



actuALLízate

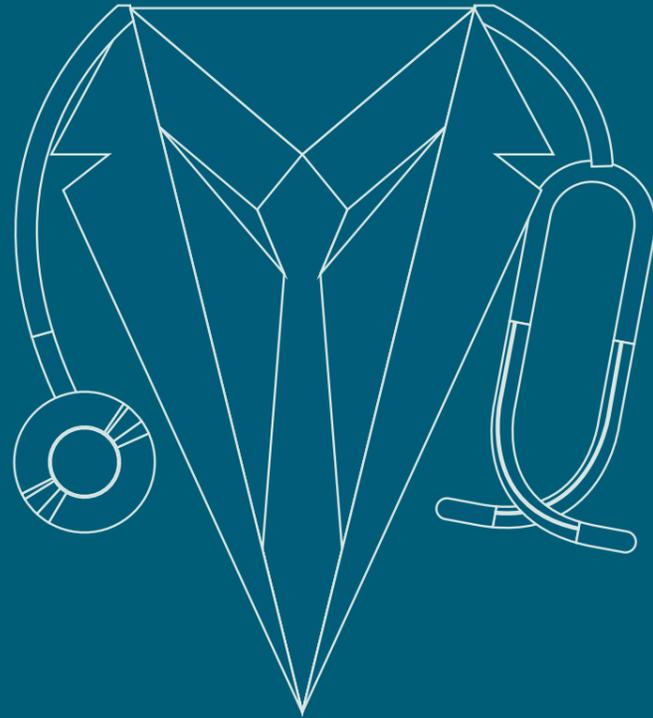
Recomendaciones en el manejo
de pacientes con LLA Ph+

Recomendaciones en el manejo
de pacientes con LLA Ph+

Esponsorizado por



SOLVE
ON.



actuALLízate
Recomendaciones en el manejo
de pacientes con LLA Ph+

ÍNDICE DE CONTENIDOS

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO	05
PANEL DE EXPERTOS	07
METODOLOGÍA DE TRABAJO	08
IDEAS CLAVE Y RECOMENDACIONES CONSENSUADAS POR LOS EXPERTOS.....	10
BLOQUE 1	
Monitorización y relevancia clínica de la enfermedad mínima residual.....	10
BLOQUE 2	
Análisis mutacional.....	16
BLOQUE 3	
Elección de ITK e indicación de trasplante alogénico	22
BLOQUE 4	
Seguridad y manejo de los ITK	30
GLOSARIO	38
BIBLIOGRAFÍA.....	40

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La **leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+)** se caracteriza por el producto de fusión *BCR::ABL1*, que resulta de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t (9; 22) (q34; q11.2)]. Esta entidad representa el **20-30% de todos los casos de LLA en adultos**.¹ Se trata, además, de una enfermedad con ciertas particularidades que tradicionalmente le han conferido un **pronóstico adverso** con, al menos, una probabilidad de remisión 10% inferior que la LLA de riesgo estándar.²

En los últimos años se ha producido un desarrollo en las **técnicas de laboratorio** que condicionan nuestra aproximación a la biología de la LLA Ph+ y, por tanto, moldean completamente su abordaje diagnóstico y terapéutico. Por otro lado, la aparición de varias generaciones de **inhibidores de tirosina kinasa (ITK)** ha marcado una nueva era en el tratamiento por sus resultados y también por su impacto en la consideración del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TPH) dentro de la secuencia terapéutica.²

Los avances técnicos junto con la aparición de diferentes ITK conforman un entorno nuevo que obliga a una **actualización de las recomendaciones para adecuar el manejo clínico** de estos pacientes. Y esta es precisamente la intención del **Proyecto ActuALLÍzate**, que ha reunido a un grupo de expertos de España y Portugal para precisar una serie de pautas que orienten el abordaje de la LLA Ph+ en base a la evidencia más reciente.

El informe que tiene en sus manos es un compendio de la labor exhaustiva de revisión y conceptualización realizada por este grupo de expertos entre junio de 2021 y enero de 2022.

PANEL DE EXPERTOS

COORDINADORES

- **Dr. Josep María Ribera Santasusana** | Instituto Catalán de Oncología (ICO)-Hospital Germans Trias i Pujol (Barcelona)
- **Dra. María Teresa Gómez Casares** | Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (Las Palmas de Gran Canaria)

AUTORES

- **Dra. Rosa Ayala Díaz** | Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)
- **Dra. Margarida Coucelo** | Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (Coimbra)
- **Dr. Pau Montesinos Fernández** | Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia)
- **Dr. Ramón García Sanz** | Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca)
- **Dra. Dolors Colomer Pujol** | Hospital Clínic, IDIBAPS (Barcelona)
- **Dra. Mayte Olave Rubio** | Hospital Clínico Lozano Blesa (Zaragoza)
- **Dr. Pere Barba Suñol** | Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall Hebron Institut Oncològic, Universitat Autònoma de Barcelona (Barcelona)
- **Dra. Mi Kwon** | Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (Madrid)
- **Dra. Fernanda María Trigo** | Centro Hospitalar Universitario de São João (Porto)
- **Dr. Jordi Esteve Reyner** | Hospital Clínic (Barcelona)
- **Dra. Arancha Bermúdez Rodríguez** | Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)
- **Dra. Natalia Alonso Vence** | Hospital Clínico Universitario de Santiago (A Coruña)
- **Dra. Josefina Serrano López** | Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)
- **Dr. José González Campos** | Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

METODOLOGÍA DE TRABAJO

Las **recomendaciones incluidas en este informe se consensaron entre los expertos utilizando una metodología Delphi** pautada en varias fases de trabajo:

- 1) Definición y asignación de los bloques temáticos.** Con ayuda de los coordinadores se establecieron los cinco bloques de contenido relacionados con aspectos biológicos o clínicos de la enfermedad. Estos módulos se subdividieron a su vez en capítulos, que se asignaron a los autores para cubrir todos los aspectos de interés y evitar el solapamiento.
- 2) Trabajo individual de los autores.** Cada uno de los autores revisó la evidencia disponible relacionada con el área temática asignada, desarrolló un breve compendio de esta evidencia y preparó varias aseveraciones acordes al contenido redactado.
- 3) Reunión Iberia.** Los coordinadores y los autores asistieron a una reunión virtual para poner en común los contenidos de los capítulos y someter a debate los aspectos más relevantes que permiten alinear la evidencia con la práctica clínica.
- 4) Valoración de las aseveraciones en tres rondas del cuestionario.** Las aseveraciones, emitidas como cuestionario Delphi, se difundieron a través de una plataforma online a la cual tenía acceso el panel de expertos para su valoración. Con la intención de asegurar la calidad y la representatividad de los resultados, los coordinadores fueron los encargados de precisar las aseveraciones definitivas incluidas en el cuestionario.

La primera versión del cuestionario contenía 61 **aseveraciones que se valoraron en función del grado de acuerdo o desacuerdo en una escala de Likert de 9 puntos**. Para cada aseveración se valoró «en desacuerdo» con puntuaciones entre 1 y 3, «indeterminada» con puntuaciones entre 4 y 6, y «en acuerdo» con puntuaciones comprendidas entre 7 y 9. **Se consideró consenso si el 66,7% de las respuestas se encontraban en acuerdo o en desacuerdo con la cuestión evaluada.** Así pues, tras el análisis de los resultados obtenidos, una aseveración se aceptó como recomendación de los expertos cuando la respaldaba el consenso. En el caso particular de un consenso alcanzado en el desacuerdo, se admitió la aseveración opuesta, siempre y cuando su redacción fuera inequívoca y los coordinadores la valorasen positivamente. Las aseveraciones con una respuesta situada en el grupo 4-6 se consideraron ítems indeterminados a reevaluar, así como aquellas en las que no se había logrado consenso, independientemente del grado de acuerdo. En la segunda y tercera circulación del cuestionario estas

aseveraciones se reformularon en su planteamiento o se subdividieron para facilitar la nueva valoración.

5) Informe final fruto del análisis estadístico. Tras la primera ronda de votación del cuestionario Delphi se alcanzó consenso en un total de 47 de las 61 aseveraciones planteadas inicialmente. Las 14 aseveraciones indeterminadas o no consensadas se reformularon y se sometieron a una segunda ronda de votación. En esta nueva ronda se alcanzó el consenso en nueve de ellas. Finalmente, se llevó a cabo una tercera ronda de votación con las cinco aseveraciones restantes, una vez se hubo matizado su redacción para eliminar las posibles ambigüedades. El consenso se logró en tres de ellas y, por tanto, se descartaron únicamente dos aseveraciones.

A continuación, se presentan las ideas más sustanciales expuestas por los autores en los diferentes bloques temáticos. Al final de cada bloque, están recogidas las recomendaciones correspondientes consensadas por el panel de expertos.

IDEAS CLAVE Y RECOMENDACIONES CONSENSUADAS POR LOS EXPERTOS

BLOQUE 1

MONITORIZACIÓN Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

1.1. APROXIMACIÓN Y MÉTODOS DE LABORATORIO

La **enfermedad mínima residual (EMR)** se define como la presencia de células leucémicas por debajo del límite de detección de los métodos morfológicos convencionales³

Múltiples estudios han demostrado una fuerte **correlación entre la EMR y el riesgo de recaída**. Por este motivo, la cuantificación de la EMR en los pacientes con LLA durante el curso del tratamiento está ampliamente aceptada e incorporada a los protocolos clínicos.^{4,5}

La **sensibilidad recomendable** para la valoración de la EMR en LLA es de al menos 10^{-4} (es decir, capacidad de detección de una célula entre 10.000). En este sentido, las guías clínicas recomiendan el seguimiento de los pacientes mediante citometría de flujo (CMF) o métodos moleculares, como la PCR cuantitativa (qPCR) o la detección de los reordenamientos de las inmunoglobulinas (Ig) por secuenciación de nueva generación (NGS). La **CMF multiparamétrica** de seis colores puede detectar células leucémicas con una **sensibilidad de 10^{-4}** (<0,01%) de células mononucleadas, mientras que los métodos de **PCR y NGS** pueden alcanzar una **sensibilidad de hasta 10^{-6}** (<0,0001%); la concordancia entre estos métodos es generalmente alta cuando la carga de la enfermedad supera el umbral de 10^{-4} (ver tabla 1).⁵⁻⁷

Actualmente el método *gold standard* es la **PCR cuantitativa en tiempo real con transcriptasa inversa (qRT-PCR)** para determinar el **producto de fusión de *BCR::ABL1*** por su relación sensibilidad-especificidad, su coste y su nivel de estandarización.^{1,8,9} Otra técnica con alta sensibilidad es la **PCR droplet digital (ddPCR)**, que permite una cuantificación absoluta y tiene precisión y reproducibilidad comparables a la qPCR, aunque aún no dispone de confirmación clínica.^{8,10}

La secuenciación de alto rendimiento de los **reordenamientos de los genes de Ig/receptor de células T (TCR) mediante NGS** puede utilizarse para detectar las secuencias específicas de cada clon y aplicarse a cada muestra de seguimiento, permitiendo así la

reidentificación y la cuantificación de las secuencias clonales detectadas en el diagnóstico. Esta técnica presenta una especificidad muy alta en la predicción de recaídas y podría permitir la detección temprana de la evolución clonal. La iniciativa EuroClonality busca lograr su estandarización, si bien, a día de hoy es una técnica laboriosa, con un coste elevado y cuenta con el inconveniente adicional de no poder detectar un 23% de los casos de LLA Ph+, que presentan niveles cuantificables del transcrito *BCR::ABL1*.¹¹

El tejido de elección para el análisis es la **médula ósea (MO)**, aunque algunos trabajos sugieren la correlación con el análisis en sangre periférica, siempre y cuando se garantice una alta sensibilidad.^{3,13}

En los últimos años, la **estandarización** en el análisis de la EMR ha permitido mejorar los resultados y su interpretación, especialmente para la **proteína de fusión p210**, y normalizar por el factor de conversión de cada laboratorio para el ajuste a escala internacional.¹⁴ Para la **proteína de fusión p190** no se ha alcanzado aún el mismo nivel de estandarización, pero existen recomendaciones de la European LeukemiaNet (ELN), que permiten trabajar de manera normalizada.⁹ La importancia de estos resultados en el manejo de los pacientes hace necesario **implementar controles de calidad** internos y externos y **sistemas de acreditación de estas pruebas**. Además, dado su impacto clínico, es conveniente contar con sistemas de comparación de equipos y realizar estudios de validación del método.

Tabla 1. Comparativa de las técnicas de valoración de la EMR en LLA¹²

Técnicas para la valoración de la EMR en LLA	Sensibilidad	Ventajas	Inconvenientes
Citometría de flujo multiparamétrica	Hasta 10^{-4}	<ul style="list-style-type: none"> Ampliamente utilizada Razonablemente sensible y específica Tiempo de respuesta rápido 	<ul style="list-style-type: none"> Dependiente de un laboratorio u operador Difícil de estandarizar Requiere muchas células para obtener resultados fiables Incapaz de detectar subclones
Métodos basados en PCR	Hasta 10^{-5}	<ul style="list-style-type: none"> Ampliamente utilizada Razonablemente sensible y específica Más «objetiva» 	<ul style="list-style-type: none"> Laboriosos Específicos del paciente, requieren validación individual
Métodos basados en NGS	Escalable dependiendo de la cobertura de la secuencia, hasta 10^{-6}	<ul style="list-style-type: none"> Gran aplicabilidad Estandarización mejorada Evita algunas dificultades relacionadas con el flujo de trabajo del laboratorio Sensibilidad y especificidad mejoradas Capaz de detectar subclones potencialmente relacionados con la progresión de la enfermedad 	<ul style="list-style-type: none"> Caros Análisis de datos complejo para la interpretación del resultado Tiempo de respuesta relativamente largo si se dosifican las muestras

Tabla extraída de Reyes-Barron C, et al. Crit Rev Oncog. 2017. NGS: secuenciación de nueva generación. PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

1.2. VALORES DE REFERENCIA Y TIEMPOS

Además de la sensibilidad de la técnica es preciso tener en cuenta que la EMR es una variable dependiente del tiempo y que en momentos diferentes tiene un valor pronóstico distinto^{15,16}

Algunos grupos cooperativos han sugerido utilizar una combinación de dos metodologías en el mismo momento para evaluar la EMR.^{15,16} La ventaja de analizar el reordenamiento específico de las cadenas de Ig además de cuantificar los transcritos de BCR::ABL1 se justifica en base a que la señal BCR::ABL1 podría derivar de células diferentes a los linfoblastos. De este modo, siempre que fuera posible, sería ventajoso utilizar la metodología dual, considerando el valor de corte para la negatividad de 10⁻⁴, (ver tabla 2).⁶

Tabla 2. Definiciones clave de la EMR⁶

qRT-PCR BCR::ABL1	Respuesta molecular completa (RMC)	Es la ausencia de un transcrito de BCR::ABL1 detectable con sensibilidad de 10 ⁻⁴ para la muestra.
	Respuesta molecular mayor (RMM)	Se define como p210 BCR::ABL1 ≤0,1% en la escala internacional y una reducción de 3 logaritmos desde el inicio (muestra al diagnóstico o basal definida por el laboratorio) para la p190 BCR::ABL1.
qRT-PCR Ig/TCR	Punto de corte <0,01%	
CMF	Punto de corte <0,01% (adquisición de 500.000 células)	

Tabla extraída de Reyes-Barron C, et al. Crit Rev Oncog. 2017. NGS: secuenciación de nueva generación. PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Con respecto al tiempo, la mayoría de los estudios concuerdan que la EMR debe evaluarse al final de la inducción, independientemente del protocolo de tratamiento.⁵

En cuanto al periodo de seguimiento:

- La recomendación general dicta realizar el análisis cada 3 meses, si bien la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugiere, en su edición más reciente, una monitorización en periodos inferiores a 3 meses para los pacientes en recaída o con escasa respuesta.⁵
- El protocolo GIMEMA LAL1509 propone la evaluación cada 2 meses durante los 6 primeros meses, cada 4 meses durante el segundo y el tercer año, y cada 6 meses durante el cuarto y el quinto año.¹⁷
- La persistencia en la positividad de la EMR o un aumento sostenido ≥1 logaritmo del nivel de transcritos de BCR::ABL1 y/o su reaparición pueden ser indicativos de la presencia de mutaciones resistentes, lo que hace necesario el análisis mutacional.⁵

En los pacientes candidatos a trasplante alogénico (alo-TPH), la EMR debe ser evaluada antes del trasplante. Tras el trasplante cada 2 meses durante el primer año, cada 4 meses durante el segundo y el tercer año, y cada 6 meses durante el cuarto y el quinto año.¹⁷

1.3. IMPACTO EN LAS DECISIONES CLÍNICAS

La cuantificación de la EMR con métodos de alta sensibilidad no solo facilita la estratificación del riesgo, sino que también se utiliza para determinar la idoneidad de los tratamientos¹⁸

La EMR es un factor pronóstico clave en la LLA y, por este motivo, su monitorización se considera esencial para predecir la supervivencia a largo plazo y guiar las decisiones de tratamiento.¹⁸ Se ha demostrado que los pacientes con LLA Ph+ que logran una RMC a los 3 meses de iniciar el tratamiento con cualquier ITK (después de la consolidación), presentan mayor supervivencia en comparación con aquellos con RM menores, y tienen excelentes resultados a largo plazo, incluso sin trasplante

(ver figura 1). Así pues, la RMC debe considerarse un hito clínico para los pacientes con LLA Ph+ en los 3 meses tras el inicio del tratamiento; esto supone que, a diferencia de lo que ocurre en la LLA Ph-, una EMR positiva al final de la inducción no es tan decisoria.¹⁹

En cuanto a la influencia de la cinética de la EMR en los resultados del trasplante, esta se considera un factor de riesgo importante en los pacientes con LLA Ph+ durante la primera y la segunda remisión; de manera que aquellos pacientes con EMR negativa pretrasplante en segunda remisión completa (RC2) tienen el mismo pronóstico que aquellos que reciben el trasplante en primera remisión completa (RC1) con una EMR positiva.²⁰ Por otro lado, la

enfermedad de injerto contra receptor (EICR) aguda o crónica no parece tener impacto en la supervivencia de los pacientes con LLA Ph+ trasplantados.²¹

Finalmente, en referencia a la estrategia de profilaxis universal, el uso de imatinib postrasplante da como resultado una tasa de recaída baja, remisiones duraderas y un resultado a largo plazo excelente en pacientes con LLA Ph+, independientemente de si se administra de forma profiláctica o desencadenada por EMR positiva. La reaparición de transcritos de BCR::ABL1 poco después del alo-TPH identifica a un pequeño subconjunto de pacientes que no se benefician lo suficiente de imatinib y en los que se deben explorar enfoques alternativos.²²

Figura 1. Impacto de la RMC en la supervivencia de pacientes con LLA Ph+¹⁹

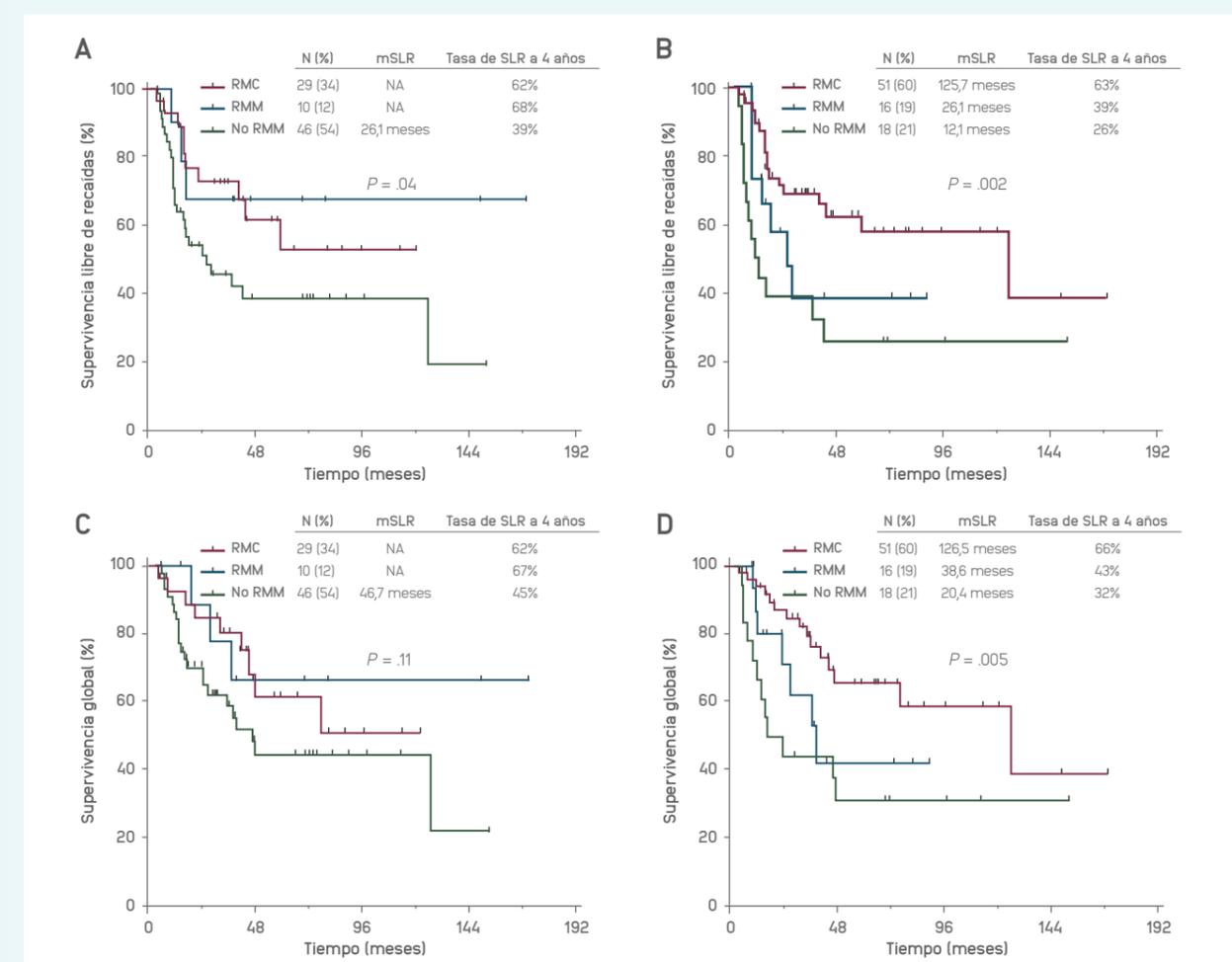


Figura extraída de Short NJ, et al. Blood. 2016. Resultados de los pacientes basados en la RM. Supervivencia libre de recaídas por respuesta molecular en (A) remisión completa y (B) 3 meses. SG por respuesta molecular en (C) remisión completa y a (D) 3 meses. mSLR: mediana de SLR. N: número de pacientes. NA: no alcanzado. RMC: respuesta molecular completa. RMM: respuesta molecular mayor. SG: supervivencia global. SLR: supervivencia libre de recaídas.

RECOMENDACIONES

- El método de elección para el seguimiento de la EMR en LLA Ph+ es la qRT-PCR del transcrito *BCR::ABL1*.
- La muestra a estudiar debe ser médula ósea (MO) recogida en EDTA como anticoagulante y se debe insistir en que la muestra para la evaluación de la EMR sean los primeros 3 ml del aspirado de MO.
- En el caso de *BCR::ABL1* p190 aún no se han establecido rangos de RM con implicación clínica, aunque en los ensayos clínicos se utilizan como *endpoints* de respuesta los mismos niveles que en LMC (RM3, RM4, RM4.5), y se considera como basal el nivel medido al diagnóstico.
- En la práctica clínica habitual el punto de corte para la EMR se sitúa en un valor $\leq 10^{-4}$ transcritos.
- La RMC se define por la ausencia de transcritos *BCR::ABL1* detectables en un test con una sensibilidad de al menos 10^{-4} transcritos.
- La evaluación de la EMR en base a la proporción de transcritos *BCR::ABL1* debe realizarse al finalizar el tratamiento de inducción y consolidación, cada 2 meses en pacientes con positividad persistente y en intervalos de 3 meses en los pacientes que lograron una RMC.
- La EMR en base a la proporción de transcritos *BCR::ABL1* debe evaluarse antes del alo-TPH y después del mismo, en MO, cada 2 meses durante un año.

- La RMC objetivada mediante qRT-PCR (ratio $< 0,01\%$ o 10^{-4}) debe considerarse un objetivo para los pacientes con LLA Ph+.
- El momento óptimo a realizar la qRT-PCR para que contribuya a la toma de decisiones clínicas es después de la consolidación (alrededor de 3 meses tras el inicio del tratamiento).
- No hay evidencia suficiente para recomendar evitar el alotrasplante en la LLA Ph+ en primera RMC.
- La determinación de la EMR mediante qRT-PCR antes del alo-TPH es muy recomendable para orientar las decisiones relativas a regímenes de acondicionamiento y/o profilaxis de la EICR.
- La monitorización de la EMR mediante qRT-PCR después del alo-TPH es muy recomendable para orientar las medidas preventivas farmacológicas o inmunoterapéuticas postrasplante.

Las recomendaciones que se detallan en este documento son el resultado de la valoración de las mismas por el panel de expertos siguiendo la metodología descrita en este documento. Incyte Biosciences no ha influido ni en su desarrollo ni en su posterior valoración.

BLOQUE 2

ANÁLISIS MUTACIONAL

2.1. METODOLOGÍA PARA UN ANÁLISIS ÓPTIMO, PERIODO DE TIEMPO Y VALORES DE REFERENCIA

El análisis de mutaciones en el dominio kinasa del gen BCR::ABL1 representa un gran reto actual en hematología, por el número elevado de mutaciones descritas y por las mutaciones compuestas o policlonaes²³⁻²⁶

En términos generales, una respuesta rápida después de la inducción se considera favorable, mientras que la persistencia de EMR después de la consolidación es indicativa de mala respuesta. Por otro lado, la **estabilidad de la respuesta a los ITK** también puede verse afectada por resistencias asociadas a mutaciones en el dominio kinasa del gen *BCR::ABL1*. Por tanto, el manejo clínico en pacientes con LLA Ph+ requiere la detección de **mutaciones en el dominio kinasa** del gen *BCR::ABL1*.²³

La inestabilidad genética se refleja en la adquisición de mutaciones adicionales en un mismo alelo (**mutaciones compuestas**) o en alelos separados (**mutaciones policlonaes**). Se han descrito más de 60 variantes diferentes.²⁴⁻²⁶

La **elección del ITK más adecuado** depende del perfil mutacional. En los pacientes con LLA Ph+ politratados es particularmente importante, ya que la adquisición de mutaciones compuestas, a las cuales son muy propensos, confiere una alta resistencia a los ITK.^{27,28} Más del 50% de pacientes con LLA Ph+ con **persistencia de EMR o en recaída** después de recibir dos ITK presentan **≥2 mutaciones compuestas** (ver figura 2).²⁹

La **técnica gold standard** para el análisis mutacional actualmente es la **secuenciación Sanger**. Esta técnica solo revela aquellas mutaciones que se encuentran en más del 10-20% de los transcritos de *BCR::ABL1*; en muestras de pacientes con LLA Ph+ permite detectar mutaciones en **más del 50% de casos en recaída o con EMR positiva** (≥0,1%) (ver tabla 3).^{25,29,30}

La **NGS** facilita la **detección de mutaciones de baja frecuencia alélica** (<20%) que no pueden detectarse por secuenciación Sanger. Mediante NGS se detectan mutaciones en **más del 70-75% de los casos**; además, es posible cuantificar dichas mutaciones y determinar si son compuestas o policlonaes.²⁹

Para conocer si el número de mutaciones que se detectan es real o es un artefacto debido a recombinaciones durante el proceso de la PCR, se han desarrollado técnicas de secuenciación dúplex. La **NGS dúplex** destaca por su sensibilidad y un límite de detección del 0,005%. Mediante esta tecnología se ha demostrado que el 75% de los pacientes con LLA Ph+ al diagnóstico presenta **mutaciones subclonaes** en el dominio kinasa de *ABL1* debidas a mutagénesis asociada a la edad, que son **previas al tratamiento** y no predicen la recaída.³¹

De todas las mutaciones descritas, la **T315I es la más relevante desde el punto de vista clínico**, ya que está presente en el **75% de los pacientes en recaída o refractarios** (R/R) al tratamiento con ITK. Las mutaciones detectadas previas al tratamiento pueden ser debidas a mutaciones al azar debido al proceso de RT-PCR y en particular los cambios C>T que ocurren en la mutación T315I. Por tanto, los métodos basados en retrotranscripción no son lo suficientemente precisos para identificar mutaciones subclonaes y solo deben usarse para tomar decisiones terapéuticas en el momento de la recaída manifiesta.³¹

Figura 2. Mutaciones compuestas más recurrentes en la LLA Ph+²⁹

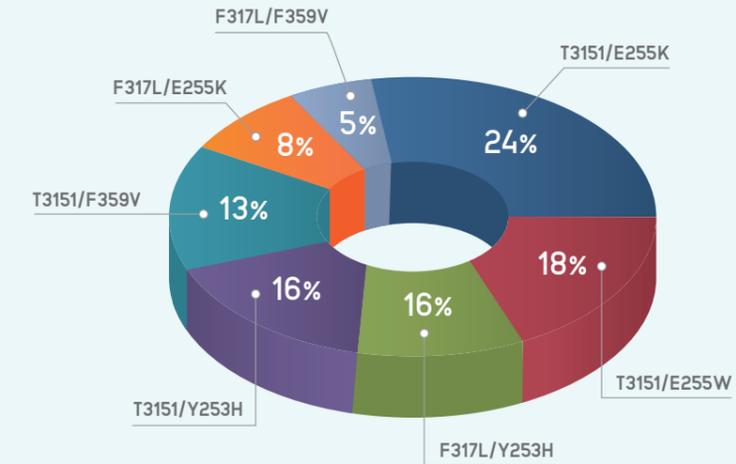


Figura creada a partir de Soverini S, et al. Leukemia. 2021. En el 75% de los pacientes con LLA Ph+ que presentan mutaciones compuestas después del tratamiento con ITK se detecta alguna de estas combinaciones.

Tabla 3. Métodos de análisis de mutaciones en el dominio kinasa de BCR::ABL1^{25,29-3}

	Secuenciación Sanger	NGS	NGS dúplex	PCR digital
Límite de detección	20%	1-3%	0.005%	0.1% ADN 1% ADNc
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> Técnica ampliamente disponible 	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidad Detección demutaciones compuestas 	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidad Evita los falsos positivos Posibilidad de trabajar con ADN 	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidad Reproducible Barato y rápido Posibilidad de trabajar con ADN
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> Baja sensibilidad Trabajar con ADNc dificulta el estudio 	<ul style="list-style-type: none"> No existen kits comerciales No estandarizado Trabajar con ADNc dificulta el estudio Necesidad de procesar diferentes muestras a la vez para que sea rentable 	<ul style="list-style-type: none"> No existen kits comerciales No estandarizado Necesidad de procesar diferentes muestras a la vez para que sea rentable 	<ul style="list-style-type: none"> Análisis individual de cada mutación No es posible detectar mutaciones compuestas No estandarizado
Tiempo ejecución	3-6-días	5-15 días	5-15 días	1-2 días
Coste	Bajo coste	Depende del número de muestras a procesar	Alto coste	Bajo coste si se analizan pocas mutaciones

Tabla creada a partir de las siguientes referencias: Soverini S, et al. Blood. 2011; Soverini S, et al. Leukemia. 2021; Alikian M, et al. Am J Hematol. 2012; Short NJ, et al. Blood Cancer J. 2020; Akahoshi Y, et al. Exp Hematol. 2020. ADNc: ADN copia. NGS: secuenciación de nueva generación. PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Con la intención de detectar mutaciones recurrentes se usa la **PCR digital (dPCR)**, un refinamiento de la PCR convencional, que puede utilizarse para el análisis y la cuantificación de un ácido nucleico. La sensibilidad y la reproducibilidad de la dPCR son muy altas, aunque no permite analizar mutaciones compuestas. Con esta técnica es posible detectar las mutaciones a partir de ADN genómico (evitando las mutaciones generadas por el proceso de RT-PCR) y se ha podido verificar que la aparición de la mutación T315I tras el trasplante se asocia a la recaída hematológica.³²

—o **2.2. RELEVANCIA CLÍNICA DEL ANÁLISIS MUTACIONAL EN LA ELECCIÓN DEL ITK**

La **LLA Ph+** es una **entidad muy heterogénea** desde el momento del diagnóstico, y es esencial su **caracterización citogenética y molecular** para decidir si se ha de realizar trasplante y para seleccionar el tratamiento postconsolidación³³

En el momento del diagnóstico se pueden identificar tres entidades que agravan el riesgo: cariotipo normal, alteraciones genéticas adicionales y anomalías cromosómicas adicionales. La LLA con **traslocación críptica del cromosoma Filadelfia normal** (Ph-/BCR::ABL1+) es rara y condiciona un subtipo clínico diferente con pronóstico especialmente adverso, con mayor tasa de recurrencia, en el que se debe considerar siempre el alo-TPH.³³

Con respecto a las **alteraciones genéticas adicionales**, las deleciones son las más frecuentes y tienen peor pronóstico; estas son: *IKZF1* (84%), *PAX5* (36%) y *CDKN2A/B* (32%). Las deleciones *CDKN2A/B* se asocian con mayor leucocitosis y hepatoesplenomegalia, y suelen presentar sobreexpresión de CD20. En presencia de alteraciones que implican al **gen Ikaros**, el alo-TPH debe contemplarse desde el inicio.^{34,35}

Las **anomalías cromosómicas adicionales** se describen en el 40-70% de los pacientes con LLA Ph+ tratadas con quimioterapia (QT) e ITK. Entre ellas, la anomalía +der(22) y -9/9p que, en ausencia de hiperdiploidía, tiene un pronóstico especialmente adverso en los pacientes que recibieron imatinib o dasatinib, aunque no en aquellos tratados con ponatinib.³⁶

Como ya se ha mencionado, la LLA Ph+ se asocia con una alta tasa de inestabilidad genética, lo que condiciona que **durante la evolución de la enfermedad** puedan aparecer mutaciones puntuales y compuestas en el dominio kinasa *BCR::ABL1* con repercusión pronóstica. Precisamente, la **pérdida de respuesta al ITK** se asocia a mutaciones puntuales en este dominio. Hay más de un centenar de mutaciones puntuales de resistencia a imatinib y unas pocas resistentes a los ITK de segunda generación. La identificación de mutaciones entre 1 y 20% (detectables solo por NGS) tiene relevancia clínica e influye en la decisión terapéutica; por tanto, **la detección precoz es decisiva**.^{23,37}

La **mutación T315I** suele ir asociada a un perfil de paciente de mayor edad, peor estado funcional y mayor leucocitosis al diagnóstico. Además, el uso previo de dasatinib constituye un factor de riesgo adicional. Se ha observado que los pacientes con mutación T315I, incluso cuando presentan EMR negativa al recibir el TPH, tienen una tasa de recaída precoz postrasplante peor que los pacientes con otras mutaciones (**ver figura 3**). Lo que dicta la experiencia es que es preciso considerar estas alteraciones como factores independientes, **más allá del aclaramiento de la EMR**. Por este motivo, se ha propuesto una clasificación clínica en **MutT315I y no T315I**, que determine un abordaje particular para los primeros.^{38,39}

El gran problema emergente a nivel clínico son las **mutaciones compuestas** (más de una mutación en el mismo alelo de *BCR::ABL1*), que son frecuentes en la **terapia secuencial con ITK** y confieren resistencia potencial a estos agentes. Entre las mutaciones

compuestas, aquellas que presentan T315I pueden tener resistencia moderada-alta a ponatinib.^{27,29}

En la era actual en la que hay nuevas opciones terapéuticas en primera línea, y sabiendo que el TPH puede tener resultados limitados en ciertos perfiles de paciente, debemos tender a **elaborar un modelo de riesgo** que permita tener en cuenta el análisis de EMR

y el análisis de mecanismos de resistencia y, al mismo tiempo, afinar el uso de cada herramienta terapéutica. Es particularmente crítico tener presente que el **uso secuencial de ITK predispone a la aparición de mutaciones compuestas**.^{27,29}

Figura 3. Supervivencia global postrasplante según las mutaciones preexistentes, con EMR negativa³⁸

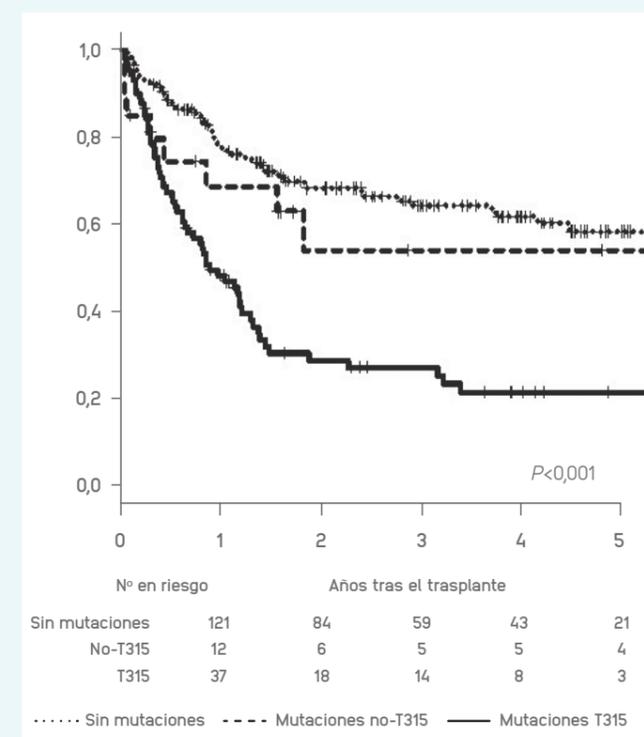


Figura extraída de Tachibana T, et al. Ann Hematol. 2020. Impacto de las mutaciones *BCR::ABL1* detectadas antes del trasplante en toda la cohorte. EMR: enfermedad mínima/medible residual.

RECOMENDACIONES

- La presencia de mutaciones en el dominio kinasa del gen de fusión *BCR::ABL1* debe ser considerada potencialmente peligrosa por su posible asociación con resistencia a los ITK de primera y segunda generación.
- La muestra preferida para el cribado de las mutaciones en el dominio kinasa del gen de fusión *BCR::ABL1* es la MO, aunque es recomendable el estudio paralelo en sangre periférica.
- Se recomienda la amplificación selectiva del dominio kinasa *ABL1* del alelo de fusión *BCR::ABL1* y su secuenciación mediante NGS, siempre que sea posible.
- Se deberían buscar mutaciones del dominio kinasa de *BCR::ABL1* antes de cambiar el tratamiento en todos los pacientes con pérdida de respuesta hematológica o molecular, siempre y cuando se detecte más de un transcrito *BCR::ABL1* por cada 1.000 transcritos *ABL1* (>0,1%).
- Dada su relevancia clínica se debe estandarizar y centralizar el estudio mutacional del dominio kinasa del gen *BCR::ABL1*.
- La mutación T315I es la mutación más relevante en la LLA Ph+ y debe analizarse con cualquiera de las técnicas disponibles.
- La detección de mutaciones compuestas en el dominio kinasa de *BCR::ABL1* es relevante para la toma de decisiones terapéuticas, ya que comportan una mayor resistencia a los ITK.

- Las deleciones IKZF1, CDKN2A/B o PAX5 y ciertas anomalías cromosómicas adicionales (+der(22)t(9;22) y -9/9p) agravan el riesgo de la LLA Ph+, como han evidenciado algunos estudios.
- La presencia de alteraciones genéticas, fundamentalmente aquellas que implican al gen IKZF1, añaden un pronóstico desfavorable en la LLA Ph+.
- Las mutaciones detectables mediante NGS (y no por Sanger) pueden ser clínicamente relevantes y deberían tomarse en consideración en las decisiones terapéuticas.
- El plan de tratamiento de los casos con la mutación T315I debe incluir ponatinib como ITK y alo-TPH, pero el elevado riesgo de recaída hace considerar terapias puente y/o mantenimiento postrasplante.

Las recomendaciones que se detallan en este documento son el resultado de la valoración de las mismas por el panel de expertos siguiendo la metodología descrita en este documento. Incyte Biosciences no ha influido ni en su desarrollo ni en su posterior valoración.

BLOQUE 3

ELECCIÓN DE ITK E INDICACIÓN DE TRASPLANTE ALOGÉNICO

3.1. ITK DE ELECCIÓN EN PACIENTES RECIÉN DIAGNOSTICADOS

Desde un punto de vista asistencial, el tratamiento con ITK y quimioterapia ha modificado sustancialmente el manejo y el pronóstico de los pacientes con LLA Ph+⁴⁰

Tradicionalmente, la LLA Ph+ se ha considerado una entidad de mal pronóstico. La QT intensiva seguida de alo-TPH ha constituido la base del tratamiento de esta enfermedad, pero los resultados eran muy mejorables (60-75% de remisiones completas [RC] y una probabilidad de supervivencia a largo plazo inferior al 20%). En los pacientes no candidatos a trasplante, los resultados eran incluso peores.⁴⁰

Con el advenimiento de los ITK, el pronóstico de estos pacientes cambió radicalmente. Ya en los primeros estudios que incluían poliquimioterapia en combinación con imatinib se observó un aumento dramático de la probabilidad de RC (por encima del 85%) y una supervivencia libre de progresión (SLP) a largo plazo cercana al 35%.¹ Estudios posteriores que incluían un aumento de dosis de imatinib (hasta 600 mg) y una reducción de la intensidad de la QT permitieron mejorar los resultados con una supervivencia libre de eventos (SLE) a largo plazo del 50-60%.⁴¹

Del mismo modo, el uso de imatinib y dosis muy bajas de QT (principalmente vincristina y corticoides) cambió radicalmente el pronóstico de los pacientes no candidatos a TPH, con una probabilidad de RC y de SLE cercanas al 85% y el 50%, respectivamente. De hecho, entre los pacientes no candidatos a TPH el pronóstico de aquellos con LLA Ph+ es mejor que el de los pacientes sin reordenamiento.⁴²

Tras los resultados prometedores de la combinación de imatinib y QT se estudió el uso de los nuevos ITK.⁴³⁻⁴⁸

A pesar de todos estos avances, la LLA Ph+ sigue siendo un campo con una intensa innovación. Recientemente se han publicado datos de aproximaciones de tratamiento sin QT que resultan muy prometedores.⁴⁹

3.2. EL TRASPLANTE ALOGÉNICO EN LA ERA DE LOS ITK

El alo-TPH se considera la estrategia estándar para prevenir la recaída en pacientes con LLA Ph+ y lograr una supervivencia sin enfermedad a largo plazo⁵⁰

El alo-TPH es un procedimiento complejo, que generalmente se asocia con toxicidad y efectos adversos. Los regímenes de acondicionamiento pueden inducir toxicidades no hematológicas que causan, en formas graves, tasas de mortalidad sin recaída de alrededor del 20%. Además, la EICR es una complicación importante que da lugar a grados variables de morbilidad y compromiso de la calidad de vida en los pacientes trasplantados.⁵¹

Por otro lado, una proporción significativa de pacientes continúa sin lograr una cura a largo plazo. Además, existe la posibilidad de lograr una remisión a largo plazo sin alo-TPH en pacientes jóvenes que alcanzan una RM significativa. Por estos motivos, se ha sugerido que el alo-TPH debería limitarse solo a pacientes con enfermedad de alto riesgo, en función del aclaramiento de la EMR y la presencia de delecciones IKZF1 en el momento del diagnóstico.^{45,52}

De hecho, la evaluación de la EMR después de la inducción y la consolidación ayuda a identificar a los pacientes adultos que tienen más probabilidades de recaer y, por lo tanto, en los que se debería considerar la posibilidad de un alo-TPH. Existe evidencia de que lograr una respuesta molecular profunda usando un ITK de tercera generación permite una supervivencia significativa sin necesidad de trasplante. Por este motivo se ha postulado que esta estrategia podría beneficiar particularmente a los pacientes con EMR positivo, aunque esta cuestión requiere más investigación.⁴⁷

En cuanto a los argumentos favorables al alo-TPH, es evidente que los pacientes jóvenes que tienen un donante adecuado y no tienen comorbilidades significativas se benefician de esta estrategia de trasplante y alcanzan supervivencias superiores con respecto a aquellos que no reciben trasplante. El beneficio obtenido se incrementó cuando se instauró el uso de imatinib después de la inducción, mejorando la tasa de RC y la SG a largo plazo.^{53,54}

Hasta hace poco tiempo, la disponibilidad de donantes era una limitación para la consideración del alo-TPH en todas las enfermedades hematológicas de alto riesgo. No obstante, el desarrollo de estrategias efectivas para la profilaxis de la EICR en las últimas décadas ha permitido el uso seguro de donantes haploidénticos en pacientes adultos y pediátricos, ampliando así la accesibilidad del donante para prácticamente todos los pacientes, incluyendo aquellos con LLA Ph+.^{55,56}

3.3. EL PERFIL DEL PACIENTE EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS MADRE

Los enfoques terapéuticos convencionales basados en QT generalmente dan resultados poco satisfactorios en pacientes mayores⁵⁷

El 20% de los pacientes con LLA son diagnosticados a partir de los 55 años y el 12% son mayores de 65 años. El 51% de las muertes relacionadas con la enfermedad ocurren en pacientes mayores de 55 años. La incidencia de LLA Ph+ aumenta con la edad y representa el 24-45% de los pacientes mayores con LLA.⁵⁷

Las razones para que los pacientes mayores tengan peores resultados están relacionadas con el paciente (fragilidad, comorbilidades, polifarmacia, efectos adversos de la QT, mayores tasas de infección y mayor tasa de mortalidad) o con la enfermedad (inmunofenotipo B, cariotipo de alto riesgo, alteraciones t(9;22), TP53 y IKZF1).⁵⁷

Las recomendaciones para la inducción en estos pacientes se orientan hacia incorporar ITK al tratamiento para utilizar QT de baja intensidad o corticosteroides y así reducir la mortalidad relacionada con el tratamiento y lograr tasas altas de RC.^{42,58-61} Por otro lado, aún no se ha establecido el ITK más adecuado, si bien dasatinib o ponatinib parecen ser más eficaces para lograr una RMC temprana y reducir la probabilidad de recaída por mutaciones del dominio kinasa BCR::ABL1.⁶¹

Con respecto a las recomendaciones para la consolidación, aunque las tasas de RC para imatinib y regímenes mínimos de QT son altas en los adultos mayores, con los ITK en monoterapia es habitual observar malos resultados a largo plazo. La recaída ocurre principalmente por el crecimiento de clones con mutaciones de resistencia en el dominio kinasa BCR::ABL1. Así pues, actualmente no sabemos cuál es la estrategia óptima para la consolidación en estos pacientes.^{57,62}

El alo-TPH se ha recomendado tradicionalmente en los pacientes mayores con LLA de alto riesgo (por sus características genéticas o la persistencia de EMR) en la primera recaída si el paciente es fit y tiene un donante compatible, particularmente con acondicionamiento de intensidad reducida (RIC). Los regímenes de RIC se han asociado con mayor incidencia acumulada de recaídas, aunque con menor mortalidad sin recaídas. En caso de recibir un alo-TPH, el mantenimiento con ITK podría ser útil en este sentido.^{57,62}

Por otro lado, hay nuevos datos que sugieren que los pacientes con LLA Ph+ tratados con regímenes basados en ITK que logran una RMC temprana pueden tener excelentes resultados a largo plazo sin un alo-TPH. Además, el **trasplante autólogo** parece ser una consolidación eficaz en la LLA Ph+, con resultados de supervivencia similares a los del alo-TPH, pero con menor mortalidad asociada al tratamiento.^{57,62}

La **profilaxis contra la recaída del SNC** es esencial en todos los pacientes mayores. La elección del ITK puede ser relevante, ya que imatinib no atraviesa la barrera hematoencefálica, mientras que dasatinib se detecta en el LCR a concentraciones terapéuticas (aún se desconoce el impacto del uso de dasatinib en la recaída del SNC). Actualmente se recomienda profilaxis del SNC con **QT intratecal tradicional**.^{57,62}

Es poco probable que los pacientes de edad avanzada con LLA resistente al tratamiento o en recaída se beneficien de la QT convencional adicional, de manera que los **nuevos enfoques terapéuticos** implican la integración de agentes dirigidos, incluida la terapia basada en anticuerpos monoclonales. Los ensayos de primera línea en pacientes de edad avanzada que evalúan tales estrategias están en curso.⁶³

—o 3.4. LLA Ph+ EN RECAÍDA/REFRACTARIA: ITK COMO PUENTE AL TRASPLANTE

*La estrategia de **rescate con una segunda línea de ITK** se plantea en un paciente que ha experimentado una **recaída hematológica** o ha sido **refractario (LLA R/R)** tras una primera línea de tratamiento^{19,64-66}*

Una situación especial la constituiría el grupo de pacientes que, aun encontrándose en RC morfológica a una primera línea de tratamiento, presentan una **carga de EMR elevada**, asociada a un **alto riesgo de recaída**. Es preciso valorar si es adecuado el **tratamiento puente**

en estos pacientes con un aclaramiento subóptimo de la EMR, que puede augurar una recaída.^{19,64-66}

La elección del tratamiento de rescate tras una recaída requiere un **análisis de diversas variables**:

- La **extensión de la recaída** y la presencia de recaídas extramedulares; especialmente la afectación meníngea, porque esta requerirá una aproximación terapéutica específica con fármacos que alcancen niveles terapéuticos en el LCR.^{19,64-66}
- El **tratamiento recibido en primera línea**. En general, se recomienda el uso de un ITK de mayor actividad y de generación superior en el rescate; p. ej., dasatinib o ponatinib tras imatinib y ponatinib tras dasatinib.^{19,64-66}
- La **emergencia de mutaciones en ABL** que confieran resistencia a los ITK; es el caso de las mutaciones T315I, de aparición muy frecuente en los pacientes que han recibido dasatinib (>50%). En estos pacientes, el tratamiento puente debería incluir fármacos con capacidad de soslayar la resistencia conferida por el cambio estructural de la proteína que condiciona la mutación, como ponatinib.³⁹
- Las **opciones de tratamiento de consolidación**; es decir, si el paciente es candidato a alo-TPH.^{19,64-66}
- Las **comorbilidades** del paciente, que también pueden influir en la elección del ITK.⁶⁶

El tratamiento de rescate podría consistir en **dasatinib**^{67,68} en monoterapia (en pacientes sin mutación T315I que hayan recibido imatinib en primera línea), con tasas de respuesta esperables en torno a 38%; o bien en **ponatinib**⁶⁹ (en caso de haber recibido dasatinib previamente o en presencia de la mutación T315I). La tasa de respuestas obtenidas con ponatinib en monoterapia en 32 pacientes con LLA *BCR::ABL1* R/R en el estudio pivotal PACE fue del 41%, si bien se trataba de una población especialmente adversa (la mayoría de los pacientes habían recibido dos líneas previas de tratamiento con ITK).⁶⁹ Series posteriores

unicéntricas o en vida real han demostrado tasas superiores de respuesta con ponatinib en combinación con QT, y una supervivencia a largo plazo más amplia, con claro beneficio de la consolidación con un alo-TPH, lo que ilustra la posibilidad de utilizar esta terapia como **«puente» al trasplante**.⁷⁰⁻⁷²

Finalmente, en aquellos pacientes que no son buenos candidatos a un ITK, los agentes inmunoterapéuticos representan una estrategia en desarrollo.⁷⁴⁻⁷⁶

—o 3.5. EL USO DE LOS ITK TRAS EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO

*La **recaída por persistencia de la enfermedad molecular** es la principal causa de **fracaso del alo-TPH**^{77,78}*

La **recaída después del trasplante todavía ocurre en una proporción significativa de pacientes**. Por tanto, son necesarias intervenciones terapéuticas que permitan controlar la enfermedad molecular y **los ITK administrados después del alo-TPH se posicionan como la mejor terapia de mantenimiento, como profilaxis o como tratamiento preventivo precoz**.⁷⁷⁻⁷⁹

Existen estudios retrospectivos acerca del uso de imatinib tras el trasplante que ofrecen algunas respuestas controvertidas, porque incluyen pacientes que no han sido expuestos previamente a ITK o bien no se aporta información clara sobre la EMR, el inicio del tratamiento o la dosis.^{80,81}

En cuanto a los estudios prospectivos, aunque son muy heterogéneos, han demostrado que imatinib como estrategia profiláctica puede mejorar la SG y la SLE, especialmente en los pacientes que están en RC1 en el momento del trasplante. Sin embargo, la duración del tratamiento y la dosis no están bien establecidas. Además, es preciso tener en cuenta que la introducción precoz del fármaco puede causar una toxicidad notable.^{22,82-84}

El uso de ITK de segunda y tercera generación ha demostrado cierto grado de control sobre la recaída

molecular o hematológica tras el trasplante, buenas respuestas y supervivencia a dos años en un tercio de los pacientes con peores resultados en el caso de recaída hematológica.⁸⁵ Si se valora utilizar un ITK, existen algunas recomendaciones establecidas para dirigir la estrategia (ver figura 4).⁷⁷

La experiencia con ponatinib es limitada, aunque hay datos recientes obtenidos en vida real. A pesar de la variabilidad en el régimen de administración, parece haber buenos resultados de supervivencia, incluso en los pacientes con mutación T315I; sin embargo, la toxicidad fue elevada, por lo que será preciso estudiar la dosis y la duración del tratamiento óptimas.⁸⁶

La duración del tratamiento no ha sido establecida, aunque la interrupción de la profilaxis puede favorecer recaídas tardías por lo que habría que balancear toxicidad, tolerabilidad y riesgo.⁷⁷

Figura 4. Esquema de monitorización y elección del ITK⁷⁷

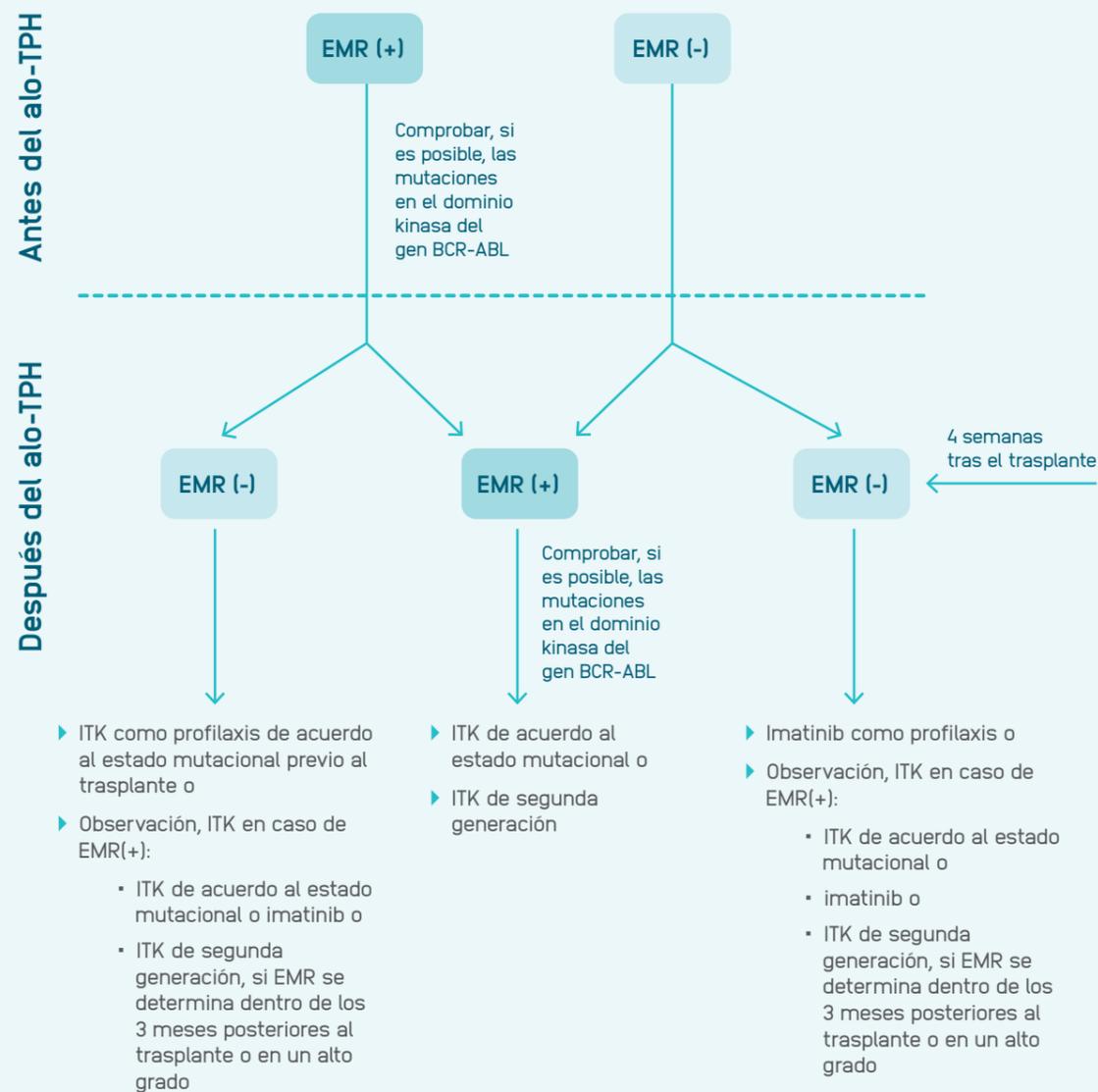


Figura extraída de Giebel S, et al. Cancer. 2016. Recomendaciones para el uso de ITK según el estatus de la EMR pre y postrasplante. Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. BCR-ABL-1: breakpoint cluster region Abelson kinase 1. EMR: enfermedad mínima/medible residual. ITK: inhibidor tirosina kinasa.

RECOMENDACIONES

- El tratamiento indicado en primera línea para los pacientes con LLA Ph+ debe incluir QT de intensidad variable en combinación con un ITK.
- Los ITK de primera y segunda generación son de elección en el contexto asistencial en primera línea.
- Ponatinib debería ser el ITK de elección en los pacientes con LLA Ph+ y con mutación T315I.
- El uso de regímenes sin QT se debería contemplar únicamente en un contexto investigacional.
- Siempre que sea posible se debería incluir a los pacientes con LLA Ph+ en protocolos multicéntricos o ensayos clínicos.
- El alo-TPH debe ofrecerse a todo paciente *fit* en RC1, aunque para los casos con una RM excelente tras la consolidación la decisión deberá ser individualizada.
- El mantenimiento profiláctico y el tratamiento anticipado (cuando se detecta reaparición de EMR) son dos opciones válidas para la administración de ITK postrasplante.
- Existen estudios que demuestran que el uso de ponatinib en primera línea+ con negativización de EMR podría evitar el alo-TPH.
- En pacientes de edad avanzada con LLA Ph+ está indicado el uso de ITK con un tratamiento de inducción de baja intensidad (QT de baja intensidad o corticosteroides solos).
- El alo-TPH con acondicionamiento de intensidad reducida se puede recomendar en los pacientes de edad avanzada con LLA Ph+ en RC1 si el paciente es *fit* y tiene un donante compatible.

+Ponatinib solo está indicado primera línea en caso de presencia de la mutación T315I.

Las recomendaciones que se detallan en este documento son el resultado de la valoración de las mismas por el panel de expertos siguiendo la metodología descrita en este documento. Incyte Biosciences no ha influido ni en su desarrollo ni en su posterior valoración.

- La adecuada profilaxis para el SNC es esencial en los pacientes con LLA Ph+, incluyendo aquellos de edad avanzada.
- Si existe progresión tras un ITK de primera o segunda generación, es aconsejable utilizar un ITK más potente, como ponatinib.[†]
- Para los pacientes de edad avanzada con LLA Ph+ refractaria o en recaída, el beneficio con la QT convencional adicional es improbable, por lo que se debe considerar en su lugar la inmunoterapia combinada con ITK de tercera generación.
- El tratamiento de rescate en la LLA Ph+ en recaída o refractaria debe ir dirigido a la obtención de una respuesta rápida con la menor toxicidad posible, seguida de alo-TPH en aquellos pacientes candidatos al procedimiento.
- El tratamiento de rescate basado en ITK debe incluir un agente de mayor espectro al recibido previamente, como dasatinib o ponatinib tras imatinib, o bien ponatinib tras dasatinib.[†]
- Si se documenta la presencia de la mutación T315I, el tratamiento de rescate basado en ITK deberá ser siempre ponatinib.
- El tratamiento de rescate con ponatinib en monoterapia puede proporcionar una alta tasa de respuestas; sin embargo, la combinación de ponatinib con otros agentes, como QT o inmunoterapia puede incrementar la eficacia.
- En el tratamiento de rescate, la consolidación de la respuesta con alo-TPH es la única alternativa que ha demostrado respuestas prolongadas.

- En los pacientes sin opción de tratamiento con ITK, los agentes inmunoterápicos o incluso la terapia experimental son buenas alternativas terapéuticas de rescate.
- En pacientes con alto riesgo de recaída por persistencia de enfermedad molecular postrasplante, la estrategia preventiva con ITK es el tratamiento de elección.
- La monitorización estricta de la EMR debería realizarse, aunque se use una estrategia profiláctica de mantenimiento y esta se inicie precozmente.[§]
- No existe consenso sobre la duración del tratamiento con ITK en la LLA Ph+.

[†]Ponatinib solo está indicado primera línea en caso de presencia de la mutación T315I.

[§]Esta aseveración obtuvo consenso en el desacuerdo en la primera ronda del Delphi redactada del siguiente modo: «La monitorización estricta de la EMR puede evitarse si se usa una estrategia profiláctica de mantenimiento y esta se inicia precozmente».

BLOQUE 4

SEGURIDAD Y MANEJO DE LOS ITK

—o **4.1. TOXICIDAD DE LOS ITK: IDENTIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO**

Cada uno de los ITK presenta un perfil de seguridad asociado a la inhibición de receptores diana diferentes y causa toxicidades específicas⁸⁷⁻⁸⁹



El siguiente análisis ha sido desarrollado por los autores para ilustrar los perfiles de seguridad de los diferentes ITK. Si el lector desea conocer un listado completo de las toxicidades asociadas a estos tratamientos debe acudir a las fichas técnicas disponibles en la web <https://cima.aemps.es/>.

Imatinib^{87,90-93}

- **Cierta toxicidad hepática** (con mayor incidencia si se asocia a QT a dosis altas): es preciso monitorizar siempre la función hepática y ajustar según indicación.
- **Reacciones adversas hematológicas:** se requiere ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia.
- **Insuficiencia renal:** la dosis recomendada debe acompañarse de un control analítico frecuente.
- **Hipotiroidismo:** se ha notificado algún caso en pacientes tiroidectomizados, por lo que se deben monitorizar los niveles de TSH durante el tratamiento.
- **Reactivación del virus de la hepatitis B:** se debe realizar serología antes, durante y después de finalizar el tratamiento.
- **Retención de líquidos:** efusión pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial. Los pacientes con edad avanzada, enfermedad cardíaca, factores de

riesgo para insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal deben someterse a un seguimiento más estrecho.

- **Cardiotoxicidad:** se ha de prestar especial cuidado a los pacientes de edad avanzada
- **Síndrome de lisis tumoral**
- **Microangiopatía trombótica (MAT):** ante hallazgos sugestivos clínicos o de laboratorio se debe interrumpir el tratamiento. Se debe determinar la actividad ADAMTS13 y los anticuerpos anti-ADAMTS13, de manera que, si hay elevación de anticuerpos con baja actividad ADAMTS13, no debe reanudarse el tratamiento con imatinib.

Imatinib se recomienda en pacientes adultos y pediátricos con LLA Ph+ de diagnóstico reciente, integrado con QT, y en pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída como monoterapia. Se debe vigilar la función renal y hepática mediante control analítico, realizar serologías para VHB antes y durante el tratamiento, administrar tratamiento antihipertensivo y diurético concomitante si el paciente lo precisa, y prestar atención a los eventos de MAT.

Dasatinib^{88,91,92,94-96}

- **Reacciones adversas hematológicas:** se requiere ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia.
- **Reacciones adversas no hematológicas:** si es moderada (grado 2) se interrumpirá el tratamiento hasta su resolución y si es grave (grado 3 o 4) el tratamiento debe interrumpirse valorando su reintroducción dosis reducida.
- **Insuficiencia renal:** se han documentado casos de síndrome nefrótico que revierte tras la interrupción del fármaco, lo que indica la necesidad de monitorizar la función renal y la proteinuria.

- **Derrame pleural:** si aparece es preciso interrumpir el tratamiento y administrar diuréticos con o sin corticoides si no hay mejoría en una semana. Tras la resolución se puede reintroducir el fármaco, aunque se deberá reducir la dosis o suspender el tratamiento si se evidencian nuevos episodios y según su gravedad. El único factor de riesgo claro para esta complicación es la edad avanzada.
- **Hipertensión pulmonar arterial (HAP):** antes del tratamiento deben evaluarse signos o síntomas de enfermedad cardiopulmonar. Es posible que el riesgo de HAP aumente con dosis superiores a 100 mg/día.
- **Sangrado:** se aconseja precaución con el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.
- **Colitis postrasplante:** es preciso el diagnóstico diferencial con EICH para evitar el sobretratamiento con corticosteroides o inmunosupresión.
- **Prolongación del QT:** se recomienda administrar con precaución en pacientes de riesgo.
- **Reacciones adversas cardíacas**
- **Microangiopatía trombótica**
- **Reactivación del VHB**

Dasatinib se recomienda en adultos con LLA Ph+ y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. También en pacientes pediátricos con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico en combinación con QT. Se debe vigilar la presencia de derrame pleural y HAP, especialmente en los pacientes de edad avanzada, y prescribir tratamiento antihipertensivo y diurético concomitante si el paciente lo precisa. Además, es importante diferenciar la colitis hemorrágica de una posible EICH, controlar la aparición de síndrome nefrótico, así como realizar serología previa al tratamiento para VHB, y prestar atención a la medicación concomitante, para evitar posible prolongación del intervalo QTc.

Ponatinib^{89-91,97,98}

- **Mielosupresión:** hemograma cada dos semanas durante los tres primeros meses.

- **Toxicidad hepática:** modificación de la dosis según toxicidad.
- **Reactivación del virus de la hepatitis B:** detectar la infección por VHB antes, durante y después de la finalización del tratamiento.
- **Pancreatitis:** ocurre con mayor frecuencia en los dos primeros meses, de modo que se recomienda monitorizar la lipasa sérica cada dos semanas los dos primeros meses y posteriormente de manera periódica. Se debe tratar con precaución al paciente con antecedentes de pancreatitis o alcoholismo. Es aconsejable corregir la hipertrigliceridemia para reducir el riesgo y modificar la dosis según la toxicidad.
- **Oclusión arterial y tromboembolismo venoso:** si ocurre es preciso interrumpir de forma inmediata el tratamiento y reanudarlo tras una valoración beneficio-riesgo. Realizar siempre un examen oftalmológico si se produce pérdida de visión o visión borrosa. Al inicio del tratamiento se debe determinar el riesgo de enfermedad vascular.
- **Hipertensión.**
- **Aneurismas y disecciones arteriales.**
- **Insuficiencia cardíaca congestiva.**
- **Hemorragias.**
- **Cardiotoxicidad:** es fundamental un rápido ajuste de la dosis y un seguimiento cercano para garantizar el equilibrio entre eficacia y seguridad.
- **Síndrome de encefalopatía posterior reversible.**

Ponatinib se recomienda en pacientes adultos con LLA Ph+ que sean resistentes o intolerantes a dasatinib, y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I. Es precisa la vigilancia de la posible aparición de pancreatitis, de la hipertensión añadida a factores de riesgo cardiovascular (RCV), los factores de riesgo de aneurisma y la posible oclusión arterial o el tromboembolismo venoso.

— 4.2. ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LA LLA Ph+

Según la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos asociados a los ITK pueden requerirse recomendaciones específicas o una intervención multidisciplinar⁵

En el caso de imatinib y dasatinib, la toxicidad asociada a retención de líquidos (en particular las efusiones pleurales y pericárdicas) puede requerir intervenciones específicas si no remite con estrategias de primera línea, como la realización de un ecocardiograma y la derivación a un cardiólogo.⁵ El RCV asociado al tratamiento con ponatinib también puede originar complicaciones destacables que requieran una valoración multidisciplinar.⁹⁹

La presencia de antecedentes CV constituye la variable independiente con mayor potencia predictiva en la aparición de eventos vasculares, seguida de la intensidad de dosis, por lo que ambas son consideradas como las principales herramientas a tener en cuenta en el manejo de la toxicidad de los ITK. Las guías internacionales marcan recomendaciones para la identificación, prevención y manejo de dichos eventos CV, así como para la elección del ITK más adecuado teniendo en cuenta el RCV:¹⁰⁰⁻¹⁰³

- El **hematólogo** que realiza la **historia clínica** debe incluir los antecedentes personales y familiares con especial atención a las enfermedades CV, hábitos tóxicos y tratamientos crónicos. Se recogerán también los datos antropométricos.
- La analítica inicial del paciente candidato a tratamiento con ITK debe incluir los **perfiles lipídico y glucémico** completos, que se repetirán como parte de la monitorización en analítica periódica.
- Al inicio del tratamiento se debe realizar **ECG**, con **medición del segmento QTc** y añadir otras pruebas de imagen en función del riesgo CV.

- Las guías y recomendaciones en pacientes con LLA Ph+ son las mismas que se aplican a la población general, ya que no hay estudios prospectivos en prevención de eventos CV en dichos subgrupos de pacientes. En Europa, se emplea la **evaluación sistemática de riesgo coronario (SCORE)** desarrollada por la Sociedad Europea de Cardiología basada en 5 factores de riesgo clásicos, (edad, sexo, tabaquismo, tensión arterial sistólica y colesterol sérico) para estimar el riesgo a 10 años de evento CV fatal o cerebrovascular. Se debe establecer el riesgo CV individual en cada paciente antes de comenzar el tratamiento, **especialmente en pacientes que van a recibir ponatinib**, y descartarse activamente la existencia de enfermedad vascular. Dicho SCORE se puede recalcular online regularmente durante la evolución en www.HeartScore.org.
- Se establecen tres grupos de riesgo: riesgo bajo-moderado, alto riesgo y muy alto riesgo. Se consideran **pacientes de alto riesgo** aquellos con **SCORE >5% o bien ≥ 65 años, con diabetes mellitus, enfermedad renal crónica moderada o severa y/o enfermedad CV** previa clínica o subclínica.
- Se recomienda establecer **objetivos terapéuticos CV** en los pacientes candidatos a tratamiento con ITK.
- En el manejo de los problemas CV tanto al inicio como durante la evolución, se recomienda la valoración y el seguimiento por un **angiólogo/cirujano vascular** y un **cardiólogo (u oncocardiólogo)** de todos los pacientes susceptibles para optimizar el tratamiento de acuerdo con las guías de práctica clínica de dichas especialidades. También es aconsejable la cooperación con el médico de Atención Primaria.
- En definitiva, el **balance riesgo-beneficio** debe establecerse **de forma individualizada** en cada paciente y también de forma dinámica, teniendo en cuenta la elección del ITK en función del riesgo CV.

— 4.3. MANEJO DE LA DOSIS PARA EL CONTROL DE LA SEGURIDAD

Los efectos secundarios asociados a los ITK suelen ser leves o moderados y generalmente se pueden manejar de forma sintomática; sin embargo, a veces es necesaria la **reducción de la dosis, la interrupción temporal o, más raramente, la suspensión definitiva y sustitución por otro fármaco**⁸⁷⁻⁸⁹



El siguiente análisis ha sido desarrollado por los autores para ilustrar el ajuste de dosis de los diferentes ITK. Si el lector desea conocer en detalle el manejo de dosis de estos tratamientos puede consultar las fichas técnicas disponibles en la web <https://cima.aemps.es/>.

Toxicidad hematológica (todos los ITK)^{87-89,104-106}

Se manifiesta generalmente como **neutropenia y trombopenia**, y es la causa más frecuente de ajuste de dosis de los ITK. Es preciso tenerla en cuenta cuando la cifra de **neutrófilos es <0,5 x 10⁹/L** o el recuento de plaquetas es <10 x 10⁹/L. En este contexto, hay dos posibles escenarios:

- **ITK en combinación con QT.** En este caso no está recomendada la reducción de dosis, a menos que se produzca un retraso del siguiente ciclo. Si este retraso es superior a dos semanas debe suspenderse el fármaco y reanudarse a la misma dosis al inicio del ciclo. Si el retraso alcanza las tres semanas habría que proceder a un estudio de MO. Si se descarta progresión de la enfermedad y la celularidad es >10% se puede considerar reanudar la administración del ITK, mientras que si la celularidad fuera < 10% se debe mantener la suspensión hasta que la cifra

de neutrófilos sea superior a 1,0-1,5 x 10⁹/L y la de plaquetas sea de 20-50 x 10⁹/L.

- **ITK en monoterapia.** Es preciso realizar un estudio medular para descartar la progresión. Una vez descartada, el fármaco se suspenderá hasta que la cifra de neutrófilos sea >1,0-1,5 x 10⁹/L y la de plaquetas 20- 50 x 10⁹/L, momento en que se reanudará la administración del ITK a la dosis inicial si se ha tratado de un primer episodio. Si se produce un segundo episodio se procederá de igual forma, pero el reinicio será con dosis de 400 mg/día en el caso de imatinib, 100 mg/día con dasatinib y 30 mg/día con ponatinib. En un tercer episodio las dosis de reinicio serán 300, 80 y 15 mg/día, respectivamente. La dosis de ponatinib de 15 mg se ha relacionado con menor efectividad del tratamiento, por lo que se deberá intentar subir a 30 mg/día lo antes posible.

CIFRA SUSPENSIÓN	CIFRA REINICIO	DOSIS REINICIO
		1º Imatinib 600 mg Dasatinib 140 mg Ponatinib 45 mg
PMN < 0,5 x 10 ⁹ /L Plaquetas < 10 x 10 ⁹ /L	PMN > 1,0 x 10 ⁹ /L Plaquetas > 50 x 10 ⁹ /L	2º Imatinib 600 mg Dasatinib 140 mg Ponatinib 45 mg
		3º Imatinib 600 mg Dasatinib 140 mg Ponatinib 45 mg

Tabla creada por los autores

Toxicidad hepática (todos los ITK)^{87-89,104}

La forma grave se da en **el 3-5% de los pacientes tratados con imatinib o ponatinib** (es infrecuente con dasatinib). En estos casos es imprescindible la suspensión del fármaco hasta la resolución de la toxicidad, lo que suele acontecer a las 2-3 semanas de la suspensión. El reinicio debe ser a partir de 400 mg/día en el caso de imatinib y 30 mg/día en el de ponatinib, con controles analíticos frecuentes para intentar llegar a la dosis final de 600 y 45 mg/día. En menos del 1% de los pacientes este reinicio no es posible, precisando la suspensión definitiva y la sustitución por otro ITK.

GRADO SUSPENSIÓN	GRADO REINICIO	DOSIS REINICIO
3	1	Imatinib 400 mg Ponatinib 30 mg

Tabla creada por los autores

Toxicidad CV (ponatinib)^{69,89,102}

Es **relativamente frecuente y potencialmente grave** en los pacientes en tratamiento con ponatinib, y puede ser de naturaleza **arterial o venosa**. En **pacientes con mal estado general o con alto riesgo de enfermedad tromboembólica está justificado el inicio del tratamiento con dosis reducidas de 30 mg/día**. Los pacientes que ya estén recibiendo ponatinib y presenten alguna toxicidad de este tipo deben suspender inmediatamente el tratamiento. Una vez que se haya resuelto el evento se debe evaluar muy detenidamente el riesgo/beneficio de reiniciar el fármaco y siempre a dosis reducidas.

Pancreatitis (ponatinib)⁸⁹

Si ha sido un **episodio asintomático** y con elevación grado 3-4 de lipasa/amilasa **se suspenderá el fármaco**, que se reiniciará cuando la toxicidad sea grado 1 a dosis de 30 mg/día en el primer episodio, 15 mg/día en el segundo y se considerará la suspensión definitiva en el tercero. Si se ha producido una **pancreatitis clínica de grado 3 se procederá a la suspensión**, con reinicio con la misma pauta que en el caso anterior cuando la toxicidad regrese a grado 1. En casos de grado 4 se suspenderá definitivamente el fármaco.

GRADO SUSPENSIÓN	GRADO REINICIO	DOSIS REINICIO
Análitica g3	1	1º Ponatinib 30 mg 2º Ponatinib 15 mg 3º Suspensión
Clínica g3	1	1º Ponatinib 30 mg 2º Ponatinib 15 mg 3º Suspensión
Clínica g4	Suspensión definitiva	

Tabla creada por los autores

Derrame pleural (dasatinib)^{88,107,108}

Tras un primer episodio de derrame pleural se suspenderá el fármaco y se instaurará **tratamiento sintomático hasta la resolución** del cuadro, cuando se reiniciará a dosis plenas. En caso de tratarse de un episodio grado 3-4 o un segundo episodio la reanudación se realizará a 100 mg/día.

GRADO SUSPENSIÓN	GRADO REINICIO	DOSIS REINICIO
2	1	1º Dasatinib 140 mg 2º Dasatinib 100 mg
3	1	Dasatinib 100 mg

Tabla creada por los autores

Toxicidad gastrointestinal, edemas o toxicidad cutánea (imatinib)

La **toxicidad gastrointestinal** suele ser de intensidad leve y generalmente se controla con **medidas sintomáticas**; es muy infrecuente que sea causa de modificación de dosis, ya que dividir la dosis total del fármaco en dos tomas diarias suele facilitar el control de los síntomas.¹⁰⁴

Aunque la mayoría de los casos de **edema** suelen ser leves o moderados y se pueden controlar con **disminución de la ingesta de sodio y diuréticos**, en algunos casos graves es imprescindible la suspensión del fármaco hasta la resolución de los síntomas; en estos casos el tratamiento puede reiniciarse a dosis bajas (300 mg/día) con escalada progresiva (100 mg/semana).¹⁰⁵

Son pocos los pacientes en los que los **síntomas cutáneos** no pueden ser controlados con **tratamientos tópicos, antihistamínicos y corticoides** y requieren la suspensión de imatinib. Una vez controlada la sintomatología se debe reintroducir el ITK de forma paulatina al mismo tiempo que se reducen progresivamente los corticoides.¹⁰⁹

GRADO SUSPENSIÓN	GRADO REINICIO	DOSIS REINICIO
3	1	Imatinib 300 mg

Tabla creada por los autores

RECOMENDACIONES

- Los ITK son fármacos con un perfil de seguridad manejable si se tienen en mente las toxicidades asociadas más frecuentes (hematológica, gastrointestinal y cardíaca) y se actúa sobre ellas de manera precoz (descenso de dosis, manejo de medicación concomitante).
- Antes de iniciar terapia con un ITK deberían evaluarse en cada paciente los factores de riesgo CV, la función renal y el estado serológico o de infección por VHB.
- En relación a tratamiento con dasatinib:
 1. Ante la aparición de derrame pleural se debe valorar tratamiento con corticoides antes de la retirada del fármaco.
 2. La aparición de HAP obliga a la suspensión del mismo.
 3. Es preciso valorar la medicación concomitante ante la prolongación de QTc antes de la retirada del fármaco.
 4. Aunque poco frecuente, debemos de tener en cuenta la posibilidad de colitis hemorrágica, sobre todo en el contexto de postrasplante.
- En relación al tratamiento con ponatinib:
 1. Antes del inicio de tratamiento debemos de conocer los factores de RCV del paciente y si es posible una valoración por parte del equipo de cardiooncología
 2. Se debería, si es posible, realizar una valoración por parte del servicio de angiología y cirugía vascular y permanecer especialmente atentos a aquellos signos/síntomas de posible tromboembolismo arterial y venoso y actuar precozmente sobre los factores de riesgo.
 3. Se debe monitorizar la función pancreática (lipasa) de manera frecuente especialmente en los 2 primeros meses de tratamiento.

Las recomendaciones que se detallan en este documento son el resultado de la valoración de las mismas por el panel de expertos siguiendo la metodología descrita en este documento. Incyte Biosciences no ha influido ni en su desarrollo ni en su posterior valoración.

- Los ITK presentan efectos adversos comunes (hematológicos, cutáneos) y otros más específicos derivados de la estructura del fármaco, como son los eventos CV, significativamente más frecuentes en ITK de nueva generación (especialmente con ponatinib).
- Según las evidencias disponibles, la presencia de antecedentes CV constituye la variable independiente de mayor potencia predictiva en la aparición de eventos vasculares, seguida de la intensidad de la dosis.
- La reducción de dosis es una estrategia eficaz en la disminución del riesgo de eventos vasculares, sobre todo los de naturaleza arterial.
- Es aconsejable realizar un seguimiento acorde a las guías clínicas, que incluya la detección de factores de riesgo CV, la prevención y el manejo multidisciplinar de eventos CV, y la elección del ITK más adecuado teniendo en cuenta dicho riesgo CV.
- Se recomienda prestar atención a las posibles interacciones medicamentosas.
- La presencia de toxicidad hematológica cuando se combina el ITK con QT no constituye motivo de suspensión del ITK.
- La toxicidad hematológica es la causa más frecuente de modificación de dosis.
- En los pacientes en los que se ha interrumpido el tratamiento con ponatinib por toxicidad CV, se debe evaluar muy detenidamente el balance riesgo/beneficio de reiniciar el fármaco y hacerlo siempre a las dosis recomendadas.
- La dosis de reinicio del ITK se realizará según las recomendaciones de la ficha técnica.
- Una vez reducida la dosis de un inhibidor se debe intentar volver a dosis plenas si se presenta buena tolerancia.

Las recomendaciones que se detallan en este documento son el resultado de la valoración de las mismas por el panel de expertos siguiendo la metodología descrita en este documento. Incyte Biosciences no ha influido ni en su desarrollo ni en su posterior valoración.

GLOSARIO

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

BCR-ABL-1: *breakpoint cluster region Abelson kinase 1*

CAR-T: terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos

CMF: citometría de flujo

CV: cardiovascular

ECG: electrocardiograma

EICR: enfermedad injerto contra receptor

ELN: European LeukemiaNet

EMA: European Medicines Agency

EMR: enfermedad mínima/medible residual

Ig: inmunoglobulina

ITK: inhibidor tirosina kinasa

HAP: hipertensión arterial pulmonar

Hyper-CVAD: ciclofosfamida, sulfato de vincristina, clorhidrato de doxorubicina y dexametasona

LCR: líquido cefalorraquídeo

LLA: leucemia linfoblástica aguda

LMC: leucemia mieloide crónica

MAT: microangiopatía trombótica

MO: médula ósea

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NGS: secuenciación de nueva generación

Ph+: presencia de cromosoma Filadelfia

QT: quimioterapia

RC: remisión completa

RC1: primera remisión completa

RC2: segunda remisión completa

RCV: riesgo cardiovascular

RIC: acondicionamiento de intensidad reducida

RM: respuesta molecular

RMC: respuesta molecular completa

RMM: respuesta molecular mayor

R/R: en recaída o refractario

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de eventos

SLP: supervivencia libre de progresión

SNC: sistema nervioso central

TCR: receptor de células T

TSH: hormona estimulante de la tiroides

VHB: virus de la hepatitis B

BIBLIOGRAFÍA

- Gabert J, Beillard E, van der Velden VH, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program. *Leukemia*. 2003;17(12):2318-57.
- Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, et al. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(1):4.
- Brüggemann M, Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Blood Adv*. 2017;1(25):2456-66.
- Short NJ, Jabbour E, Albitar M, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. *Am J Hematol*. 2019;94(2):257-65.
- Brown PA, Shah B, Advani A, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(9):1079-109. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/> [Último acceso: 11/2021].
- Tierens A, Stockley TL, Campbell C, et al. Consensus Recommendations for MRD Testing in Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Ontario. *Curr Oncol*. 2021;28(2):1376-87.
- Della Starza I, Chiaretti S, De Propriis MS, et al. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Technical and Clinical Advances. *Front Oncol*. 2019;9:726.
- Nunes V, Cazzaniga G, Biondi A. An update on PCR use for minimal residual disease monitoring in acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(11):953-63.
- Pfeifer H, Cazzaniga G, van der Velden VHJ, et al. Standardisation and consensus guidelines for minimal residual disease assessment in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) by real-time quantitative reverse transcriptase PCR of e1a2 BCR-ABL1. *Leukemia*. 2019;33(8):1910-22.
- Guan Y, Zhang M, Zhang W, et al. Clinical Utility of Droplet Digital PCR to Monitor BCR-ABL1 Transcripts of Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Post-chimeric Antigen Receptor19/22 T-Cell Cocktail Therapy. *Front Oncol*. 2021;11:646499.
- Kotrova M, Muzikova K, Mejstrikova E, et al. The predictive strength of next-generation sequencing MRD detection for relapse compared with current methods in childhood ALL. *Blood*. 2015;126(8):1045-7.
- Reyes-Barron C, Burack WR, Rothberg PG, et al. Next-Generation Sequencing for Minimal Residual Disease Surveillance in Acute Lymphoblastic Leukemia: An Update. *Crit Rev Oncog*. 2017;22(5-6):559-67.
- Muffly L, Sundaram V, Chen C, et al. Concordance of peripheral blood and bone marrow measurable residual disease in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2021;5(16):3147-51.
- Feroni L, Wilson G, Gerrard G, et al. Guidelines for the measurement of BCR-ABL1 transcripts in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2011;153(2):179-90.
- Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;118(25):6521-8.
- Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA, et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. *Blood*. 2013;122(7):1214-21.
- Chiaretti S, Ansuinelli M, Vitale A, et al. A multicenter total therapy strategy for de novo adult Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients: final results of the GIMEMA LAL1509 protocol. *Haematologica*. 2021;106(7):1828-38.
- Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe HS, et al. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019;104(10):2028-39.
- Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016;128(4):504-7.
- Nishiwaki S, Akahoshi Y, Mizuta S, et al. Measurable residual disease affects allogeneic hematopoietic cell transplantation in Ph+ ALL during both CR1 and CR2. *Blood Adv*. 2021;5(2):584-92.
- Akahoshi Y, Igarashi A, Fukuda T, et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia effect based on minimal residual disease in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol*. 2020;190(1):84-92.
- Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, et al. GMALL Study Group. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013;27(6):1254-62.
- Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):39.
- Shah NP, Skaggs BJ, Branford S, et al. Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. *J Clin Invest*. 2007;117(9):2562-9.
- Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118(5):1208-15.
- Khorashad JS, Kelley TW, Szankasi P, et al. BCR-ABL1 compound mutations in tyrosine kinase inhibitor-resistant CML: frequency and clonal relationships. *Blood*. 2013;121(3):489-98.
- Zabriskie MS, Eide CA, Tantravahi SK, et al. BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia. *Cancer Cell*. 2014;26(3):428-42.
- Schmitt MW, Pritchard JR, Leighow SM, et al. Single-Molecule Sequencing Reveals Patterns of Preexisting Drug Resistance That Suggest Treatment Strategies in Philadelphia-Positive Leukemias. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5321-34.
- Soverini S, Martelli M, Bavaro L, et al. BCR-ABL1 compound mutants: prevalence, spectrum and correlation with tyrosine kinase inhibitor resistance in a consecutive series of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients analyzed by NGS. *Leukemia*. 2021;35(7):2102-7.
- Alikian M, Gerrard G, Subramanian PG, et al. BCR-ABL1 kinase domain mutations: methodology and clinical evaluation. *Am J Hematol*. 2012;87(3):298-304.
- Short NJ, Kantarjian H, Kanagal-Shamanna R, et al. Ultra-accurate Duplex Sequencing for the assessment of pretreatment ABL1 kinase domain mutations in Ph+ ALL. *Blood Cancer J*. 2020;10(5):61.
- Akahoshi Y, Nakasone H, Kawamura K, et al. Detection of T315I using digital polymerase chain reaction in allogeneic transplant recipients with Ph-positive acute lymphoblastic anemia in the dasatinib era. *Exp Hematol*. 2020;81:60-7.
- Shi T, Wang H, Xie M, et al. Prognostic significance of a normal karyotype in adult patients with BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e2011.
- Xu N, Li YL, Li X, et al. Correlation between deletion of the CDKN2 gene and tyrosine kinase inhibitor resistance in adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2016;9:40.
- Fedullo AL, Messina M, Elia L, et al. Prognostic implications of additional genomic lesions in adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019;104(2):312-8.
- Short NJ, Kantarjian HM, Sasaki K, et al. Poor outcomes associated with +der(22)t(9;22) and -9/9p in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy plus a tyrosine kinase inhibitor. *Am J Hematol*. 2017;92(3):238-43.
- Soverini S, De Benedittis C, Polakova KM, et al. Next-generation sequencing for sensitive detection of BCR-ABL1 mutations relevant to tyrosine kinase inhibitor choice in imatinib-resistant patients. *Oncotarget*. 2016;7(16):21982-90.
- Tachibana T, Najima Y, Akahoshi Y, et al. Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The impacts of BCR-ABL1 mutations in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol*. 2020;99(10):2393-404.
- Ting S, Mixue X, Lixia Z, et al. T315I mutation exerts a dismal prognosis on adult BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia, and salvage therapy with ponatinib or CAR-T cell and bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can improve clinical outcomes. *Ann Hematol*. 2020;99(4):829-34.
- de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al. Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007;109(4):1408-13.
- Ribera JM, García O, Montesinos P, et al. Treatment of young patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia using increased dose of imatinib and deintensified chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2012;159(1):78-81.
- Ribera JM, García O, Oriol A, et al. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leuk Res*. 2016;41:12-20.
- Sasaki K, Kantarjian HM, Short NJ, et al. Prognostic factors for progression in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in complete molecular response within 3 months of therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer*. 2021;127(15):2648-56.
- Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL. *Blood Adv*. 2016;1(3):250-9.
- Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, et al. Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2306-14.
- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-96.
- Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5(12):e618-e627.
- Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer*. 2016;122(23):3650-6.
- Foà R, Chiaretti S. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive ALL. Reply. *N Engl J Med*. 2021;384(4):384.

50. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood*. 2009;113(19):4489-96.
51. Boyiadzis M, Arora M, Klein JP, et al. Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7,489 Patients after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2015;21(9):2020-8.
52. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al; Children's Oncology Group. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28(7):1467-71.
53. Sive JI, Buck G, Fielding A, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *Br J Haematol*. 2012;157(4):463-71.
54. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123(6):843-50.
55. Kwon M, Bailén R, Díez-Martín JL. Evolution of the role of haploidentical stem cell transplantation: past, present, and future. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(8):835-50.
56. Xue Y-J, Cheng Y-F, Lu A-D, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Especially Haploidentical, May Improve Long-Term Survival for High-Risk Pediatric Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(8):1611-20.
57. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E, et al. Novel Therapies for Older Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(2):91-9.
58. Patel B, Kirkwood AA, Dey A, et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: Toxicity data from the UKALL14 trial. *Leukemia* 2017. 31:58-64.
59. Chalandon Y, Thomas X, Sandrine H. S., et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015. 125:3711-9.
60. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer* 2007;109:2068-76.
61. Schwartz M, Wieduwilt MJ. New approaches to the treatment of older adults with acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Hematology* 2020;57:122-9.
62. Wieduwilt MJ. How should we treat older adults with Ph+ adult ALL and what novel approaches are being investigated. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2017; 30:201-11.
63. Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *J Oncol Pract*. 2019;15(2):67-75.
64. Lee S, Kim DW, Cho BS, et al. Impact of minimal residual disease kinetics during imatinib-based treatment on transplantation outcome in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012;26:2367-74.
65. Nishiwaki S, Imai K, Mizuta S, et al. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: a study from the adult ALL WG of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:43-50.
66. Lussana F, Intermesoli T, Gianni F, et al. Achieving molecular remission before allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: impact on relapse and long-term outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1983-7.
67. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354:2531-41.
68. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *Am J Hematol*. 2010;85:164-70.
69. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404.
70. Tavitian S, Uzunov M, Bérard E, et al. Ponatinib-based therapy in adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the real-life OPAL study. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(9):2161-7.
71. Tachibana T, Koyama S, Andou T, et al. Salvage and bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation with ponatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Int J Hematol*. 2019;109(2):162-8.
72. Devos T, Havelange V, Theunissen K, et al. Clinical outcomes in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia treated with ponatinib in routine clinical practice-data from a Belgian registry. *Ann Hematol*. 2021;100(7):1723-32.
73. M-A, Thomas X, Raffoux E, et al. Blinatumomab + ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021;62:620-9.
74. Stock W, Martinelli G, Stelljes M, et al. Efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome-positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2021;127:905-13.
75. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2017;35:1795-802.
76. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: final analysis of ALCANTARA study. *Eur J Cancer* 2021;146:107-14.
77. Giebel S, Czyz A, Ottmann O, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer*. 2016;122(19):2941-51.
78. Warraich Z, Tenneti P, Thai T, et al. Relapse Prevention with Tyrosine Kinase Inhibitors after Allogeneic Transplantation for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblast Leukemia: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(3):e55-e64.
79. Sanft T, Denlinger CS, Armenian S, et al. NCCN Guidelines Insights: Survivorship, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(7):784-94.
80. Brissot E, Labopin M, Beckers MM, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(3):392-9.
81. Akahoshi Y, Nishiwaki S, Mizuta S, et al; Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Tyrosine kinase inhibitor prophylaxis after transplant for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci*. 2019;110(10):3255-66.
82. Carpenter PA, Snyder DS, Flowers ME, et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2007;109(7):2791-3.
83. Ram R, Storb R, Sandmaier BM, et al. Non-myeloablative conditioning with allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2011;96(8):1113-20.
84. Ottmann OG, Pfeifer H. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:371-81.
85. Hirschbühl K, Labopin M, Houhou M, et al. Second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors for Philadelphia-positive adult acute lymphoblastic leukemia relapsing post allogeneic stem cell transplantation-a registry study on behalf of the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(5):1190-9.
86. Leotta S, Markovic U, Piroso MC, et al. The role of ponatinib in adult BCR-ABL1 positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation: a real-life retrospective multicenter study. *Ann Hematol*. 2021;100(7):1743-53.
87. Ficha técnica Imatinib Kern Pharma.
88. Ficha técnica Sprycel (dasatinib).
89. Ficha técnica Iclusig (ponatinib).
90. Singh AP, Umbarkar P, Tousif S, et al. Cardiotoxicity of the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: Emphasis on ponatinib. *Int J Cardiol*. 2020;316:214-21.
91. Knoll BM, Seiter K. Infections in patients on BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor therapy: cases and review of the literature. *Infection*. 2018;46(3):409-18.
92. Molica M, Scalzulli E, Colafigli G, et al. Changes in estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients treated front line with available TKIs and correlation with cardiovascular events. *Ann Hematol*. 2018;97(10):1803-8.
93. Ojeda-Urbe M, Merieau S, Guillon M, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in two patients with Philadelphia-positive hematological malignancies treated with imatinib mesylate. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(2):361-70.
94. Hughes TP, Laneuville P, Rousselot P, et al. Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Haematologica*. 2019;104(1):93-101.
95. Aldoss I, Gaal K, Al Malki MM, et al. Dasatinib-Induced Colitis after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1900-3.
96. Muller-Hansma AHG, van der Lugt J, Zwaan CM. Nephrotic syndrome under treatment with dasatinib: be aware of a possible adverse drug reaction. *Neth J Med*. 2017;75(10):428-31.
97. Hamadi A, Grigg AP, Dobie G, et al. Ponatinib Tyrosine Kinase Inhibitor Induces a Thromboinflammatory Response. *Thromb Haemost*. 2019;119(7):1112-23.
98. Anagnostou T, Litzow MR. Spotlight on ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: patient selection and perspectives. *Blood Lymphat Cancer*. 2017;8:1-9.
99. Douxfils J, Haguët H, Mullier F, et al. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(5):625-32.
100. Steegmann JL, Bacarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016; 30(8):1648-71.
101. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(10):1385-415.
102. Saussele S, Haverkamp W, Lang F, et al. Ponatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Leukemia: Recommendations of a German Expert Consensus Panel with Focus on Cardiovascular Management. *Acta Haematol*. 2020; 143(3): 217-31.
103. Breccia M, Pregno P, Spallarossa P, et al. Identification, prevention and management of cardiovascular risk in chronic myeloid leukaemia patients candidate to ponatinib: an expert opinion. *Ann Hematol*. 2017; 96(4):549-58.
104. Guilhot F. Indications for Imatinib Mesylate Therapy and Clinical Management. *The Oncologist*. 2004;9:271-81.
105. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, et al. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21:1637-47.
106. Khoury HJ. Dasatinib Treatment for Philadelphia Chromosome-positive Leukemias. *Cancer* 2009;115:1381-94.
107. Cortes JE. Pleural Effusion in Dasatinib-Treated Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Identification and Management. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2016;17(2):78-82.
108. Masiello D, Gorospe G, Yang A. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J Hematol Oncol* 2009; 2:46.
109. Rule SA, O'Brien SG, Crossman LC. Managing cutaneous reactions to imatinib therapy. *Blood* 2002;100:3434-5.



SOLVE
ON.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de ponatinib (como hidrocloreuro). *Excipientes con efecto conocido.* Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de ponatinib (como hidrocloreuro). Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de ponatinib (como hidrocloreuro). *Excipientes con efecto conocido.* Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lactosa monohidrato. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 45 mg de ponatinib (como hidrocloreuro). *Excipientes con efecto conocido.* Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo y de color blanco, de 6 mm de diámetro aproximadamente, con "A5" grabado en una cara. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo y de color blanco, de 8 mm de diámetro aproximadamente, con "C7" grabado en una cara. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película redondo, biconvexo y de color blanco, de 9 mm de diámetro aproximadamente, con "AP4" grabado en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Iclusig está indicado en pacientes adultos con • leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T3151 • leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T3151. Ver sección 4.2 para la información sobre la evaluación del estado cardiovascular antes de iniciar el tratamiento y sección 4.4 para las situaciones en las que se debe considerar un tratamiento alternativo. **4.2. Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con leucemia. Se puede usar apoyo hematológico, como transfusión de plaquetas y factores de crecimiento hematopoyéticos, durante el tratamiento si está clínicamente indicado. Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluida una revisión de los antecedentes y una exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las afecciones que contribuyan al riesgo cardiovascular. **Posología.** La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. Para la administración habitual de 45 mg una vez al día, se dispone de un comprimido recubierto con película de 45 mg. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas habituales. Se debe considerar la retirada de ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días). Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis. Se debe considerar reducir la dosis de Iclusig a 15 mg en pacientes con LCM FC que han logrado una respuesta citogenética mayor, teniendo en cuenta los siguientes factores en la evaluación individual del paciente: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo hasta la respuesta citogenética y niveles de transcritos de BCR-ABL (ver secciones 4.4 y 5.1). Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta. **Tratamiento de las toxicidades.** Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento. Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelvan o atenuen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con Iclusig y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado. Para una dosis de 30 mg o 15 mg una vez al día, se dispone de comprimidos recubiertos con película de 15 mg y 30 mg. **Mielosupresión.** Las modificaciones de la dosis por neutropenia (RAN* < 1,0 x 10⁹/l) y trombocitopenia (plaquetas < 50 x 10⁹/l) no relacionadas con leucemia se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones de la dosis por mielosupresión.

RAN* < 1,0 x 10 ⁹ /l o plaquetas < 50 x 10 ⁹ /l	Primer episodio: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudar la misma dosis tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /l
	Reparación con 45 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /l
	Reparación con 30 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l y plaquetas ≥ 75 x 10 ⁹ /l
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

Oclusión arterial y tromboembolismo venoso. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir de forma inmediata en los pacientes que puedan presentar un episodio oclusivo arterial o tromboembolismo venoso. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo (ver secciones 4.4 y 4.8) tras la resolución del acontecimiento. La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios oclusivos arteriales. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente. **Pancreatitis.** En la Tabla 2 se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas.

Tabla 2. Modificaciones de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa/amilasa.

Pancreatitis de grado 2 o elevación asintomática de la lipasa/amilasa	Se debe continuar con Iclusig en la misma dosis
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 (> 2,0 x LSN*) sin síntomas	Episodio con 45 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 1,5 x LSN)
	Episodio con 30 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 1,5 x LSN)
	Episodio con 15 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
Pancreatitis de grado 3	Episodio con 45 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a < Grado 2
	Episodio con 30 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a < Grado 2
	Episodio con 15 mg: • Se debe considerar la suspensión de Iclusig
Pancreatitis de grado 4	Se debe suspender Iclusig
*LSNC = límite superior de la normalidad del centro	

Toxicidad hepática. Es posible que haya que interrumpir o suspender la dosis, como se describe en la Tabla 3.

Tabla 3. Modificaciones de dosis recomendadas en caso de toxicidad hepática.

Elevación de transaminasa hepática > 3 x LSN*	Episodio con 45 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y controlar la función hepática • Se debe reanudar Iclusig en una dosis de 30 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 3 x LSN), o tras la recuperación del grado previo al tratamiento
Grado 2 persistente (más de 7 días)	Episodio con 30 mg: • Se debe interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1, o tras la recuperación del estado previo al tratamiento
Grado 3 o superior	Episodio con 15 mg: • Se debe suspender Iclusig
Elevación de AST o ALT ≥ 3 x LSN junto con elevación de bilirrubina > 2 x LSN y fosfatasa alcalina < 2 x LSN	Se debe suspender Iclusig

*LSN = Límite Superior de la Normalidad para el laboratorio.

Pacientes de edad avanzada. De los 449 pacientes del estudio clínico de Iclusig, 155 (35%) tenían una edad ≥ 65 años. En comparación con los pacientes < 65 años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas. **Insuficiencia hepática.** Los pacientes con insuficiencia hepática pueden recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). **Insuficiencia renal.** La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. Iclusig no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Es necesario que los pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado ≥ 50 ml/min puedan recibir Iclusig sin problemas ni ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal. **Población pediátrica.** No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Iclusig en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** Iclusig está indicado para uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros. Los pacientes no deben aplastar ni disolver los comprimidos. Iclusig puede tomarse con o sin alimentos. Se debe advertir a los pacientes que no traguen el recipiente con el desecante que contiene el frasco. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Reacciones adversas importantes. Mielosupresión.** Iclusig puede causar trombocitopenia, neutropenia y anemia graves (Criterios de terminología común de acontecimientos adversos del *National Cancer Institute* de grado 3 o 4). La mayor parte de los pacientes con recuento reducido de plaquetas de grado 3 o 4, anemia o neutropenia la desarrollaron dentro de los 3 primeros meses de tratamiento. La frecuencia de estos acontecimientos es mayor en pacientes con LMC en fase acelerada (LMC FA) o LMC en fase blástica (LMC FB)/LLA Ph+ que en pacientes con LMC en fase crónica (LMC FC). Debe obtenerse un hemograma completo cada dos semanas durante los tres primeros meses y luego una vez al mes o cuando esté clínicamente indicado. La mielosupresión fue en general reversible y se trató habitualmente interrumpiendo de forma temporal Iclusig o reduciendo la dosis (ver sección 4.2). **Oclusión arterial.** Se han descrito oclusiones arteriales, incluidos infarto de miocardio mortal, ictus, oclusiones arteriales retinianas asociadas en algunos casos a trastornos visuales permanentes o pérdida de la visión, estenosis de las grandes arterias cerebrales, vasculopatía periférica grave, estenosis de la arteria renal (asociada a empeoramiento, hipertensión lábil o resistente a tratamiento) y la necesidad de procedimientos de revascularización urgente en pacientes tratados con Iclusig. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia. Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos arteriales esté relacionado con la dosis (ver secciones 4.2 y 5.1). En el estudio en fase 2 (con un seguimiento mínimo de 64 meses), se han producido reacciones adversas oclusivas arteriales en el 25% de los pacientes (frecuencias en % manifestado con el tratamiento). Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento. Las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 11% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En el estudio en fase 2, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales graves en el 20% de los pacientes (frecuencias en % manifestado con el tratamiento). Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) en el 10%, 7% y 9% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente (ver sección 4.8). El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 351, 611 y 605 días respectivamente. No se debe utilizar Iclusig en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización previa o ictus, salvo que el posible beneficio del tratamiento sea mayor que el riesgo potencial (ver secciones 4.2 y 4.8). En estos pacientes se debe considerar también opciones de tratamiento alternativas antes de comenzar el tratamiento con ponatinib. Antes de empezar el tratamiento con ponatinib, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, incluidos los antecedentes y la exploración física, y se tratarán activamente los factores de riesgo cardiovascular. Durante la administración de ponatinib se debe seguir vigilando el estado cardiovascular y se optimizará el tratamiento médico y complementario de las patologías que contribuyan al riesgo cardiovascular. Se vigilará la aparición de signos de oclusión arterial y, en caso de detectarse pérdida de visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftálmico (fundoscopia incluida). En caso de detectarse oclusión arterial, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con Iclusig. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo (ver secciones 4.2 y 4.8). **Tromboembolismo venoso.** En el ensayo en fase 2 (con un seguimiento mínimo de 64 meses) se produjeron reacciones adversas de tromboembolismo venoso en el 6% de los pacientes (frecuencias asociadas al tratamiento). Se produjeron reacciones adversas graves de tromboembolismo venoso en el 5% de los pacientes (frecuencias asociadas al tratamiento) (ver sección 4.8). Se debe controlar la aparición de signos de tromboembolismo. Se debe interrumpir de forma inmediata el tratamiento con Iclusig en caso de tromboembolismo. Se deberá considerar el beneficio-riesgo para guiar la decisión de reiniciar el tratamiento con Iclusig (ver las secciones 4.2 y 4.8). En pacientes tratados con Iclusig se ha producido oclusiones de las venas retinianas asociadas en algunos casos con alteración visual permanente o pérdida de la visión. Si se produce una disminución de la visión o visión borrosa, se debe realizar un examen oftalmológico (que incluya fundoscopia). **Hipertensión.** La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales, incluida la estenosis de la arteria renal. Durante el tratamiento con Iclusig, se debe vigilar y controlar en cada visita clínica la presión arterial y se tratará la hipertensión hasta que se recupere la normalidad. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente (ver sección 4.2). En caso de empeoramiento significativo, hipertensión lábil o resistente a tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento y se debe considerar la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Pacientes tratados con Iclusig presentaron hipertensión (crisis hipertensiva incluida) debida al tratamiento. Puede que los pacientes necesiten una intervención médica urgente de la hipertensión asociada a la confusión, la cefalea, el dolor torácico o la dificultad para respirar. **Aneurismas y disecciones arteriales.** El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Iclusig, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. **Insuficiencia cardíaca congestiva.** Pacientes tratados con Iclusig presentaron insuficiencia cardíaca mortal y grave o disfunción ventricular izquierda, incluidos acontecimientos relacionados con episodios oclusivos vasculares previos. Se debe controlar la aparición de signos o síntomas en los pacientes que manifiesten insuficiencia cardíaca y tratar según esté clínicamente indicado, incluida la interrupción del tratamiento con Iclusig. Se debe considerar la suspensión de ponatinib en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia cardíaca grave (ver secciones 4.2 y 4.8). **Pancreatitis y lipasa sérica.** Iclusig puede producir pancreatitis. La frecuencia de la pancreatitis es mayor en los dos primeros meses de uso. Hay que determinar la lipasa sérica cada 2 semanas durante los dos primeros meses y luego de manera periódica. Es posible que haya que interrumpir o reducir la dosis. Si las elevaciones de la lipasa se acompañan de síntomas abdominales, habría que interrumpir Iclusig y averiguar la presencia de signos de pancreatitis en los pacientes (ver sección 4.2). Se recomienda precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis o alcoholismo. Los pacientes con hipertriglicéidemia intensa o muy intensa deben recibir tratamiento adecuado para reducir el riesgo de pancreatitis. **Hepatotoxicidad.** Iclusig puede aumentar la ALT, la AST, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. La mayor parte de los pacientes que experimentaron acontecimientos de hepatotoxicidad tuvieron su primer acontecimiento durante el primer año de tratamiento. Se han

observado fallos hepáticos (incluido desenlace mortal). Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y se monitorizará de manera periódica según esté clínicamente indicado. **Hemorragias.** Pacientes tratados con Iclusig sufrieron hemorragias graves, incluidas muertes. La incidencia de los acontecimientos hemorrágicos graves fue mayor en los pacientes con LMC FA, LMC FB y LLA Ph+. La hemorragia gastrointestinal y el hematoma subdural fueron los acontecimientos hemorrágicos de grado 3/4 notificados con mayor frecuencia. La mayoría de los acontecimientos hemorrágicos, aunque no todos, se produjeron en pacientes con trombocitopenia de grado 3-4. Se debe interrumpir la administración de Iclusig cuando se producen hemorragias graves o intensas y evaluar a los pacientes. **Reactivación del virus de la hepatitis B.** Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal. Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Iclusig. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Iclusig se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.8). **Síndrome de encefalopatía posterior reversible.** Se han notificado casos poscomercialización de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con Iclusig. El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentar señales y síntomas como convulsiones, dolor de cabeza, disminución en el estado de alerta, trastornos mentales, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas. Si se diagnostica, se debe interrumpir el tratamiento de Iclusig y reanudar solo una vez que el episodio se haya resuelto y en caso de que la mejora ofrecida por el tratamiento continuado compense el riesgo de sufrir un SEPR. **Interacciones con fármacos.** Se requiere precaución al usar simultáneamente Iclusig con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A y con inductores moderados o potentes de la CYP3A (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al usar simultáneamente ponatinib y anticoagulantes en pacientes que puedan presentar el riesgo de sufrir acontecimientos hemorrágicos (ver «Mielosupresión» y «Hemorragias»). No se han realizado estudios formales de la combinación de ponatinib con anticoagulantes. **Prolongación del intervalo QT.** La capacidad de Iclusig de prolongar el intervalo QT se evaluó en 39 pacientes con leucemia; no se observó una prolongación clínicamente significativa de dicho intervalo (ver sección 5.1). Sin embargo, no se ha realizado un estudio minucioso del intervalo QT, por lo que no se puede descartar un efecto clínicamente importante en el QT. **Poblaciones especiales. Insuficiencia hepática.** Los pacientes con insuficiencia hepática podrán recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 5.2). **Insuficiencia renal.** Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min o nefropatía terminal (ver sección 4.2). **Lactosa.** Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, déficit de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas de ponatinib. **Inhibidores de la CYP3A.** Ponatinib se metaboliza por la acción de la CYP3A4. La administración concomitante de una sola dosis oral de 15 mg de Iclusig y ketoconazol (400 mg al día), un potente inhibidor de la CYP3A, aumentó de forma moderada la exposición sistémica a ponatinib; los valores de AUC_{0-∞} y C_{max} de ponatinib fueron un 78% y 47% mayores, respectivamente, que los observados cuando ponatinib se administró en monoterapia. Se requiere precaución, así como considerar la reducción de la dosis inicial de Iclusig a 30 mg, cuando se use simultáneamente con inhibidores potentes de la CYP3A, como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nefinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleanomicina, voriconazol y zumo de pomelo. Sustancias que pueden disminuir las concentraciones séricas de ponatinib. **Inductores de la enzima CYP3A.** La administración simultánea de una dosis única de 45 mg de Iclusig en presencia de rifampicina (600 mg diarios), un inductor potente de la CYP3A, a 19 voluntarios sanos, ocasionó una reducción del AUC_{0-∞} y de la C_{max} de ponatinib del 62% y el 42%, respectivamente, en comparación con la administración de ponatinib solo. Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e hipérico, con ponatinib. En su lugar, se deben buscar alternativas al inductor de la CYP3A4, salvo que el beneficio sea mayor que el posible riesgo de la exposición insuficiente a ponatinib. Sustancias cuyas concentraciones séricas pueden resultar alteradas por ponatinib. **Sustratos de transportadores.** *In vitro*, ponatinib es un inhibidor de la P-gp y BCRP. Por tanto, ponatinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de la P-gp (p. ej., digoxina, digabitrán, colchicina, pravastatina) o BCRP (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina) administrados conjuntamente y puede potenciar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica al administrar ponatinib con estos medicamentos. Población pediátrica. Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres.** Las mujeres en edad fértil tratadas con Iclusig no deben quedar embarazadas y los hombres tratados con Iclusig no deben engendrar hijos durante el tratamiento. Se debe usar un método de anticoncepción eficaz durante el tratamiento. Se desconoce si ponatinib afecta a la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo o adicional. **Embarazo.** No hay datos suficientes sobre el uso de Iclusig en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Iclusig solo se debe utilizar durante el embarazo si es claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, debe informarse a la paciente del posible riesgo para el feto. **Lactancia.** Se desconoce si Iclusig se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles no pueden excluir una posible excreción en la leche materna. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Iclusig. **Fertilidad.** No hay datos disponibles en humanos sobre los efectos de ponatinib en la fertilidad. El tratamiento con ponatinib en ratas ha mostrado efectos sobre la fertilidad de las hembras y ningún efecto sobre la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Iclusig sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han relacionado con Iclusig reacciones adversas como letargo, mareo y visión borrosa. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron en un ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con ITC, incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL. Todos los pacientes recibieron 45 mg de Iclusig una vez al día. Se permitieron ajustes de la dosis a 30 mg una vez al día o 15 mg una vez al día para resolver la toxicidad del tratamiento. Además, tras 2 años de seguimiento, de forma aproximada, a todos los pacientes que seguían tomando una dosis diaria de 45 mg se les recomendó someterse a una reducción de la dosis, incluso en ausencia de acontecimientos adversos, en respuesta a la continuada aparición de acontecimientos oclusivos vasculares en el ensayo clínico. En el momento de la notificación, todos los pacientes que estaban participando habían sido seguidos durante un mínimo de 64 meses. La mediana de la duración del tratamiento con Iclusig fue de 32,2 meses en los pacientes con LMC FC, 19,4 meses en los pacientes con LMC FA y 2,9 meses en los pacientes con LMC FB/LLA Ph+. La mediana de la intensidad de la dosis fue de 28 mg/día en pacientes con LMC FC, o el 63% de la dosis de 45 mg prevista; la intensidad media de la dosis fue mayor en estadios avanzados de la enfermedad (32 mg/día en los pacientes con LMC FA y de 44 mg/día en los pacientes con LMC FB/Ph+LLA). Las reacciones adversas graves más frecuentes > 2% (frecuencias asociadas al tratamiento) consistieron en neumonía (7,3%), pancreatitis (5,8%), dolor abdominal (4,7%), fibrilación auricular (4,5%), fiebre (4,5%), infarto de miocardio (4,0%), enfermedad arterial periférica oclusiva (3,8%), anemia (3,8%), angina de pecho (3,3%), disminución del recuento de plaquetas (3,1%), neutropenia febril (2,9%), hipertensión (2,9%), enfermedad de las arterias coronarias (2,7%), insuficiencia cardíaca congestiva (2,4%), accidente cerebrovascular (2,4%), sepsis (2,4%), celulitis (2,2%), lesión renal aguda (2,0%), infección urinaria (2,0%) y aumento de la lipasa (2,0%). Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) en el 10%, 7% y 9% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. Las reacciones oclusivas venosas graves (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 5% de los pacientes. Las reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas (frecuencias en % manifestado con el tratamiento) se produjeron en el 13%, 9% y 11% de los pacientes tratados con Iclusig respectivamente. En conjunto, se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales en el 25% de los pacientes tratados con Iclusig del estudio en fase 2, siendo graves esas reacciones en el 20% de los pacientes. Algunos pacientes experimentaron más de un tipo de acontecimiento. Se produjeron reacciones tromboembólicas venosas (frecuencias asociadas al tratamiento) en el 6,0% de los pacientes. La incidencia de episodios tromboembólicos es más alta en pacientes con LLA Ph+ o LMC FB, que en pacientes con LMC FA o LMC FC. Ninguno de los episodios oclusivos tuvo un desenlace fatal. Tras un seguimiento mínimo de 64 meses, las tasas de reacciones adversas que motivaron el abandono fueron del 20% en la LMC FC, 11% en la LMC FA, 15% en la LMC FB y 9% en LLA Ph+. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas notificadas en todos los pacientes con LMC y LLA Ph+ se presentan en la Tabla 4. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4. Reacciones adversas observadas en los pacientes con LMC y LLA Ph+ (frecuencia expresada en incidencia de reacciones notificadas durante el tratamiento).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	infección de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	neumonía, sepsis, foliculitis, celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	anemia, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos
	Frecuentes	pancitopenia, neutropenia febril, disminución del número de glóbulos blancos, disminución del recuento de leucocitos
Trastornos endocrinos	Frecuentes	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	disminución del apetito
	Frecuentes	deshidratación, retención de líquidos, hipocalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipertigliceridemia, hipopotasemia, disminución del peso, hiponatremia
	Poco frecuentes	síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea, mareo
	Frecuentes	accidente cerebrovascular, infarto cerebral, neuropatía periférica, letargo, migraña, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, accidente isquémico transitorio
	Poco frecuentes	estenosis de las arterias cerebrales, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible*
Trastornos oculares	Frecuentes	visión borrosa, sequedad ocular, edema periorbital, edema palpebral, conjuntivitis, alteración visual
	Poco frecuentes	trombosis de las venas retinianas, oclusión de las venas retinianas, oclusión de las arterias retinianas
Trastornos cardíacos	Frecuentes	insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, angina de pecho, derrame pericárdico, fibrilación auricular, disminución de la fracción de eyección, síndrome coronario agudo, flutter auricular
	Poco frecuentes	isquemia miocárdica, molestias cardíacas, miocardiopatía isquémica, arterioespasmo coronario, disfunción ventricular izquierda
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	hipertensión
	Frecuentes	arteriopatía oclusiva periférica, isquemia periférica, estenosis arterial periférica, claudicación intermitente, trombosis venosa profunda, rubefacción, sofocos
	Poco frecuentes	mala circulación periférica, infarto esplénico, embolia venosa, trombosis venosa, crisis hipertensiva, estenosis de la arteria renal
	No conocida	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	disnea, tos
	Frecuentes	embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis, disfonía, hipertensión pulmonar

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, aumento de la lipasa
	Frecuentes	pancreatitis, aumento de la amilasa en sangre, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, molestias abdominales, sequedad de boca, hemorragia gástrica
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa
	Frecuentes	aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gammaglutamiltransferasa
	Poco frecuentes	hepatotoxicidad, fallo hepático, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	exantema, sequedad de la piel, prurito
	Frecuentes	exantema pruriginoso, exantema exfoliativo, eritema, alopecia, exfoliación de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis, Petequias, equimosis, dolor cutáneo, dermatitis exfoliativa, hiperqueratosis, hiperpigmentación de la piel
	Raros	paniculitis (incluido el eritema nudoso)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	dolor óseo, artralgias, mialgias, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos musculares
	Frecuentes	dolor osteomuscular, dolor de cuello, dolor torácico osteo muscular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	cansancio, astenia, edema periférico, fiebre, dolor
	Frecuentes	escalofríos, enfermedad pseudogripal, dolor torácico no cardíaco, nódulo palpable, edema facial

*Notificaciones espontáneas tomadas de la experiencia postcomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Oclusión vascular (ver secciones 4.2 y 4.4). Se ha producido oclusión vascular grave en pacientes tratados con Iclusig, incluidos episodios cardiovasculares, episodios cerebrovasculares y vasculares periféricos y episodios trombóticos venosos. Estos episodios se produjeron en pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular, entre ellos pacientes de 50 años o más jóvenes. Los acontecimientos adversos de oclusión arterial fueron más frecuentes con la edad y en los pacientes con antecedentes de isquemia, hipertensión, diabetes o hiperlipidemia. **Mielosupresión.** La mielosupresión fue un acontecimiento notificado con frecuencia en todas las poblaciones de pacientes. La frecuencia de trombocitopenia, neutropenia y anemia de grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ que en los pacientes con LMC FC (ver la Tabla 5). Se notificó mielodrepanación en pacientes con valores analíticos basales normales y en pacientes con alteraciones analíticas preexistentes. La suspensión del tratamiento por mielosupresión fue infrecuente (trombocitopenia 4%, neutropenia y anemia < 1% cada una). **Reactivación del virus de la hepatitis B.** Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal (ver sección 4.4). **Reacciones adversas cutáneas graves.** Se han notificado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson) con algunos inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Se debe indicar a los pacientes que informen de forma inmediata sobre la aparición de reacciones cutáneas sospechosas, especialmente si están asociadas con la aparición de ampollas, descamación o si afectan a las mucosas, o de síntomas sistémicos.

Tabla 5. Incidencia de alteraciones analíticas clínicamente importantes de grado 3/4* en ≥ 2% de los pacientes de cualquier grupo de enfermedad del estudio en Fase 2 (N=449): seguimiento mínimo de 64 meses para todos los pacientes en el ensayo.

Prueba analítica	Todos los pacientes (N=449) (%)	LMC FC (N=270) (%)	LMC FA (N=85) (%)	LMC FB/LLA Ph+ (N=94) (%)
Hematología				
Trombocitopenia (disminución del recuento de plaquetas)	40	35	49	46
Neutropenia (disminución del RAN)	34	23	52	52
Leucopenia (disminución del recuento de leucocitos)	25	12	37	53
Anemia (disminución de la Hgb)	20	8	31	46
Linfopenia	17	10	25	28

Bioquímica				
Elevación de la lipasa	14	14	13	14
Disminución del fósforo	10	10	13	9
Aumento de la glucosa	7	8	13	1
Elevación de la ALT	6	4	8	7
Disminución del sodio	5	6	6	2
Elevación de la AST	4	3	5	3
Aumento de la amilasa	4	4	4	3
Disminución del potasio	2	<1	6	2
Aumento del potasio	2	2	1	3
Elevación de la fosfatasa alcalina	2	2	4	2
Bilirrubina	1	<1	2	1
Disminución del calcio	1	<1	2	1

ALT = alanina aminotransferasa, RAN = recuento absoluto de neutrófilos, AST = aspartato aminotransferasa, Hgb = hemoglobina. *Se notificaron utilizando los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del *National Cancer Institute*, versión 4.0.

Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobre dosis. Se han notificado en ensayos clínicos casos aislados de sobre dosis involuntaria con Iclusig. Dosis únicas de 165 mg y una dosis estimada de 540 mg en dos pacientes no produjeron reacciones adversas clínicamente importantes. Dosis múltiples de 90 mg/día durante 12 días en un paciente causaron neumonía, respuesta inflamatoria sistémica, fibrilación auricular y derrame pericárdico moderado y asintomático. El tratamiento se interrumpió, los acontecimientos se resolvieron e Iclusig se reinició en una dosis de 45 mg una vez al día. En caso de sobre dosis de Iclusig, se debe observar al paciente y administrar el tratamiento de soporte adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EA05. Ponatinib es un 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 con valores de IC_{50} de 0,4 y 2,0 nM, respectivamente. En análisis celulares, ponatinib fue capaz de superar la resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib mediada por mutaciones del dominio de quinasa de BCR-ABL. En estudios de mutagenia preclínicos se determinó que 40 nM era la concentración de ponatinib suficiente para inhibir en > 50% la viabilidad de las células que expresaban todos los mutantes de BCR-ABL examinados (incluido T315I) y suprimir la aparición de clones mutantes. En un análisis de mutagenia acelerado celular no se detectaron mutaciones en BCR-ABL que pudiesen conferir resistencia a 40 nM de ponatinib. Ponatinib redujo el tumor y prolongó la supervivencia en ratones con tumores que expresaban BCR-ABL natural o mutante T315I. En dosis de 30 mg o superiores, las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estacionario de ponatinib excedieron habitualmente de 21 ng/ml (40 nM). En dosis de 15 mg o superiores, 32 de 34 pacientes (94%) experimentaron una reducción ≥ 50% de la fosforilación de CRK-like (CRKL), un biomarcador de la inhibición de BCR ABL, en células monoclonales de sangre periférica. Ponatinib inhibe la actividad de otras quinasas clínicamente importantes con valores de IC_{50} inferiores a 20 nM y ha tenido actividad celular contra RET, FLT3 y KIT y miembros de las familias de quinasas GFGR, PDGFR y VEGFR. **Eficacia clínica y seguridad.** Se han evaluado la seguridad y la eficacia de Iclusig en pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa (ITC) en un ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo. Todos los pacientes recibieron 45 mg de Iclusig una vez al día, con la posibilidad de reducciones e interrupciones de la dosis, seguidas de reanudación e incremento de la dosis. Se asignó a los pacientes a una de seis cohortes en función de la fase de la enfermedad (LMC FC, LMC FA o LMC FB/LLA Ph+), la resistencia o intolerancia (R/I) a dasatinib o nilotinib y la presencia de la mutación T315I. El estudio está actualmente en curso. La resistencia en la LMC FC se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica completa (en 3 meses), una respuesta citogenética leve (en 6 meses) o una respuesta citogenética importante (en 12 meses) con dasatinib o nilotinib. También se consideró resistentes a los pacientes con LMC FC que presentaron desaparición de la respuesta o una mutación en el dominio de quinasa en ausencia de una respuesta citogenética completa o progresión a la LMC FA o LMC FB en cualquier momento con dasatinib o nilotinib. La resistencia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica importante (LMC FA en 3 meses; LMC FB/LLA Ph+ en 1 mes), desaparición de la respuesta hematológica importante (en cualquier momento) o aparición de una mutación en el dominio de quinasa en ausencia de una respuesta hematológica importante con dasatinib o nilotinib. La intolerancia se definió como la suspensión de dasatinib o nilotinib por toxicidades a pesar de un tratamiento óptimo en ausencia de una respuesta citogenética completa en los pacientes con LMC FC o una respuesta hematológica importante en los pacientes con LMC FA, LMC FB o LLA Ph+. El criterio de valoración principal de la eficacia en la LMC FC fue la respuesta citogenética importante (RCI), que combinaba las respuestas citogenéticas completas y parciales (RCC y RCP). Los criterios de valoración secundarios de la eficacia en la LMC FC fueron la respuesta hematológica completa (RHC) y la respuesta molecular importante (RMI). El criterio de valoración principal de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fue la respuesta hematológica importante (RHI), definida como una respuesta hematológica completa (RHC) o la ausencia de signos de leucemia (ASL). Los criterios de valoración secundarios de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fueron la RCI y la RMI. En todos los pacientes, otros criterios de valoración secundarios de la eficacia fueron los siguientes: RCI confirmada, tiempo hasta la respuesta, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Asimismo, se realizaron análisis post-hoc para evaluar la relación de los resultados a corto plazo de las respuestas citogenéticas (RCI) y molecular (RMI) con los resultados a largo plazo de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, el mantenimiento de la respuesta (RCI y RMI) después de la reducción de dosis y la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global según el estado de los acontecimientos oclusivos arteriales. Se incluyó en el ensayo a 449 pacientes, de los cuales 444 fueron aptos para análisis: 267 con LMC FC (cohortes R/I: n = 203, cohorte con T315I: n = 64), 83 con LMC FA (cohortes R/I: n = 65, cohorte con T315I: n = 18), 62 con LMC FB (cohortes R/I: n = 38, cohorte con T315I: n = 24) y 32 con LLA Ph+ (cohortes R/I: n = 10, cohorte con T315I: n = 22). Se consiguió previamente una RCI o una respuesta mejor (RCI, RMI o RMC) a dasatinib o nilotinib solo en el 26% de los pacientes con LMC FC y una RHI o una respuesta mejor (RHI, RCI, RMI o RMC) solo en el 21% y el 24% de los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+, respectivamente. Las características demográficas basales se describen en la Tabla 6.

Tabla 6. Datos demográficos y características de la enfermedad.

Características de los pacientes en el momento de la inclusión		Población total de seguridad N=449
Edad		
Mediana, años (intervalo)	59 (18 - 94)	
Sexo, n (%)		
Varones	238 (53%)	
Raza, n (%)		
Asiática	59 (13%)	
Negra/afroamericana	25 (6%)	
Blanca	352 (78%)	
Otra	13 (3%)	
Estado funcional del ECOG, n (%)		
ECOG = 0 o 1	414 (92%)	
Antecedentes de la enfermedad		
Mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (intervalo)	6,09 (0,33 - 28,47)	
Resistente al tratamiento previo con ITC ^a , n (%)	374 (88%)	
Tratamiento previo con ITC- número de pautas, n (%)		
1	32 (7%)	
2	155 (35%)	
≥3	262 (58%)	
Mutación de BCR-ABL detectada en el momento de la inclusión, n (%) ^b		
Ninguna	198 (44%)	
1	192 (43%)	
≥ 2	54 (12%)	

^a de 427 pacientes que notificaron tratamiento previo con dasatinib o nilotinib.

^b de los pacientes con una o más mutaciones en el dominio de quinasa BCR-ABL detectadas en el momento de la inclusión; se detectaron 37 mutaciones únicas.

El 55% de los pacientes presentaba una o más mutaciones en el dominio de quinasa de BCR-ABL en el momento de la inclusión; las más frecuentes eran las siguientes: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) y E359V (4%). En el 67% de los pacientes con LMC FC de la cohorte R/I no se detectaron mutaciones al principio del estudio. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7, la Tabla 8 y la Tabla 9.

Tabla 7. Eficacia de Iclusig en pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes.

	Total (n = 267)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N= 203)	Cohorte con T315I (N = 64)
Respuesta citogenética			
Importante (RCI) ^a % (IC del 95%)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (RCC) % (IC del 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Respuesta molecular importante ^b , % (IC del 95%)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)

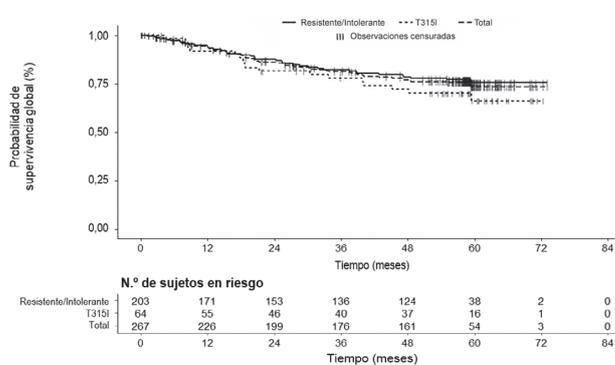
^a El criterio de valoración principal en las cohortes con LMC FC fue la RCI, que combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).

^b Medida en sangre periférica. Definida como un cociente ≤ 0,1% de transcritos de BCR-ABL/ABL en la Escala internacional (IS) (es decir, ≤ 0,1% de BCR-ABL^{IS}; los pacientes deben tener el transcrito b2a2/b3a2 (p210)), en sangre periférica medido mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT-PCR).

Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017

Los pacientes con LMC FC que recibieron previamente menos ITC obtuvieron mayores respuestas citogenéticas, hematológicas y moleculares. De los pacientes con LMC FC tratados anteriormente con uno, dos, tres o cuatro ITC, el 75% (12/16), el 68% (66/97), el 44% (63/142) y el 58% (71/12) lograron una RCI con Iclusig, respectivamente. De los pacientes con LMC FC mutación detectada en el momento de la inclusión, el 49% (66/136) consiguió una RCI. Por cada mutación de BCR-ABL detectada en más de un paciente con LMC FC en el momento de la inclusión, se logró una RCI después del tratamiento con Iclusig. En los pacientes con LMC FC que lograron una RCI, la mediana del tiempo hasta la RCI fue de 2,8 meses (intervalo: 1,6-11,3 meses) y en los pacientes que lograron una RMI, la mediana del tiempo hasta la RMI fue de 5,5 meses (intervalo: 1,8-55,5 meses). En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, no se habían alcanzado todavía las medianas de las duraciones de la RCI y la RMI. Basándose en las estimaciones de Kaplan Meier, se prevé que el 82% (IC del 95%: [74%-88%]) de los pacientes con LMC FC (mediana de la duración del tratamiento: 32,2 meses) que consiguieron una RCI mantendrán esta respuesta a los 48 meses y el 61% (IC del 95%: [51%-70%]) de los pacientes con LMC FC que lograron una RMI mantendrán esta respuesta a los 36 meses. La probabilidad de que todos los pacientes con LMC FC mantengan una RCI y RMI no cambia cuando el análisis se amplía a 5 años. Con un seguimiento mínimo de 64 meses, el 3,4% (9/267) de los pacientes con LMC FC experimentaron una transformación de su enfermedad a LMC FA o LMC FB. Para el total de los pacientes con LMC FC (n = 267), así como pacientes A en la cohorte R/I de LMC FC (n = 203) y pacientes B en la cohorte con T315I (n = 64), no se ha alcanzado todavía la supervivencia global media. Para el grupo total de paciente con LMC FC, se ha estimado la probabilidad de supervivencia de 2, 3, 4 y 5 años en un 86,0%, 81,2%, 76,9% y 73,3% respectivamente, tal y como se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia global en la población con LMC FC (población tratada).



Los pacientes con LMC-FC que consiguieron una respuesta RCgM o RMM dentro del primer año de tratamiento tuvieron una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global estadísticamente significativa en relación con los pacientes que no alcanzaron el objetivo del tratamiento. Una RCgM en el punto de referencia de los 3 meses se correlacionó sólidamente y de forma estadísticamente significativa con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global (p<0,0001 y p=0,0006, respectivamente). Se consiguió una significación estadística en la correlación de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con una RCgM en el punto de referencia de los 12 meses (p<0,0001 y p=0,0012, respectivamente).

Tabla 8. Eficacia de Iclusig en pacientes con LMC en fase avanzada resistentes o intolerantes.

	LMC en fase acelerada			LMC en fase blástica		
	Total (N=83)	Resistentes o intolerantes		Total (N=62)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N=65)	Cohorte con T315I (N=18)		Cohorte R/I (N=38)	Cohorte con T315I (N=24)
Tasa de respuestas hematológicas						
Importante ^a (RHI) % (IC del 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Completa ^b (RHC) % (IC del 95%)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Respuesta citogenética importante ^c % (IC del 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

^a El criterio de valoración principal en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia.

^b RHI: leucocitos ≤ LSN del centro, RAN ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000 mm³, ausencia de blastocitos o promielocitos en sangre periférica, ≤ 5% de blastocitos en médula ósea, < 5% de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, < 5% de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepatomegalia ni esplenomegalia).

^c La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).

Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017

Tabla 9. Eficacia de Iclusig en pacientes con LLA Ph+ resistentes o intolerantes.

	Total (N=32)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N=10)	Cohorte con T315I (N=22)
Tasa de respuestas hematológicas			
Importante ^a (RHI) % (IC del 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa ^b (RHC) % (IC del 95%)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Respuesta citogenética importante ^c % (IC del 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

^a El criterio de valoración principal en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia.

^b RHI: leucocitos ≤ LSN del centro, RAN ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000 mm³, ausencia de blastocitos o pro- mielocitos en sangre periférica, ≤ 5% de blastocitos en médula ósea, < 5% de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, < 5% de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepa- tomegalia ni esplenomegalia).

^c La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).

Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.

En los pacientes con LMC FA, con LMC FB y con LLA Ph+ que co siguieron una RHI, la mediana del tiempo hasta la RHI fue de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,8 meses), de 1,0 meses (intervalo: 0,4 a 3,7 meses) y de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,5 meses), respectivamente. En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, la mediana de la duración de la RHI en los pacientes con LMC FA (mediana de la duración del tratamiento: 19,4 meses), con LMC FB (mediana de la duración del tratamiento: 2,9 meses) y con LLA Ph+ (mediana de la duración del tratamiento: 2,7 meses) fue de 12,9 meses (intervalo: 1,2 a 68,4 meses), de 6,0 meses (intervalo: 1,8 a 59,6 meses) y de 3,2 meses (intervalo: 1,8 a 12,8 meses), respectivamente. En todos los pacientes del estudio en fase 2, la relación entre intensidad y seguridad de la dosis indicó que se producen incrementos significativos de los acontecimientos adversos de grado ≥ 3 (insuficiencia cardíaca, trombosis arterial, hipertensión, trombocitopenia, pancreatitis, neutropenia, exantema, elevación de la ALT, elevación de la AST, aumento de la lipasa, mielosupresión, artralgia) en el intervalo posológico de 15-45 mg una vez al día. El análisis de la relación entre intensidad y seguridad de la dosis en el estudio en fase 2 determinó que, después

de ajustar las covariables, la intensidad total de la dosis está muy asociada a un mayor riesgo de oclusión vascular, con una probabilidad relativa de aproximadamente 1,6 por cada aumento de 15 mg. Además, los resultados de los análisis de la regresión logística de los datos de los pacientes del estudio en fase 1 sugieren una relación entre la exposición sistémica (AUC) y la aparición de acontecimientos trombóticos arteriales. Por consiguiente, cabe esperar que una reducción de la dosis disminuya el riesgo de acontecimientos oclusivos vasculares; sin embargo, el análisis sugirió que puede existir un efecto «residual» de las dosis más elevadas tan importante que puede que trascurren varios meses antes de que una reducción de la dosis se manifieste en una disminución del riesgo. Otras covariables que muestran una asociación estadísticamente significativa con la aparición de acontecimientos oclusivos vasculares en este análisis son los antecedentes de isquemia y la edad. **Reducción de la dosis en pacientes con LMC FC.** En el estudio en fase 2 se recomendaron reducciones de la dosis después de los acontecimientos adversos; además, en octubre de 2013, se añadieron nuevas recomendaciones para la reducción futura de la dosis en todos los pacientes con LMC FC con ausencia de acontecimientos adversos en este estudio con el objetivo de reducir el riesgo de sufrir acontecimientos oclusivos vasculares. Con un seguimiento mínimo de 48 meses, y aproximadamente 2 años después de la recomendación de la potencial reducción de la dosis, había 110 pacientes LMC FC participando. Se notificó que la mayor parte de los pacientes del ensayo (82/110 pacientes; 75%) estaban recibiendo 15 mg en la última dosis, mientras que 24/110 pacientes (22%) estaban recibiendo 30 mg, y 4/110 (4%) estaban recibiendo 45 mg. En el momento del inicio de cierre del estudio (seguimiento mínimo de 64 meses y más de 3 años después de la recomendación de potencial reducción de la dosis), había 99 pacientes LMC FC participando, 77 (78%) de los cuales recibieron 15 mg como su última dosis del estudio. **Seguridad.** En el estudio en fase 2, 86 pacientes con LMC FC lograron MCoYr con una dosis de 45 mg y 45 pacientes con LMC FC lograron MCoYr después de una reducción de la dosis a 30 mg, en la mayoría de los casos por acontecimientos adversos. Cuarenta y cuatro de estos 131 pacientes presentaron acontecimientos oclusivos vasculares. La mayoría de los acontecimientos se produjeron con la dosis con la que el paciente logró la MCoYr; se produjeron menos acontecimientos tras la reducción de la dosis.

Tabla 10. Primeros acontecimientos adversos oclusivos vasculares en pacientes con LMC FC que lograron la MCoYr con 45 o 30 mg (datos obtenidos el 7 de abril de 2014).

	Dosis más reciente al inicio del primer acontecimiento oclusivo vascular		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCoYr lograda con 45 mg (N=86)	19	6	0
MCoYr lograda con 30 mg (N=45)	1	13	5

El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 351, 611 y 605 de forma respectiva. Cuando se ajustó a la exposición, la incidencia de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales fue mayor en los dos primeros años de seguimiento y declinó según la intensidad decreciente de la dosis diaria (tras la recomendación para la reducción de las dosis). Factores diferentes a la dosis podrían contribuir también a este riesgo de oclusión arterial. **Eficacia.** Están disponibles los datos del estudio en fase 2 sobre el mantenimiento de la respuesta (MCoYr y MMR) en todos los pacientes con LMC FC a los que se aplicó una reducción de la dosis por cualquier motivo. La Tabla 11 muestra los datos de los pacientes que lograron la MCoYr y la MMR con 45 mg; también están disponibles unos datos similares de los pacientes que lograron la MCoYr y la MMR con 30 mg. La mayoría de los pacientes que experimentaron una reducción de la dosis mantuvieron la respuesta (MCoYr y MMR) a lo largo del seguimiento actualmente disponible. Tras realizar una evaluación individual de beneficio-riesgo, a cierto número de pacientes no se le aplicó ninguna reducción de la dosis.

Tabla 11. Mantenimiento de la respuesta en pacientes con LMC FC que lograron la MCoYr o la MMR con una dosis de 45 mg (datos obtenidos el 6 de febrero de 2017).

	MCoYr obtenida con 45 mg (N=86)		MMR obtenida con 45 mg (N=63)	
	Número de pacientes	MCoYr mantenida	Número de pacientes	MMR mantenida
Sin reducción de la dosis	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Reducción de la dosis solo a 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
reducción durante ≥ 3 meses a 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 6 meses a 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 12 meses a 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 18 meses a 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
reducción durante ≥ 24 meses a 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
reducción durante ≥ 36 meses a 30 mg	1	1 (100%)	-	-
Cualquier reducción de dosis a 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
reducción durante ≥ 3 meses a 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
reducción durante ≥ 6 meses a 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
reducción durante ≥ 12 meses a 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
reducción durante ≥ 18 meses a 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
reducción durante ≥ 24 meses a 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
reducción durante ≥ 36 meses a 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

La actividad antileucémica de Iclusig se evaluó también en un estudio en fase 1 de incremento escalonado de la dosis con 65 pacientes con LMC y LLA Ph+; este estudio se ha completado. De 43 pacientes con LMC FC, 31 consiguieron una RCI tras una mediana de seguimiento de 55,5 meses (intervalo: 1,7 a 91,4 meses). En el momento de la notificación, 25 pacientes con LMC FC presentaban una RCI (no se había alcanzado la mediana de la duración de la RCI). **Electrofisiología cardíaca.** Se investigó una posible prolongación del QT con Iclusig en 39 pacientes con leucemia que recibieron 30 mg, 45 mg o 60 mg de este medicamento una vez al día. Se obtuvieron ECG seriados por triplicado en el momento basal y en estado estacionario para determinar el efecto de ponatinib en los intervalos QT. No se detectaron variaciones clínicamente importantes del intervalo QTc medio (es decir, > 20 ms) con respecto al momento basal en el estudio. Además, los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos no indicaron una relación exposición-efecto, con una variación media estimada del QTc de -6,4 ms (intervalo de confianza superior -0,9 ms) en la C_{max} en el grupo de 60 mg. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Iclusig en niños ≤ 1 año en la LMC y la LLA Ph+. Asimismo, la Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Iclusig en pacientes de 1 a menos de 18 años en la LMC y la LLA Ph+ (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** Se observan concentraciones máximas de ponatinib aproximadamente 4 horas después de la administración oral. Dentro del intervalo de dosis clínicamente relevantes evaluadas en pacientes (15 mg a 60 mg), ponatinib produjo incrementos proporcionales a la dosis de la C_{max} y el AUC. Las medias geométricas (CV%) de la C_{max} y el AUC₀₋₁₂ de las exposiciones conseguidas con ponatinib 45 mg/día en estado

estacionario fueron de 77 ng/ml (50%) y 1296 ng·h/ml (48%), respectivamente. Después de una comida rica en grasa o pobre en grasa, las exposiciones plasmáticas a ponatinib (C_{max} y AUC) no difirieron de las observadas en ayunas. Iclusig puede administrarse con o sin alimentos. La administración concomitante de Iclusig con un inhibidor potente de la secreción de ácido gástrico dio como resultado una reducción leve de la C_{max} de ponatinib, sin reducción del AUC₀₋₁₂. **Distribución.** Ponatinib se une estrechamente (> 99%) a proteínas plasmáticas *in vitro*. El cociente sangre/plasma de ponatinib es de 0,96. Ponatinib no se ve desplazado por la administración concomitante de ibuprofeno, nifedipino, propranolol, ácido salicílico o warfarina. En dosis diarias de 45 mg, la media geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 110 l (94%), lo que indica que ponatinib se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. Estudios *in vitro* han señalado que ponatinib no es un sustrato ni un sustrato débil de la P-gp y la proteína de resistencia del cáncer de mama BCRP. Ponatinib no es sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 u OATP1B3, ni del transportador de cationes orgánicos OCT1. **Biotransformación.** Ponatinib se metaboliza a ácido carboxílico inactivo por la acción de esterasas o amidasas y a un metabolito N-desmetilo por la acción de la CYP3A4 que es 4 veces menos activo que ponatinib. El ácido carboxílico y el metabolito N-desmetilo constituyen el 58% y el 2% de las concentraciones circulantes de ponatinib, respectivamente. En concentraciones séricas terapéuticas, ponatinib no inhibió los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos OATP1B1 u OATP1B3, los transportadores de cationes orgánicos OCT1, OCT2, los transportadores de aniones orgánicos OAT1 u OAT3, ni la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) *in vitro*. Por tanto, son improbables las interacciones farmacológicas clínicas como consecuencia de la inhibición, mediada por ponatinib, de los sustratos de estos transportadores. Las investigaciones *in vitro* indican que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas debido a una inhibición, mediada por ponatinib, sobre el metabolismo de los sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A o CYP2D6. Un estudio con hepatocitos humanos *in vitro* indicó que es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas como consecuencia de una inducción, mediada por ponatinib, sobre el metabolismo de los sustratos de CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A. **Eliminación.** Tras dosis únicas y múltiples de 45 mg de Iclusig, la semivida de eliminación terminal de ponatinib fue de 22 horas, y se suelen alcanzar condiciones en estado estacionario en el plazo de una semana con la administración continua. Con la administración una vez al día, las exposiciones plasmáticas de ponatinib aumentan 1,5 veces aproximadamente entre la primera dosis y las condiciones en estado estacionario. Aunque las exposiciones plasmáticas de ponatinib alcanzaron niveles de estado estacionario con la administración continua, un análisis farmacocinético de la población predice un aumento limitado en el aclaramiento oral aparente durante las dos primeras semanas de administración continua, lo que no se considera clínicamente relevante. Ponatinib se elimina principalmente a través de las heces. Tras una sola dosis oral de ponatinib marcado con [¹⁴C], alrededor del 87% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y alrededor del 5% en la orina. Ponatinib sin modificar representó el 24% y < 1% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente; el resto de la dosis correspondió a los metabolitos. **Insuficiencia renal.** No se ha estudiado el uso de Iclusig en pacientes con insuficiencia renal. Aunque la excreción renal no es una vía principal de eliminación de ponatinib, no se ha determinado la posibilidad de que una insuficiencia renal moderada o grave afecte a la eliminación hepática (ver sección 4.2). **Insuficiencia hepática.** Se administró una dosis única de 30 mg de ponatinib a pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, así como a voluntarios sanos con función hepática normal. La C_{max} de ponatinib fue comparable entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los voluntarios sanos con función hepática normal. En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la C_{max} y el AUC₀₋₁₂ de ponatinib fueron más bajos y la vida media de eliminación plasmática de ponatinib fue mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, pero no clínicamente significativamente diferente en voluntarios sanos con función hepática normal. Los datos *in vitro* no mostraron diferencias en la unión a proteína plasmática en muestras de plasma de sujetos sanos y de sujetos con insuficiencia hepática (leve, moderada y grave). No se observaron diferencias significativas en el perfil farmacocinético de ponatinib entre los voluntarios sanos con función hepática normal y los pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática. No es necesaria una reducción de la dosis inicial de Iclusig en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4). Se recomienda tener precaución al administrar Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.4). Iclusig no se ha estudiado a dosis superiores de 30 mg en pacientes con insuficiencia hepática (Childs-Pugh Clases A, B y C). **Factores intrínsecos que influyen en la farmacocinética de ponatinib.** No se han realizado estudios específicos para evaluar los efectos que pueden tener el sexo, la edad, el grupo étnico y el peso corporal sobre la farmacocinética de ponatinib. Un análisis de farmacocinética poblacional integrada realizado con ponatinib indica que la edad puede ser un factor predictivo de variabilidad del aclaramiento oral aparente (CL/F). El sexo, la etnia y el peso corporal no eran predictivos para explicar la variabilidad farmacocinética intersujeto de ponatinib. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Iclusig se ha evaluado en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción, fototoxicidad y potencial carcinogénico. Ponatinib no mostró propiedades genotóxicas cuando se evaluó en los sistemas *in vitro* e *in vivo* habituales. Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las que se describen a continuación. Se observó agotamiento de los órganos linfáticos en estudios de toxicidad a dosis repetidas con ratas y macacos cangrejeros. Se comprobó que los efectos eran reversibles después de retirar el tratamiento. Se observaron alteraciones hiperplásicas o hipoplásicas de los condrocitos en la fisis en estudios de toxicidad a dosis repetidas con ratas. En ratas se detectaron alteraciones inflamatorias acompañadas de aumentos de los neutrófilos, los monocitos, los eosinófilos y las concentraciones de fibrinógeno en el prepucio y el clítoris tras la administración crónica. Se apreciaron alteraciones cutáneas en forma de costras, hiperqueratosis o eritema en estudios de toxicidad con macacos cangrejeros. Se observó piel seca y escamosa en estudios de toxicidad con ratas. En un estudio con ratas se detectaron edema corneal difuso con infiltración de células neutrofilas y anomalías hiperplásicas en el epitelio lenticular, indicativas de una reacción fototóxica leve, en animales tratados con 5 y 10 mg/kg de ponatinib. En macacos cangrejeros se detectaron soplos sistólicos sin correlación macroscópica o microscópica en algunos animales tratados con 5 y 45 mg/kg en el estudio de toxicidad de dosis única y con 1, 2, 5 y 5 mg/kg en el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 4 semanas. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En macacos cangrejeros se observó atrofia folicular de la glándula tiroidea, acompañada casi siempre de una disminución de las concentraciones de T3 y una tendencia a un aumento de las concentraciones de TSH, en el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 4 semanas. Se detectaron hallazgos microscópicos en los ovarios (aumento de la atresia folicular) y los testículos (mínima degeneración de las células germinativas) relacionados con ponatinib en animales tratados con 5 mg/kg en estudios de toxicidad a dosis repetidas en macacos cangrejeros. Ponatinib en dosis de 3, 10 y 30 mg/kg produjo aumentos de la diuresis y la excreción de electrolitos y disminuyó el vaciamiento gástrico en estudios de farmacología de seguridad con ratas. En ratas se observó toxicidad embriofetal en forma de pérdida postimplantación, disminución del peso corporal fetal y múltiples alteraciones óseas y de partes blandas en dosis tóxicas maternas. También se observaron múltiples alteraciones óseas y de partes blandas fetales con dosis no tóxicas maternas. En un estudio de fertilidad realizado con ratas hembra y ratas macho, los parámetros de fertilidad de las hembras se redujeron a niveles de dosis correspondientes a la exposición clínica en humanos. Se notificó evidencia de pérdida embrionaria preimplantación y postimplantación en ratas hembras, por lo que ponatinib podría afectar a la fertilidad femenina. No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos sobre la fertilidad humana. En crías de rata, se observó mortalidad asociada a efectos inflamatorios en animales tratados con una dosis de 3 mg/kg/día, así como reducciones del aumento del peso corporal con dosis de 0,75, 1,5 y 3 mg/kg/día durante las fases de tratamiento del periodo previo e inmediatamente posterior al destete. Ponatinib no afectó de manera adversa a los parámetros importantes del desarrollo en el estudio de toxicidad en crías. En un estudio de carcinogenicidad a dos años realizado con ratas hembra y ratas macho, la administración oral de 0,05, 0,1 y 0,2 mg/kg/día a machos y de 0,2 y 0,4 mg/kg/día a hembras de ponatinib no produjo ningún efecto tumorigénico. La dosis de 0,8 mg/kg/día en hembras produjo un nivel de exposición plasmática por lo general inferior o equivalente a la exposición humana en un rango de dosis de 15 mg a 45 mg diarios. Con esa dosis se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de carcinoma de células escamosas del clítoris. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo en humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Lactosa monohidrato. Celulosa microcristalina. Glicolato sódico de almidón. Sílice coloidal anhidra. Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Talco. Macrogol 4000. Alcohol polivinílico. Dióxido de titanio (E171). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 4 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar el medicamento en el envase original para protegerlo de la luz. El frasco contiene un recipiente sellado que contiene un desecante de tamiz molecular. Conservar el recipiente dentro del frasco. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) con tapón de rosca, que contienen 30, 60 o 180 comprimidos recubiertos con película y un recipiente de plástico con un desecante de tamiz molecular. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca, que contienen 30 o 90 comprimidos recubiertos con película y un recipiente de plástico con un desecante de tamiz molecular. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Eliminación. Ninguna especial para su eliminación. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Incyte Biosciences Distribution B.V. Paasheuvelweg 25. 1105 BP Amsterdam. Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Iclusig 15 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/13/839/001 - EU/1/13/839/002 - EU/1/13/839/005. Iclusig 30 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/13/839/006. Iclusig 45 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/13/839/003 - EU/1/13/839/004. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 1 de julio de 2013. Fecha de la última renovación: 8 de febrero de 2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 12/2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso Hospitalario. **12. PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Iclusig 15mg (C.N. 712361) 30mg (C.N. 712360) y 45mg (C.N. 699529), 30 comprimidos recubiertos con película. PRECIO INDUSTRIAL NOTIFICADO: 5.369 €. EU/1/13/839/001