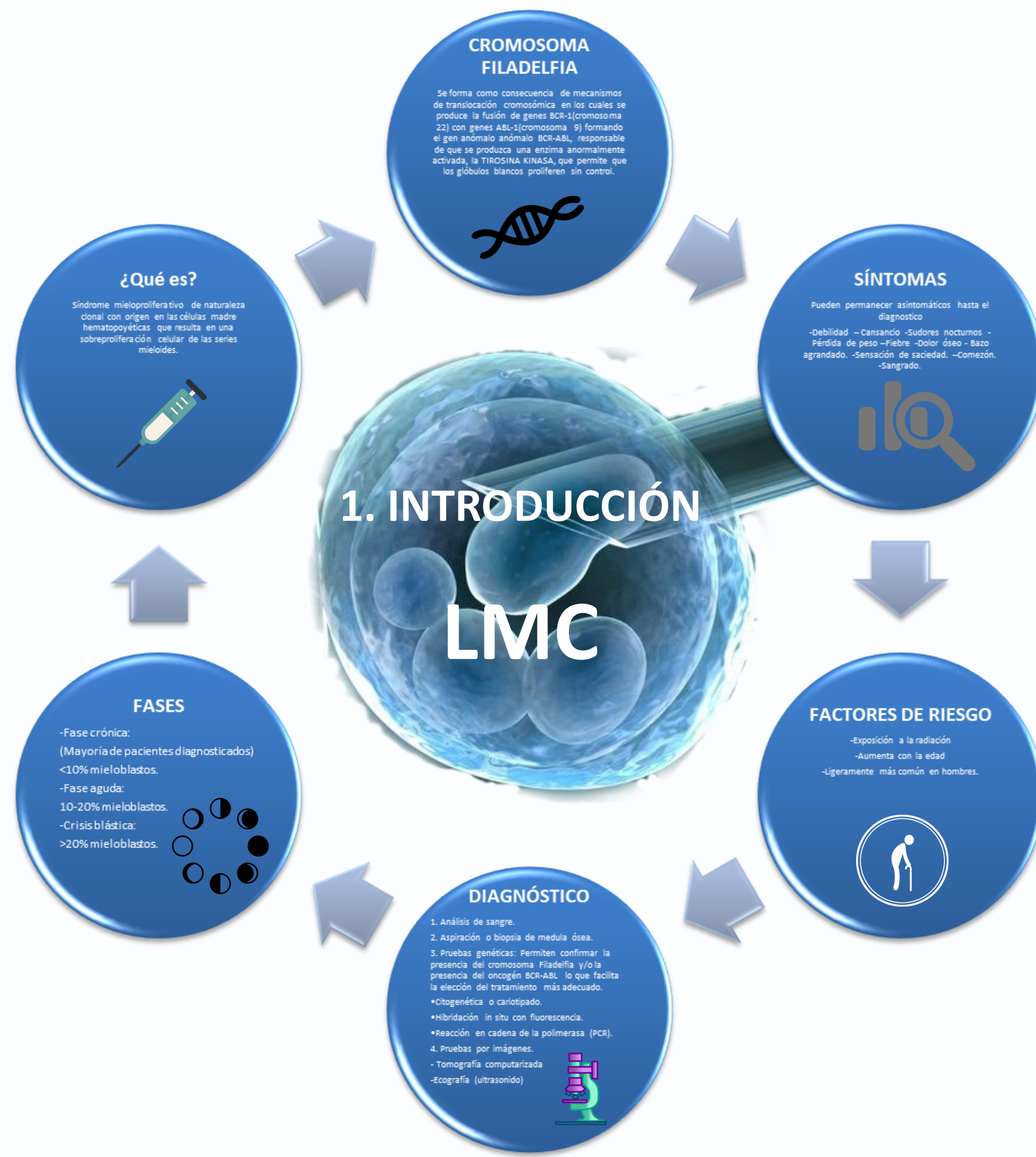
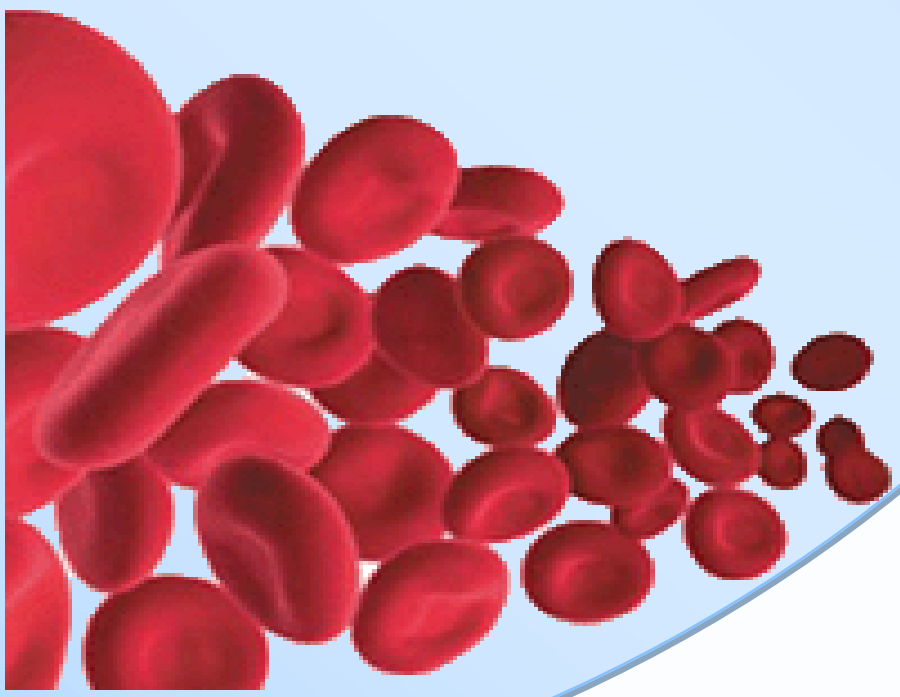


NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos empleados en la LMC; Ponatinib y Bosutinib, así como estudiar los beneficios que estos fármacos presentan frente a terapias anteriores.



3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de información basándonos en diferentes libros, artículos científicos, páginas web, guías clínicas y documentos que estuvieran en relación con el objeto de este trabajo, siendo MEDLINE Y PubMed las principales fuentes de información.



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TERAPIA DIRIGIDA

ITK CLÁSICOS
ITK NO CLÁSICOS

INMUNOLOGÍA

El interferón alfa es utilizado para el tratamiento de la LMC ya que reduce el crecimiento y la división de las células leucémicas. Causa numerosos efectos secundarios por lo que los ITK son mejor opción.

QUIMIOTERAPIA

- **HIDROXIUREA:** reduce la cantidad de glóbulos blancos.
- **OMACETAXINA:** en 2012, en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada que no responde a uno de los ITK descritos anteriormente.
- Otros: citarabina (Ara-C), busulfan, ciclofosfamida y vincristina.

TRANSPLANTE CÉLULAS MADRE

-Autotransplante
-Alotransplante: Es el único tratamiento que puede curar la enfermedad.

ITK CLÁSICOS

| | IMATINIB | DASATINIB | NILOTINIB |
|----------------------------|---|--|--|
| INDICACIÓN | -Pacientes pediátricos con LMC Ph +: • No trasplante como primera opción. • En fase crónica tras fallo de interferón alfa. • Fase acelerada • Crisis blástica -Adultos con LMC Ph+ en crisis blástica. | -Pacientes adultos: • LMC fase crónica Ph+ de nuevo diagnóstico. • FC/FA/CB intolerantes o resistentes a otros TKs. | -Pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ FC de nuevo diagnóstico -Adultos LMC Ph+ FC y FA con resistencia o intolerancia a tratamientos previos. -Pediátricos LMC Ph+ en FC con resistencia o intolerancia a tratamientos previos. |
| MECANISMO DE ACCIÓN | -Inhibe la tirosina quinasa. -También es un inhibidor del receptor tirosina-quinasa para: • el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). • el factor de células troncales (SGF). • c-Kit • inhibe los procesos celulares mediados por ambos factores de crecimiento. | Inhibe actividad de la quinasa BCR-ABL y de las quinasas de la familia SRC junto con otras quinasas oncogénicas específicas incluyendo: • c-Kit • receptor ephri(EPH) • receptor PDGF-β | Inhibe de forma selectiva la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares y en células leucémicas primarias cromosoma Filadelfia +. |

ITK NO CLÁSICOS

| | BOSUTINIB | PONATINIB |
|----------------------------|---|--|
| INDICACIÓN | Indicado en LMC Ph+ en fase crónica, aguda y blástica que hayan sido tratados con uno o más ITK de 1ª elección y que resulten no ser opciones adecuadas. | Indicado en la LLA y LMC en fase crónica, aguda y blástica que: • Sean resistentes/intolerantes a dasatinib o nilotinib • No esté indicado imatinib • Mutación T315I |
| POSOLÓGIA | 500 mg/ día Con alimentos | 45 mg/ día Con o sin alimentos Ajuste según EA |
| MECANISMO DE ACCIÓN | El bosutinib inhibe la quinasa anormal Bcr-Abl que promueve la leucemia mieloide crónica, uniéndose al dominio quinasa de esta enzima. El bosutinib es además un inhibidor de la familia de quinasas Src, que incluye Src, Lyn y Hck; bosutinib inhibe mínimamente el receptor de PDGF y c-Kit. | Potente paninhibidor de BCR-ABL con elementos estructurales, como un triple enlace de carbono-carbono, que proporcionan una unión de gran afinidad a la BCR-ABL natural y a las formas mutantes de la quinasa ABL. Ponatinib inhibe la actividad de tirosina quinasa de ABL y ABL mutante T315I. |

EFICACIA CLÍNICA

- Estudio clínico en pacientes con LMC en fase crónica sin tratamiento previo.
• Como tratamiento para LMC de 1ª línea vs imatinib.
• No se logró alcanzar el objetivo del estudio, ya que se demostró que el imatinib era superior al bosutinib. La indicación en 2ª línea también fue desistida.
- Estudio clínico realizado en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada y blástica, resistente o con intolerancia a imatinib.
• Ensayo abierto, no comparativo, en fase 1/2 en el que se evalúa la farmacocinética, eficacia y seguridad de bosutinib en pacientes con LMC en fase crónica con intolerancia o resistencia a imatinib.
• La EMA solicita, en un análisis post-hoc, la especificación de resultados de eficacia y seguridad en un subgrupo de pacientes identificados en el EC pivotal y que no respondieron al tratamiento:
⇒ Con imatinib sólo.
⇒ Con otro de los ITK de segunda generación (nilotinib y/o dasatinib)
⇒ Por la presencia de mutaciones que les hacen resistentes a las alternativas disponibles.
Este subgrupo, son los pacientes que cumplen la indicación aprobada y objeto de estudio.

Aprobación condicional: La EM revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año, y LA Ficha Técnica o Resumen de las Características del Pro-

EFICACIA CLÍNICA

Ensayo abierto, no comparativo, multicéntrico, en el que se evalúa la eficacia y seguridad de ponatinib en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada o blástica tratados previamente con distintas líneas de inhibidores de tirosina kinasa (con intolerancia o resistencia a dasatinib y/o nilotinib).
• Las tasas de respuesta fueron mayores en los pacientes con T315I.
• Sin embargo, un análisis multivalente mostró que la presencia de la mutación T315I no es un predictor de la respuesta, sino características clínicas de estos pacientes.
• Los pacientes más jóvenes, menos preparados fueron capaces de recibir dosis más altas de ponatinib sin efectos adversos considerables y con tasas de respuesta más altas, independientemente de su estado de la mutación T315I.

5. CONCLUSIÓN

FASE CRÓNICA

-Como primera opción un inhibidor de la tirosina quinasa(ITK):Imatinib Nilotinib Dasatinib
- Si el primer medicamento deja de surtir efecto, se puede aumentar la dosis o se puede cambiar a uno de los otros inhibidores de la tirosina kinasa.
-El ponatinib es una opción después de que se haya intentado con todos los demás inhibidores de la tirosina Kinasa o si las células de la leucemia desarrollan posteriormente la mutación T315I.
-Cambiar a otro inhibidor de la tirosina Kinasa también es una opción si el paciente no puede tomar el primer medicamento debido a los efectos secundarios
- Un alotrasplante (allogénico) de células madre puede ser la mejor opción para la mayoría de los pacientes que son lo suficiente jóvenes para ser elegibles (20 a 40% de supervivencia).

FASE ACELERADA

-Sin tratamiento previo: ITK (imatinib a mayores dosis)
-Tratamiento previo con imatinib: aumentar dosis o cambiar (dasatinib/nilotinib/bosutinib)
Conveniente: realizar pruebas de determinación genética: mutaciones, T315I
-Si hay mutación o todos los demás TKI fallan: ponatinib
-Interferón es otra opción pero menos eficaz que durante la fase crónica (20% responden adecuadamente pero de duración menor de 6 meses).

FASE BLÁSTICA

-Sin tratamiento previo: imatinib a altas dosis (poco eficaz).
-Mejor respuesta a dasatinib y nilotinib.(en especial si no se han usado antes)
-Bosutinib: buena opción para tratamientos previos sin respuesta adecuada.
-Ponatinib: como última opción después de que fallen el resto de ITKs.
-Si hay una buena respuesta al tratamiento, debe considerarse el trasplante de células madre.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON MUTACIÓN T315I

Ponatinib: único ITK eficaz contra este tipo de mutación de la enfermedad. En caso de que no sea eficaz y/o tolerado por el paciente, pueden administrarse fármacos quimioterápicos (omacetaxina ha demostrado ser útil en esta variante).

EL TRASPLANTE ALOGÉNICO SIGUE SIENDO LA ÚNICA OPCIÓN PARA EL TRATAMIENTO CURATIVO.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. MedlinePlus [base de datos en internet]. Bethesda: US-National Library of Medicine [Fecha de actualización 12 de diciembre de 2017; fecha de acceso 26 de abril de 2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/chronicmyeloidleukemia.html#summary>
2. PubMed [base de datos en internet]. Bethesda: National Library of Medicine. [Fecha de acceso 19 de diciembre de 2005]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
3. American Cancer Society [Internet]. The Association [actualizado 3 de marzo 2016; acceso 26 de abril 2018] ¿Qué es la leucemia mieloide crónica? Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mielode-cronica/que-es-leucemia-mielode-cronica.html>
4. American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Internet]. Junta editorial de Cancer.net; ©2005-2018 [actualizado en noviembre de 2016, acceso 26 de abril de 2018] Leucemia - mieloide crónica - CLL - en adultos Guide. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/leucemia-mielode-cronica-cml-en-adultos/introduccion/c3k3n3n>
5. Instituto Nacional del Cáncer (NIH) [Internet]. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica (PDQB) [actualizado el 1 de abril del 2018, acceso 26 de abril de 2018]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/types/leucemia/paciente/tratamiento-lmc-pdq#section_96
6. Bosutinib y Ponatinib en Leucemia Mielode Crónica: [Monografía en internet]. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH [Fecha de consulta 26 de abril de 2018]. Disponible en: http://grupodetrabajo-sefh.es/genesis/genesis/Entoces/Informeshop_abc.htm
7. Bosutinib en Vademécum IQB [Monografía en internet]. Equipo de redacción de IQB [Actualizado 21 de enero de 2014; acceso 26 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicos/farma/farma04/n044.htm>
8. Gulsano A: Imatinib en Vademécum IQB [Monografía en internet]. Equipo de redacción de IQB [Actualizado 17 de marzo de 2015; acceso 26 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicos/farma/farma04/n031.htm>
9. Dasatinib en Vademécum IQB [Monografía en internet]. Equipo de redacción de IQB [Actualizado 17 de marzo de 2015; acceso 26 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicos/farma/farma04/n074.htm>
10. Nilotinib en Vademécum IQB [Monografía en internet]. Equipo de redacción de IQB [Actualizado 26 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicos/farma/farma04/n044.htm>
11. Fichas Técnicas: