

CO-044

EXPERIENCIA CLÍNICA DE BOSUTINIB EN PROGRAMA DE USO COMPASIVO PARA PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA RESISTENTES O INTOLERANTES A IMATINIB, DASATINIB Y NILOTINIB.

García-Gutiérrez V.1, Maestro B.2, Martínez-Trillos A.3, López Lorenzo J.L.4, Martín Mateos M.L.5, Álvarez A.6, Iglesias Pérez7, Romo Collado A.8, Fernández Fernández A.9, Bautista G.10, Portero A.11, Cuevas B.12, Ruiz C.13, Amutio E.7, del Orbe R.14, Romero E.15, Ortega F.16, Mata I.17, Tallon J.18, García Garay M.C.19, Ramírez Sánchez M.J.20, de las Heras N.21, Giraldo P.22, Bobillo S.23, Steegmann J.L.24
1Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. 2Registro Español de Investigación y Tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC). Madrid. 3Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínic. Barcelona. 4Hematología y Hemoterapia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. 5Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. 6Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital del Mar. Barcelona. 7Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital de Cruces. Barakaldo, Vizcaya. 8Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Meixoeiro. Pontevedra. 9Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Xeral de Vigo. Vigo. 10Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. 11Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. 12Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital de Burgos. Burgos. 13Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. 14Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital de Cruces. Barakaldo, Vizcaya. 15Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol, A Coruña. 16Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital de Palencia. Palencia. 17Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga. 18Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Agustín. Jaén. 19Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Santa Lucía. Cartagena, Murcia. 20Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial de León. León. 21Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. 22Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. 23Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Introducción: Bosutinib es un inhibidor tirosina cinasa (ITC) dual (Src/Abl) que ha demostrado actividad en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) resistentes o intolerantes a tratamientos previos con ITC con un buen perfil de seguridad. No obstante, la indicación actual por la Agencia Europea del Medicamento es para pacientes resistentes o intolerantes a imatinib (IM) y para quienes nilotinib (NI) o dasatinib (DA) no son considerados como opción adecuada de tratamiento. La eficacia y seguridad de bosutinib ha sido publicada con datos de 115 pacientes que habían sido tratados previamente con IM y DA o NI, de los cuales, únicamente 3 pacientes recibieron los tres fármacos previamente a bosutinib.

Objetivos: El objetivo de este estudio es presentar los primeros datos recogidos en España con bosutinib en pacientes tratados con varias líneas de tratamiento previas.

Métodos: Se han recogido los datos de 29 pacientes (85%) de los 34 pacientes tratados con bosutinib, en el programa de uso compasivo desde el año 2012 en un total de 16 centros. Cuatro pacientes (13%) recibieron bosutinib en tercera línea (tras fallo o intolerancia a IM y NI o DA), mientras que los 25 restantes habían recibido tratamiento con los 3 inhibidores previamente. La disposición de los pacientes en función de las líneas de tratamiento recibidas así como las características basales se muestran en la Tabla 1.

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 7.2 meses (0.2-17.8). En el momento del análisis, 4 pacientes habían discontinuado el tratamiento (1 muerte, 1 progresión y 2 intolerantes). Las respuestas por subgrupos de pacientes se muestran en la Tabla 2. La supervivencia libre de evento (Guilhot, et al. Blood 2012;119(25):5963-5971) para el periodo de seguimiento mencionado fue del 87%. Con la finalidad de poder identificar el mayor beneficio de bosutinib entre los distintos grupos de pacientes tratados en 4ª línea, hemos evaluado las respuestas en pacientes resistentes (grupo 1) o intolerantes (grupo 2). En los pacientes del grupo 1, las respuestas observadas fueron: respuesta citogenética completa (RCC) 25% (3/12), respuesta molecular mayor (RMM) 16% (2/12), observando cómo el 75% (9/12) mantuvieron las respuestas iniciales y el 8% (1 paciente) progresó. En los pacientes del grupo 2, las probabilidades de mejora de la respuesta molecular, probabilidad de mantener respuesta inicial y progresión fueron de 50% (4/8), 77% (7/13) y 15% (2/13). Bosutinib fue por lo general bien tolerado. Las toxicidades hematológicas grado 3-4 fueron: anemia 3.4%, neutropenia 7% y trombopenia 10%. Las toxicidades no hematológicas más frecuentes fueron diarrea 48%, náuseas 24%, rash 10% e incremento de GGT/GPT de 10%.

Conclusiones: Esta serie incluye (a nuestro conocer) la mayor serie de pacientes tratados con bosutinib en 4ª línea. En pacientes resistentes, bosutinib ha demostrado eficacia en cuarta línea similar a la publicada en 3ª línea. En pacientes intolerantes, la mitad de los pacientes mejoró la respuesta molecular tras el cambio a bosutinib. Bosutinib ha demostrado buen perfil de seguridad en pacientes intolerantes al tratamiento con 3 ITC previos.

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del tratamiento con BOS

		IM+NI-I+DA-R	IMA+NI-R+DA-R	IM+NI-I+DA-I	IM+NI-R+DA-I	IM+NI/DA	TOTAL
Pts, N(%)		3 (10)	7 (24)	11 (38)	4 (14)	4 (14)	29 (100)
Edad al diagnóstico, med años		41	47	55	61	54	54
Edad inicio BOS med años		47	61	67	72	65	65
Indice Sokal al diagnóstico, N	Alto	0	1	0	1	0	2
	Intermedio	1	2	5	1	1	10
	Bajo	1	4	6	1	2	14
Tiempo desde primer TKI a BOS, med, años		6	10	10	11	11	10
Duración de tratamiento con IM, med, meses		16	33	22	62	87	30
Duración de tratamiento con DA, med, meses		17	16	26	27	27	23
Duración de tratamiento con NI, med, meses		30	14	10	29	24	16

IM: Imatinib, NI: Nilotinib, DA: Dasatinib, BOS: Bosutinib, I: Intolerante, R: Resistente, Med: Mediana

Tabla 2. Estado de la enfermedad en el momento de inicio de BOS, mejor respuesta alcanzada y respuestas por subgrupos de pts en el último seguimiento

		IM+N-I+D-R		IM+N-R+D-R		IM+N-I+D-I		IM+N-R+D-I		IM+N/D (3°L)		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Estado de la enfermedad en basal	RHC	1	50,0	2	33,3	0	,0	2	50,0	0	,0	5	19,2
	RCP	0	,0	3	50,0	1	9,1	0	,0	1	33,3	5	19,2
	RCC	1	50,0	1	16,7	2	18,2	1	25,0	1	33,3	6	23,1
	RMM	0	,0	0	,0	4	36,4	0	,0	1	33,3	5	19,2
	RM ⁴	0	,0	0	,0	2	18,2	0	,0	0	,0	2	7,7
	RM ^{4,5}	0	,0	0	,0	2	18,2	1	25,0	0	,0	3	11,5
	Total	2		6		11		4		3		26	
Mejor respuesta a BOS	RHC	0	,0	1	16,7	0	,0	2	50,0	1	25,0	4	15,4
	RCP	0	,0	3	50,0	1	10,0	1	25,0	1	25,0	6	23,1
	RCC	1	50,0	1	16,7	2	20,0	0	,0	0	,0	4	15,4
	RMM	1	50,0	1	16,7	0	,0	1	25,0	2	50,0	5	19,2
	RM ⁴	0	,0	0	,0	2	20,0	0	,0	0	,0	2	7,7
	RM ^{4,5}	0	,0	0	,0	5	50,0	0	,0	0	,0	5	19,2
	Total	2		6		10		4		4		26	
Respuesta en el último seguimiento	RHC	0	,0	1	16,7	1	10,0	1	33,3	1	25,0	4	16,0
	RCP	0	,0	3	50,0	0	,0	1	33,3	1	25,0	5	20,0
	RCC	1	50,0	1	16,7	1	10,0	0	,0	0	,0	3	12,0
	RMM	1	50,0	1	16,7	1	10,0	1	33,3	1	25,0	5	20,0
	RM ⁴	0	,0	0	,0	2	20,0	0	,0	0	,0	2	8,0
	RM ^{4,5}	0	,0	0	,0	5	50,0	0	,0	1	25,0	6	24,0
	Total	2		6		10		3		4		26	

IM: Imatinib, NI: Nilotinib, DA: Dasatinib, BOS: Bosutinib, I: Intolerante, R: Resistente, RHC: Respuesta hematológica completa, RCP: Respuesta citogenética parcial, RMM: Respuesta molecular mayor, RM⁴: enfermedad detectable con BCR-ABL1IS<0.01%, RM^{4,5}: enfermedad detectable con BCR-ABL1IS<0.0032%