

Criteri di scelta

sugli inibitori delle tirosino Kinasi di seconda generazione (nilotinib e dasatinib)

nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC), Philadelphia positiva (Ph+), BCR-ABL positiva, resistenti o intolleranti a imatinib

A cura del Gruppo Ematologi-GReFO
della Regione Emilia-Romagna
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Raccomandazioni d'uso n. 6

2010

Criteri di scelta sugli inibitori delle tirosino Kinasi di seconda generazione (Nilotinib e dasatinib) nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC), Philadelphia positiva (Ph+), BCR-ABL positiva, resistenti o intolleranti a imatinib

Gli ematologi regionali convocati dalla Regione Emilia-Romagna a confrontarsi con il gruppo GReFO per stilare un documento di valutazione comparativa fra nilotinib e dasatinib, dopo una sintesi delle evidenze presentate dal Prof. Bacarani, hanno formulato le seguenti raccomandazioni sul ruolo in seconda linea dei due farmaci e sugli ambiti di sovrapponibilità terapeutica.

Contesto attuale

La leucemia mieloide cronica (LMC), colpisce ogni anno 1-2 persone ogni 100.000 abitanti. Costituisce il 15-20% circa di tutte le leucemie dell'adulto e può insorgere in entrambi i sessi, sebbene sia leggermente più frequente nell'uomo che nella donna. La malattia può manifestarsi a ogni età, ma è rara sotto i 10 anni e solo il 10% dei casi interessa soggetti di età compresa tra 5 e 20 anni. L'età media alla diagnosi è di 45-55 anni.

Nella grande maggioranza dei casi, la LMC sembra sia dovuta alla traslocazione reciproca di segmenti di genoma tra i cromosomi 9 e 22, con formazione del cosiddetto cromosoma Philadelphia (Ph), corrispondente a un cromosoma 22 in cui si è creato il gene di fusione BCR-ABL. Questo gene codifica per una proteina che rende "immortali" i blasti ed è quindi importante sia nella patogenesi della LMC sia nella sua espressione clinica.

Il trattamento standard della LMC Ph+ prevede l'utilizzo di Imatinib in prima linea e solo in caso di resistenza, intolleranza/tossicità il passaggio ad un altro inibitore della TK (dasatinib o nilotinib)

Dasatinib (DAS) e Nilotinib (NIL) sono entrambi registrati per la terapia dei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC) Philadelphia positiva (Ph+) BCR-ABL positiva, resistenti all'Imatinib (IMA).

Indicazioni registrate

Dasatinib:

SPRYCEL è indicato per il trattamento di adulti con Leucemia Mieloide Cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato.

SPRYCEL è anche indicato per il trattamento di adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) ed LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia.

Nilotinib:

Tasigna è indicato per il trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib. Non sono disponibili dati di efficacia in pazienti con LMC in crisi blastica.

L'intolleranza all'IMA non è chiaramente definita, sia per quanto riguarda la dose di IMA (meno di 400, 400 o più di 400 mg/die) sia per quanto riguarda il numero, la frequenza, la durata, la gravità ed il tipo di eventi avversi. Lo studio IRIS a 7 anni ha mostrato una interruzione per tossicità dell'8% su un totale di 553 pazienti trattati con Imatinib. (O'BRIEN et al, ASH 2008, Blood 2008; 112(11): 76, Abstract 186 (1).

La resistenza all'IMA è definita dai criteri proposti da European LeukemiaNet nel 2006 (2), rivisti e aggiornati nel 2009 (3) (Tabella 1).

A 3 mesi	Risposta ematologica meno che completa
A 6 mesi	Nessuna risposta citogenetica (Ph+ > 95%)
A 12 mesi	Risposta citogenetica meno che parziale (Ph+ > 35%)
A 18 mesi	Risposta citogenetica meno che completa (Ph+ ³ 1%)
In ogni momento	Perdita della risposta ematologica completa
	Perdita della risposta citogenetica completa
	Mutazioni di BCR-ABL scarsamente sensibili all'IMA
	Comparsa di alterazioni cromosomiche clonali nelle cellule Ph+

TABELLA 1: Criteri di "fallimento o resistenza all'Imatinib, secondo European LeukemiaNet (3)

In caso di resistenza o fallimento dell'IMA, prima di decidere se passare a un inibitore delle tirosino kinasi (TKI) di seconda generazione (DAS o NIL), si dovrebbe sempre procedere a uno studio citogenetico, molecolare quantitativo (determinazione della quantità di trascritto BCR-ABL con RT-Q-PCR) e molecolare qualitativo (analisi mutazionale), non solo perché l'analisi mutazionale può essere utile a scegliere tra DAS e NIL, ma anche perché questi dati sono indispensabili per programmare la terapia e per monitorarne i risultati (in pratica per prevedere o decidere se il paziente deve essere "preparato" ad un trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche) (2-11).

LA SCELTA DEL TKI DI SECONDA GENERAZIONE (DAS O NIL)

Gli studi fase 2 che hanno portato alla registrazione dei due farmaci per la terapia di seconda linea della LMC in fase cronica e in fase accelerata non sono identici ma sono simili, sono stati eseguiti nei medesimi centri e sono stati pubblicati nelle medesime riviste, spesso con i medesimi autori (12-19). Questo consente tutt'al più un confronto indiretto.

Non sono disponibili studi che confrontino direttamente DAS vs NIL, né per quanto riguarda l'efficacia né per quanto riguarda la tossicità.

CRITERI DI EFFICACIA

Con entrambi i farmaci le risposte citogenetiche complete sono del 35-45% nei pazienti resistenti e del 60-70% nei pazienti intolleranti, in fase cronica. Sono meno della metà in fase accelerata.

Con entrambi i farmaci le risposte complete appaiono stabili, con meno del 20% di ricadute nei primi due anni (le osservazioni sono attualmente limitate a due anni) (12-19).

Con entrambi i farmaci, le risposte complete sono significativamente condizionate dalla presenza di alcune mutazioni puntiformi del dominio chinasi di BCR-ABL, poiché la concentrazione di farmaco necessaria per l'inibizione in vitro è largamente superiore alla concentrazione di farmaco raggiungibile in vivo. Le mutazioni "resistenti" a DAS o NIL o a

entrambi, sono elencate nella Tabella 2.

- MUTAZIONI L248V, E255K, T315I, F317V	DAS E NIL SONO EGUALMENTE INEFFICACI
- MUTAZIONI V299L, T315A, F317L	NIL PIU' EFFICACE
- MUTAZIONI Y253H, E255V	DAS PIU' EFFICACE

TABELLA 2: efficacia di dasatinib e nilotinib sulla base delle mutazioni puntiformi del dominio chinasi di BCR/ABL, dopo fallimento a imatinib.

Al di fuori delle mutazioni elencate nella Tabella 2 non vi sono elementi noti che possano orientare la scelta fra l'uno e l'altro TKI, in ordine all'efficacia

CRITERI DI TOSSICITA' (12-19)

Gli effetti tossici o eventi avversi che richiedono il passaggio dall'IMA a un TKI di seconda generazione e che possono guidare alla scelta di DAS e NIL sono di seguito riportati.

In caso di leucopenia, piastrinopenia o più raramente di anemia, può essere preferibile usare il NIL, perché la tossicità ematologica del DAS appare essere maggiore, essendo il DAS un inibitore di molte TK, in particolare della Src Kinasi.

	Dasatinib				Nilotinib
	HOCHHAUS BLOOD 2007 (16) LEUKEMIA 2008 (17)	KANTARJIAN BLOOD 2007 (12)	SHAH JCO 2008 (18)		KANTARJIAN BLOOD 2007 (15)
Dose	70x2	70x2	70x2	100x1	400x2
N° Pazienti	387	101	167	166	280
NEUTROPENIA, grado 1-4	NR	NR	74%	63%	NR
NEUTROPENIA, grado 3-4	49%	61%	42%	39%	29%
PIASTRINOPENIA, grado 1-4	NR	NR	74%	60%	NR
PIASTRINOPENIA, grado 3-4	48%	56%	37%	22%	29%
ANEMIA, grado 1-4	NR	NR	93%	89%	NR
ANEMIA, grado 3-4	21%	23%	16%	10%	NR

Tab.3: tossicità ematologica per dasatinib e nilotinib riportata negli studi in fase cronica della LMC

	DASATINIB	NILOTINIB
	KANTARJIAN BLOOD 2009 (19)	LECOUTRE, BLOOD 2008 (14)
Dose	70x2	400x2
N° Pazienti	159	119
NEUTROPENIA, grado 1-4	89%	NR
NEUTROPENIA, grado 3-4	69%	21%
PIASTRINOPENIA, grado 1-4	93%	NR
PIASTRINOPENIA, grado 3-4	67%	35%
ANEMIA, grado 1-4	99%	NR
ANEMIA, grado 3-4	43%	13%

Tab. 4: tossicità ematologica per dasatinib e nilotinib riportata negli studi in fase accelerata della LMC.

Di seguito si riporta il profilo di tossicità ematologica dei due farmaci come riportato nell'EPAR, distinto per fase della LMC, accelerata e cronica.

	LMC-CP n=318 %	LMC-AP n=120 %
	Grado 3-4	Grado 3-4
Parametri ematologici		
Mielosoppressione		
- Neutropenia	28%	37%
- Trombocitopenia	28%	37%
- Anemia	8%	23%
Parametri biochimici		
- Creatinina elevata	<1%	0%
- Lipasi elevata	15%	17%
- SGOT (AST) elevata	1%	<1%
- SGPT (ALT) elevata	4%	2%
- Ipfosfatemia	10%	10%
- Bilirubina elevata (totale)	9%	10%

Tab.5: profilo di tossicità (compresa quella ematologica) per **Nilotinib**, riportato da EPAR

	Fase Cronica^a (n= 1.150)	Fase Accelerata (n= 502)	Fase Mieloide Blastica (n= 280)	Fase Linfoide Blastica e LLA Ph+ (n= 250)
	Percentuale (%) dei pazienti			
Parametri Ematologici				
Neutropenia	47	69	80	78
Trombocitopenia	41	72	81	78
Anemia	19	55	75	46

^a I dati della Fase Cronica includono pazienti trattati con qualunque dose di SPRYCEL.

CTC Gradi: neutropenia (Grado 3 $\geq 0,5-1,0 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 0,5 \times 10^9/l$); trombocitopenia (Grado 3 $\geq 10-50 \times 10^9/l$, Grado 4 $< 10 \times 10^9/l$); anemia (emoglobina Grado 3 $\geq 65-80$ g/l, Grado 4 < 65 g/l).

Tab. 6: tossicità ematologica per **dasatinib**, riportato da EPAR

Nelle tabelle successive si riporta il profilo di tossicità non ematologica di nilotinib e dasatinib distinto per fase accelerata e cronica della LMC come riportato negli studi clinici.

	DASATINIB				NILOTINIB
	HOCHHAUS BLOOD 2007 (16) LEUKEMIA 2008 (17)	KANTARJIAN BLOOD 2007 (12)	SHAH JCO 2008 (18)		KANTARJIAN BLOOD 2007 (15)
Dose	70x2	70x2	70x2	100x1	400x2
N° Pazienti	387	101	167	166	280
EDEMA PERIFERICO, grado 1-4	18%	10%	10%	14%	NR
EDEMA PERIFERICO, grado 3-4	0	0	0	0	0
EDEMA FACCIALE / PERIORBITARIO, grado 1-4	NR	34%	14%	NR	NR
EDEMA FACCIALE / PERIORBITARIO, grado 3-4	NR	5%	0	0	0
EDEMA GENERALIZZATO / RITENZIONE IDRICA, grado 1-4	NR	NR	28%	21%	NR
EDEMA GENERALIZZATO / RITENZIONE IDRICA, grado 3-4	NR	NR	4%	1%	0
VERSAMENTO PLEURICO, grado 1-4	27%	17%	16%	7%	1%
VERSAMENTO PLEURICO, grado 3-4	6%	4%	1%	1%	0
VERSAMENTO PERICARDICO, grado 1-4	18%	10%	10%	14%	NR
VERSAMENTO PERICARDICO, grado 3-4	0	0	0	0	0
EDEMA POLMONARE, SCOMPENSO CARDIACO, grado 1-4	30%	21%	14%	10%	NR
EDEMA POLMONARE, SCOMPENSO CARDIACO, grado 3-4	5%	4%	5%	1%	0
QTC ≥ 500 MSEC	NR	NR	NR	NR	1%

Tab. 7: Sintesi degli eventi avversi non ematologici nella **fase cronica della LMC**.

	DASATINIB	NILOTINIB
	KANTARJIAN BLOOD 2009 (19)	LECOUTRE, BLOOD 2008 (14)
Dose	70x2	400x2
N° Pazienti	159	119
EDEMA PERIFERICO, grado 1-4	20%	5
EDEMA PERIFERICO, grado 3-4	0	0
EDEMA FACCIALE / PERIORBITARIO, grado 1-4	NR	NR
EDEMA FACCIALE / PERIORBITARIO, grado 3-4	NR	0
EDEMA GENERALIZZATO / RITENZIONE IDRICA, grado 1-4	15%	NR
EDEMA GENERALIZZATO / RITENZIONE IDRICA, grado 3-4	5%	0
VERSAMENTO PLEURICO, grado 1-4	39%	NR
VERSAMENTO PLEURICO, grado 3-4	6%	0
VERSAMENTO PERICARDICO, grado 1-4	NR	NR
VERSAMENTO PERICARDICO, grado 3-4	NR	NR
EDEMA POLMONARE, SCOMPENSO CARDIACO, grado 1-4	NR	NR
EDEMA POLMONARE, SCOMPENSO CARDIACO, grado 3-4	NR	NR
QTC ≥ 500 MSEC	NR	0

Tab. 8: Sintesi degli eventi avversi non ematologici nella **fase accelerata della LMC**.

Nelle tabelle successive si riporta la tossicità non ematologica per nilotinib e dasatinib come riportato nell' EPAR.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3-4	Fase cronica Grado 3-4	Fase accelerata Grado 3-4
			%	%	%	%
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea	15	1	2	<1
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea	19	<1	<1	<1
	Molto comune	Stipsi	11	0	0	0
	Molto comune	Diarrea	10	2	2	<1
	Comune	Vomito	9	<1	<1	0
	Comune	Dolore addominale	5	<1	<1	<1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea	26	1	<1	0
	Molto comune	Prurito	22	<1	<1	0
	Comune	Alopecia	7	0	0	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia	8	<1	<1	<1
	Comune	Artralgia	6	<1	<1	0
	Comune	Spasmi muscolari	6	0	0	0
	Comune	Dolore osseo	6	<1	<1	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia	5	0	0	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza	16	<1	<1	<1
	Comune	Astenia	6	0	0	0
	Comune	Edema periferico	5	0	0	0

Tab.9: tossicità non ematologica per nilotinib con frequenza > 5% riscontrata in 438 pazienti trattati con nilotinib.

Termine Preferito	100 mg una volta al giorno n = 165		140 mg una volta al giorno n = 163		50 mg due volte al giorno n = 167		70 mg due volte al giorno n = 167	
	Ogni Grado	Grado 3/4	Ogni Grado	Grado 3/4	Ogni Grado	Grado 3/4	Ogni Grado	Grado 3/4
Termini Preferiti	Percentuale (%) di Pazienti							
Diarrea	25	1	29	4	31	2	27	4
Ritenzione di liquidi	30	4	40	7	35	5	38	10
Edema Superficiale	17	0	17	1	18	0	19	1
Versamento Pleurico	14	2	25	5	23	4	23	5
Edema Generalizzato	3	0	5	0	0	0	<1	0
Insufficienza cardiaca congestizia/ disfunzione cardiaca	0	0	4	1	1	1	5	2
Versamento Pericardico	2	1	6	2	5	2	2	1
Edema Polmonare	0	0	0	0	1	1	3	1
Ipertensione Polmonare	0	0	<1	0	1	0	1	1
Emorragie								
Sanguinamento gastrointestinale	2	1	2	0	5	3	4	2

Tab.10: tossicità non ematologica per dasatinib, riportata da EPAR

Anche in caso di ritenzione idrica, edemi ed insufficienza cardiaca, può essere preferibile usare il NIL poiché il DAS può essere più spesso responsabile di ritenzione idrica, edemi e versamenti pleurici o pericardici.

In caso invece di alterazioni cardiache elettriche procurate dall'IM e di tossicità epatica in senso lato (AST, ALT, bilirubina), può essere preferibile usare il DAS, perché il NIL può determinare più frequentemente un allungamento del QTc e un aumento di AST, ALT e bilirubina.

CRITERI LEGATI A COMORBIDITA' E TERAPIE CONCOMITANTI

Tenendo conto degli effetti tossici o eventi avversi segnalati negli studi finora pubblicati, l'utilizzo del DAS o del NIL dovrebbe essere orientato dallo stato di salute del paziente, in rapporto a specifiche comorbidità e dall'assunzione cronica di altri farmaci ai quali non si può rinunciare (Tabella 11).

NILOTINIB preferibile, in caso di	DASATINIB preferibile, in caso di
PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE GRAVE	QTc LUNGO
PRECEDENTI PATOLOGIE PLEURO-PERICARDICHE	DIABETE MELLITO MAL CONTROLLATO
MALATTIE AUTOIMMUNI	PATOLOGIA PANCREATICA
MALATTIE EMORRAGICHE	PATOLOGIA EPATICA
FARMACI ANTIAGGREGANTI	FARMACI CHE PROLUNGANO IL QTc

TABELLA 11: Elenco delle condizioni di salute (comorbidità) che possono orientare la scelta di DAS o NIL.

Al di fuori degli effetti tossici o eventi avversi all'IMA elencati nelle Tabelle 3-11 non vi sono dati che possano orientare la scelta fra nilotinib e dasatinib.

RACCOMANDAZIONI CONCLUSIVE

Nello studio Iris (1) 553 pazienti (100%) venivano assegnati ad Imatinib, dopo 7 anni di trattamento il 60% continuava Imatinib ed il 40% interrompeva il trattamento per i seguenti motivi: 8% per tossicità, 15% per resistenza e per altre cause 17%.

Nei casi di resistenza all'imatinib la scelta tra DAS e NIL dovrebbe essere sempre guidata dai risultati dell'analisi mutazionale riportati nella Tabella 2.

Nella metà dei pazienti che interrompono il trattamento con IMA per gli effetti tossici la scelta fra DAS e NIL può essere ragionevolmente fatta sulla base del profilo di tossicità/sicurezza dei due farmaci.

Infine, la scelta fra DAS e NIL può essere cautelativamente guidata dalla presenza di comorbidità. Questo riguarda circa il 10% di tutti i casi, resistenti e intolleranti.

Complessivamente, se si considera che su 100 casi che richiedono la sospensione dell'IMA, si può prevedere che per circa 35 pazienti su 100 esistono motivi noti ragionevoli per scegliere DAS o NIL, mentre per i rimanenti 65 pazienti su 100 non esistono motivazioni per una scelta a favore dell'uno o dell'altro inibitore della TK.

Sospensione del trattamento con imatinib (100%)

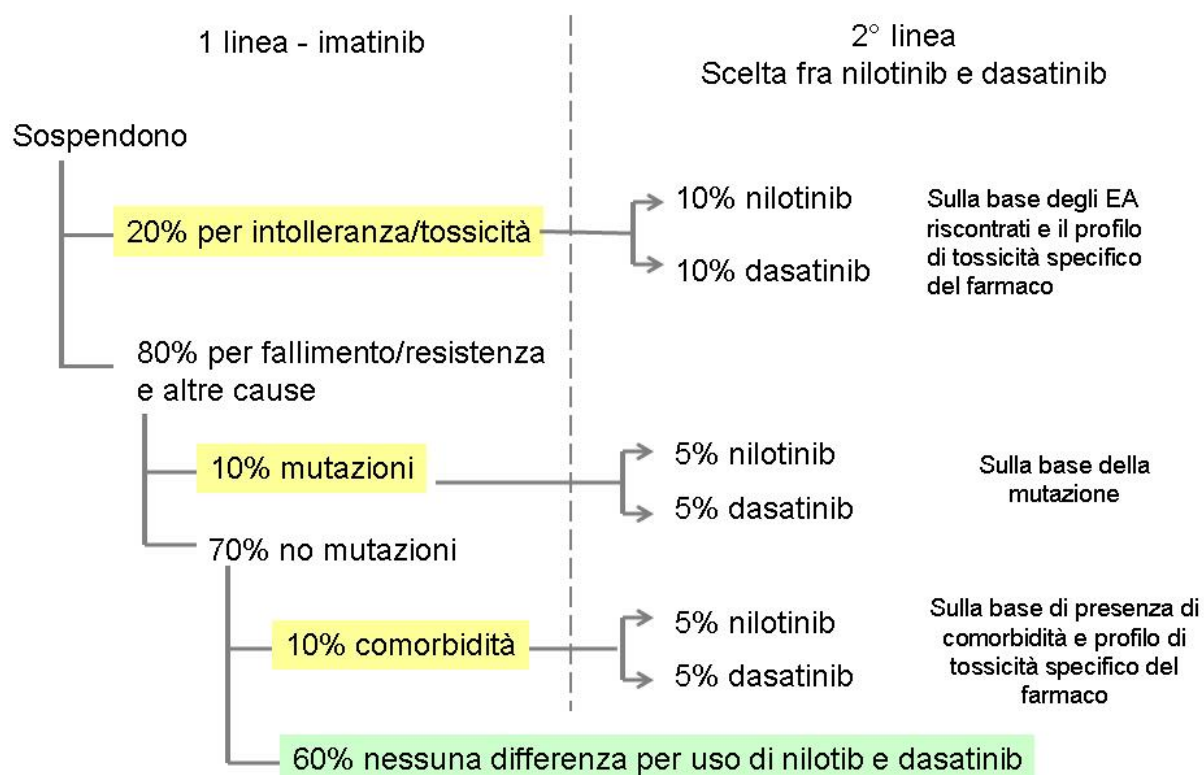


Fig. 1: Flow-chart per la definizione della quota di sovrapposibilità d'uso fra nilotinib e dasatinib; le percentuali riportate sono calcolate sulla base dei dati di resistenza e tossicità riportati nello studio IRIS (1 - O'brien et al, ASH 2008) e sono da considerarsi orientative con una variabilità intorno al 5-10%.

BIBLIOGRAFIA

1. O'brien et al, ASH 2008, Blood 2008; 112(11): 76, Abstract 186.
2. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2006; 108: 1809-1820.
3. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009;27(35):6041-51.
4. Marin D, Milojkovic D, Bua M, et al. The use of dasatinib in chronic myeloid leukemia: some practical considerations. Cl. Leuk. 2007 ;1 (4): 229-233.
5. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. Blood. 2007;110(8):2828-37.
6. Baccarani M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. Haematologica. 2008;93(2):161-9.
7. Giles FJ, O'Dwyer M, Swords R et al. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2009;23(10):1698-707.
8. Hughes T, Saglio G, Branford S et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. J Clin Oncol. 2009;27(25):4204-10.
9. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Response definition and European Leukemianet management recommendations. Best Practice & Research Clinical Haematology 2009 ; 22 : 331-341.
10. Jabbour E, Hochhaus A, Cortes J, et al. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. Leukemia. 2009. [Epub ahead of print]
11. Mauro MJ. Appropriate sequencing of tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia: when to change? A perspective in 2009. Curr Opin Hematol. 2009;16(2):135-9.
12. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. Blood. 2007;109(12):5143-50.
13. Guilhot F, Apperley J, Kim DW 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(10):4143-50.
14. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et al. 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;111(4):1834-9.
15. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. 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;110(10):3540-6.
16. 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):2303-9.

17. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008;22(6):1200-6.
18. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. 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):3204-12.
19. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, et al. 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. *Blood*. 2009;113(25):6322-9.
20. EPAR. Dossier EMA. Tasigna-H-C-798-II-26. 22/12/2009
21. EPAR. Dossier EMA. Sprycel-H-C-709-II-17. 28/07/2009