/cncr.24504.



Medicamentos	Esquemas	R. Dasatinib	R. Nilotinib	R. Imatinib
Seguridad		0.10 <sup>22</sup>	No hay datos	
Dinero por paciente tratado		S/. 1,157,849.52		
Paciente dejado de tratar con Imatinib		51		

Por cada paciente tratado con Dasatinib se dejaría de tratar 51 pacientes con Imatinib

<sup>22</sup> Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlag N, Hughes T, Bleickardt E, Dejardin D, Cortes J, Shah NP. Cancer. 2009 Sep 15;115(18):4136-47. doi: 10.1002/cncr.24504.