

CO-126

EFICACIA Y SEGURIDAD DE BOSUTINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA RESISTENTES O INTOLERANTES A AL MENOS 3 INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA PREVIOS.

García-Gutiérrez Valentín¹, Milojkovic Dragana², Casado Luis Felipe³, Claudiani Simone², Jimenez-Velasco Antonio⁴, Martín-Mateos María Luisa⁵, Boqué Concepción⁶, Martínez-Trillo Alejandra⁷, Mata Isabel⁸, Ramírez Payer Angel⁹, Alvarez-Larran Alberto¹⁰, Amutio Elena¹¹, Barez García Abelardo¹², Bautista Guiomar¹³, Bobillo Barela Sabela¹⁴, Cuevas Ruiz Beatriz¹⁵, Giraldo Pilar¹⁶, Puerta Jose Manuel¹⁷, Ramírez María José¹⁸, Saavedra Gerosa Silvana¹⁹, Valencia Sandra²⁰, Ortega Rivas Fernando²¹, Rossel Mas Ana²², Ruiz Fabio²³, Steegmann Juan Luis²⁴ *1Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal, 2The Hammersmith Hospital, Imperial College, London, 3Hospital Virgen de la Salud, Toledo., 4Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, Spain, 5Servicio de Hematología. Hospital San Pedro de Alcántara.Servicio, 6Institute Cotele d'Oncologie, Barcelona, 7Servicio de Hematología,Hospital Clinic, Barcelona, 8Hospital Costa del Sol, Málaga, 9Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, 10Servicio de Hematología. Hospital del Mar. Barcelona, 11Hospital de Cruces, Vizcaya, 12Servicio de Hematología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Avila, 13Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, 14Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, 15Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain, 16Haematology, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain, 17Unidad de Gestión Clínica Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, 18Servicio de Hematología, Hospital de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera. Cádiz, 19Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, 20Servicio de Hematología.Hospital de Segovia, 2129Servicio de Hematología., Hospital de Palencia, Palencia, Spain, 2233Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, 23Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, 24Hematología & IIS-IP. Hospital de la Princesa.*

Introducción: Bosutinib ha sido recientemente aprobado para pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en pacientes en los que dasatinib y nilotinib no sean considerados una adecuada opción terapéutica. Con esta indicación, muchos pacientes recibirán tratamiento en cuarta línea de tratamiento, a pesar de no existir evidencia sobre beneficio/seguridad en este grupo de pacientes. Recientemente, hemos publicado nuestra experiencia en 30 pacientes con LMC tratados con bosutinib en 4ª línea de tratamiento. Aquí presentamos una actualización del estudio, donde hemos aumentado el número de pacientes, y el seguimiento. El objetivo de este estudio es comunicar los datos de eficacia y seguridad de pacientes con LMC en fase crónica tratados con bosutinib en 4ª línea.

Métodos: Hemos recogido los datos de 59 pacientes con LMC tratados con bosutinib en 4ª línea resistentes o intolerancia a IM, NI y DA. 51 pacientes han sido tratados dentro del programa español de uso compasivo (42 centros), y 10 pacientes han sido tratados en un centro del Reino Unido. La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico fue 53 años. El % de Índice de Sokal alto, intermedio y bajo fue 47%, 37% y 16% respectivamente. La mediana de tiempo de exposición a ITCs previo a bosutinib

fue 9 años. La indicación más común (30/59) fue intolerancia a DA y NI. Los pacientes y las características principales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.

	IM+NI-I+DA-R (N=4)	IM+NI-R+DA-R (N=18)	IM+NI-I+DA-I (N=30)	IM+NI-R+DA-I (N=7)	Total (N=59)	
Género, N (%) Hombre	2 (50)	11 (61.1)	16 (53.3)	2 (28.6)	31 (52.5)	
Mediana edad al diagnóstico, años (rango)	57.32 (50-64)	49.19 (23-73)	54.95 (21-89)	48.87 (26-68)	53.15 (21-89)	
Mediana edad inicio Bosutinib, años (rango)	69.13 (61-70)	62.27 (39-79)	64.85 (25-90)	64.79(35-74)	63.7 (25-9)	
Mediana seguimiento, meses (rango)	18.5(7.8-34.1)	8.4(1.22-36.1)	16.3(0.5-34.7)	23.4(3.3-28.9)	14.3(0.7-36.1)	
Índice de SOKAL al diagnóstico, N (%)	Alto	2(50.0)	4 (23.5)	1 (4.3)	1 (20)	8 (16.3)
	Intermedio	1 (25.0)	5 (29.4)	10(43.5)	2 (40)	18 (36.7)
	Bajo	1 (25.0)	8 (47.1)	12 (52.2)	2 (40)	23 (46.9)
Mediana de tiempo desde el primer ITC hasta BOS (años, rango)	10.3 (4.8-11.9)	9.3 (2.0-11.4)	8.8 (0.7-13.6)	8.2 (5.1-12.3)	8.8 (0.7-13.6)	
Mediana duración tratamiento previo, meses (rango)	Imatinib	38.8 (11.8-69.8)	32.6 (6.3-96.8)	26.2 (1.6-102.6)	23.1 (8.3-66.8)	28.8 (1.6-102.6)
	Dasatinib	21.5 (12.6-75)	21.8 (7.7-69)	31.4 (0.4-87.1)	23.7 (10.3-53.6)	23.44 (0.4-87.1)
	Nilotinib	19.1 (2.1-46.2)	16.7 (5-65.6)	8.9 (0.2-58.5)	30.9 (6.9-49.3)	14.3 (0.2-65.6)

BOS: bosutinib, IM: imatinib; DA: dasatinib; NI: nilotinib, I: Intolerance, R: Resistente, Med: Mediana

Resultados: La mediana de seguimiento fue 14.3 meses. Todos los pacientes comenzaron bosutinib a la dosis de 500mg/d, la mediana de dosis fue 450mg/d. La probabilidad global de alcanzar o mantener la respuesta previa fue 96% (57/59), 62% (37/59), 40% (24/59) y 17%(10/59) para respuesta hematológica completa (RHC), respuesta citogenética completa (RCC, respuesta molecular mayor (RMM) y respuesta molecular 4.5 (RM4.5) respectivamente. Sin embargo, la probabilidad de obtener respuesta (en pacientes sin respuesta al inicio de tratamiento) fue 27% (7/26), 26% (12/45) y 12% (7/55) para RCC, RMM y RM4.5. Como se esperaba, la probabilidad de obtener RCC fue menor en pacientes resistentes a DA y NI que en pacientes intolerantes a DA y NI (8%vs 44%). Las probabilidades de supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia libre de progresión (SLP) fueron 50% y 83% a los 27 meses. El tratamiento fue discontinuado en 20/58 pacientes (34%), el motivo más frecuente la aparición de eventos adversos 9/59 (15%), falta de eficacia 5/59 (8.5%), progresión de enfermedad 2/59 (3.4%) y fallecimiento 1/59 (1.7%). Dos pacientes discontinuaron el tratamiento debido de al trasplante de médula ósea. Los eventos adversos que provocaron discontinuación del tratamiento fueron derrame pleural (3), diarrea (2), rash, insuficiencia renal, fibrilación auricular y elevación de enzimas hepáticas en un paciente cada una. En general, bosutinib fue bien tolerado. Los eventos hematológicos

fueron 3%, 6% y 6% para anemia, trombocitopenia y neutropenia. Los eventos más comunes no hematológicos fueron diarrea 39%, náusea 13%, alteraciones hepáticas 14% y derrame pleural 14%.

Conclusiones: Se conoce poco sobre el papel terapéutico de bosutinib en 4ª línea de tratamiento. La serie presentada aquí es la mayor que se ha presentado. Bosutinib se considera una opción de tratamiento apropiada para pacientes resistentes o intolerantes a 3 líneas previas de ITCs.