

## **Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia**

*Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW et al., Journal of Clinical Oncology 26, 2008, 3204-3212*

### Úvod:

Dasatinib je bcr/abl tyrosinkinázový inhibitor, schválený pro léčbu chronické myeloidní leukemie (CML) ve všech fázích u pacientů, kteří jsou rezistentní nebo intolerantní k imatinibu. Pro chronickou fázi (CP) bylo stanoveno dávkování 70 mg dvakrát denně. Předběžné studie ukázaly srovnatelnou účinnost a vyšší bezpečnost i pro dávku 100 mg jednou denně. Autoři této studie hodnotili účinnost a bezpečnost různých dávkovacích schémat dasatinibu u pacientů s CP CML.

### Metodika:

Do této randomizované, multicentrické studie fáze III bylo zařazeno celkem 662 pacientů (medián věku 55 let) s CP CML (medián doby od stanovení diagnózy CML 54 měsíců), kteří byli rezistentní nebo intolerantní k léčbě imatinibem. Randomizováni byli do čtyř skupin s různým dávkováním dasatinibu: 1x 100 mg, 2x 50 mg, 1x 140 mg a 2x 70 mg.

Hlavním cílem studie bylo procento dosažených velkých cytogenetických odpovědí (MCyR) trvajících alespoň 6 měsíců u pacientů rezistentních na imatinib a srovnání skupin s různým dávkováním. Vedlejšími cíli pak byly procento MCyR u pacientů intolerantních k imatinibu, procento kompletních hematologických odpovědí (CHR), čas do dosažení MCyR a CHR a jejich trvání, přežití bez progresu (PFS), celkové přežití (OS) a bezpečnost.

### Výsledky:

Nejdůležitější výsledky studie shrnuje následující tabulka:

<b>dávka</b>	<b>1x 100 mg</b> n = 167	<b>2x 50 mg</b> n = 168	<b>1x 140 mg</b> n = 167	<b>2x 70 mg</b> n = 168
<b>CHR</b>	90 %	92 %	86 %	87 %
<b>MCyR</b>	59 %	54 %	56 %	55 %
<b>CCyR</b>	41 %	42 %	44 %	45 %

Nebyl zjištěn rozdíl v léčebných výsledcích, trvání odpovědi, PFS ani OS mezi jednotlivými dávkami, a to ani u pacientů rezistentních, ani intolerantních k imatinibu.

Statisticky významně se však lišil výskyt závažných nežádoucích účinků:

	<b>1x 100 mg</b>	<b>2x 70 mg</b>	
<b>celkem grade 3-4</b>	30 %	48 %	p = 0,001
<b>trombocytopenie grade 3-4</b>	22 %	37 %	p = 0,004
<b>pleurální výpotek grade 1-4</b>	7 %	16 %	p = 0,024
<b>nevolnost</b>	15 %	25 %	
<b>zvracení</b>	5 %	10 %	

Ostatní nežádoucí účinky se vyskytly bez rozdílů ve všech skupinách; nejčastěji to byl průjem, dušnost, únava a bolest hlavy.

### Závěr:

V léčbě pacientů s chronickou myeloidní leukemií v chronické fázi, kteří jsou rezistentní nebo intolerantní k imatinibu, byla ve srovnání s dosud platnou dávkou dasatinibu 70 mg dvakrát denně prokázána rovnocenná účinnost a nižší výskyt nežádoucích účinků pro dávku 100 mg jednou denně, což je nové doporučené dávkování.