

Ponatinib: nueva alternativa para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica resistente

Ponatinib: new option for the treatment of resistant chronic myeloid leukemia

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica cuya principal característica es la presencia de una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 denominada cromosoma Philadelphia (Ph) y cuyo producto es un reordenamiento molecular denominado gen BCR-ABL. Este gen de fusión codifica una proteína con actividad tirosina-cinasa aumentada, que da lugar a la activación de diferentes vías de transducción de señales involucradas en la transformación leucémica, proliferación celular y apoptosis.

La LMC puede presentar 3 fases en su evolución: fase crónica (FC), fase acelerada (FA) y crisis blástica (CB). En la mayoría de los casos, los pacientes se encuentran, al diagnóstico, en FC, hasta un 45% puede evolucionar a FA y menos del 5% se presenta al diagnóstico como CB. La introducción de los inhibidores de la tirosina-cinasa revolucionó el tratamiento de la LMC, ya que hasta ese momento, las opciones terapéuticas eran agentes como busulfán, hidroxiurea, interferon alfa sólo o combinado y el trasplante de progenitores hematopoyéticos. El imatinib (Glivec®) fue el primer fármaco con una diana terapéutica específica, el gen BCR-ABL, presente en la LMC y la leucemia linfocítica aguda (LLA) Philadelphia positiva (Ph+). A pesar de los óptimos resultados obtenidos, existe un grupo de pacientes en los que no se puede emplear imatinib, bien por intolerancia, aparición de respuestas subóptimas o resistencia al fármaco. Las opciones existentes en caso de resistencia a imatinib son los inhibidores de la tirosina-cinasa de segunda generación: dasatinib (Sprycel®) y nilotinib (Tasigna®), el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o incluir a los pacientes en ensayos clínicos con nuevos fármacos. Por tanto, es fundamental la detección de pacientes resistentes para optimizar el tratamiento.

Ponatinib (AP24534) es un inhibidor múltiple de la tirosina-cinasa BCR-ABL que ha demostrado resultados prometedores en pacientes resistentes, incluidos los que presentan la mutación T315I, responsable de la resistencia a todos los inhibidores de la tirosina-cinasa empleados hasta el momento. La pauta posológica recomendada es de 45mg una vez al día administrados por vía oral.

En el ensayo clínico pivotal PACE, las tasas de respuesta citogenética y hematológica con ponatinib variaron dependiendo del subtipo de enfermedad: 49% (LMC-FC respuesta citogenética mayor), 67% (LMC-FA respuesta hematológica mayor) y 37% (LMC-CB y LLA Ph+ respuesta hematológica mayor). Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron trombocitopenia (33%), rash (33%) y piel seca (26%).

A continuación, se presenta el caso de una paciente diagnosticada de LMC que logró remisión tras el tratamiento con ponatinib.

Descripción del caso

Mujer de 60 años diagnosticada en enero de 2010 de LMC BCR-ABL positivo. Desde el diagnóstico hasta abril de 2011 recibió tratamiento con imatinib 400mg/día con aceptable tolerancia (síntomas moderados de cansancio, dolor, quemazón e hinchazón en piernas, edemas en párpados y aparición de lesiones blanquecinas en lecho ungueal) y respuesta hematológica muy rápida observándose normalización del hemograma en una semana. En abril de 2011, ante la progresión de la señal molecular y la adquisición de la mutación Y253F en sangre periférica (SP) y médula ósea (MO), se sustituyó imatinib por dasatinib 100mg/día. La mutación Y253F confiere resistencia a imatinib, sensibilidad intermedia a nilotinib y sensibilidad a dasatinib. La paciente presentó buena tolerancia clínica durante el tratamiento con dasatinib, excepto por la aparición de un cuadro de tos persistente y astenia, alcanzando respuesta molecular mayor.

Durante el tratamiento con dasatinib, la paciente desarrolló pancitopenia con infiltración blástica de la MO, realizándose el diagnóstico de crisis blástica linfocítica y detectándose la mutación T315I en el dominio ABL cinasa.

Una vez alcanzada remisión morfológica del cuadro de crisis blástica tras la administración de quimioterapia de inducción con vincristina, daunorrubicina, esteroides y profilaxis intratecal y dada la exposición previa a imatinib y dasatinib, el Servicio de Hematología decide iniciar tratamiento con **ponatinib** en septiembre de 2012. Inicialmente la dosis administrada fue de 45mg día, que tuvo que ser disminuida a 30mg al día por intolerancia clínica, fundamentalmente dolor osteomuscular, astenia y elevación de tensión arterial, que obligó al ajuste del tratamiento antihipertensivo.

Actualmente, la paciente mantiene la respuesta hematológica y molecular completa con aceptable tolerancia. Ha sido valorada recientemente en la consulta de pretrasplante del Servicio de Hematología para posibilidad de consolidación con TPH alogénico de donante no emparentado, ya que no dispone de hermano HLA compatible.

Discusión

Ponatinib fue designado como medicamento huérfano el 2 de febrero de 2010 y aprobado por la FDA el 14 de diciembre de 2012 para el tratamiento de la LMC resistente a otras terapias y de la LLA Ph+. Cuando el Servicio de Hematología solicitó el fármaco, se encontraba en fase de investigación (fase II) y su adquisición se tramitó como uso compasivo. Fue suministrado de forma gratuita a través de un intermediario europeo, con la autorización previa del laboratorio. Para su conformidad se rellenó un formulario en el que se solicitaban datos clínicos de la paciente y en concreto la presencia de la mutación T315I, requisito indispensable para su aprobación. Posteriormente en cada nuevo suministro de medicación, desde el Servicio de Hematología se cumplimentó un informe relativo al seguimiento de la eficacia y de los efectos adversos.

En marzo de 2013, Ponatinib se evaluó por la Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que adoptó una opinión técnica positiva sobre la solicitud de autorización de comercialización para dos indicaciones:

- LMC en fase crónica, acelerada o blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y para quienes no sea apropiado el tratamiento posterior con imatinib desde el punto de vista clínico; o tengan la mutación T315I.
- LLA Ph+ que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y para quienes no sea apropiado el tratamiento posterior con imatinib desde el punto de vista clínico; o tengan la mutación T315I.

Ponatinib es una alternativa terapéutica eficaz que ha permitido a nuestra paciente alcanzar la respuesta hematológica y molecular adecuada hasta someterse a TPH.

Reconocimiento de cualquier beca o soporte económico

Ninguno.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Jorge Sánchez-Calero Guilarte. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Móstoles (Madrid).

Bibliografía

1. Cortes, et al. PACE: a pivotal phase II trial of ponatinib in patients with CML and Ph+ ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. *J Clin Oncol*. 2012;30 (abstr. 6503).
2. European Society for Medical Oncology. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23 (Supl. 7):vii72-7.
3. Eiring, et al. Advances in the treatment of chronic myeloid leukaemia. *BMC Medicine*. 2011;9:99.
4. O'Hare, et al. Targeting the BCR-ABL signalling pathway in therapy-resistant Philadelphia chromosome-positive leukaemia. *Clin Cancer Res*. 2011 January 15;17(2).
5. Talpaz M, et al. Phase I trial of AP24534 in patients with refractory chronic myeloid leukaemia (CML) and hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2010;28:4905.

Cristina Camaño-Troyano¹, Cristina Calderón-Acedos², María del Carmen Moriel-Sánchez² y María Segura-Bedmar³

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles. Madrid. ¹ Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. ² Farmacéutico Adjunto. ³ Farmacéutico Adjunto. Responsable del Servicio de Farmacia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristina.camanas@gmail.com
(Cristina Camaño Troyano).

Recibido el 4 de julio de 2013; aceptado el 30 de julio de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.5.759