

# Ponatinib y bosutinib: nuevos inhibidores de tirosinkinasa (ITK)

**Ponatinib and bosutinib:  
new tyrosine kinasa inhibitors.**

**Bendek Del Prete, G.**

*Sección Hematología Adulto, Hospital Italiano de Buenos Aires*

georgina.bendek@hospitalitaliano.org.ar

*fecha de recepción: 4/12/2015  
fecha de aprobación: 14/12/2015*



**NUEVAS  
DROGAS**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 19 n° 3: 255-258  
Septiembre - Diciembre 2015

**Palabras clave:** Leucemia mieloide crónica,  
Bosutinib,  
Mutación T315I,  
Ponatinib.

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia,  
Bosutinib,  
T315I mutation,  
Ponatinib.

## **Resumen**

El tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) debe ser considerado uno de los éxitos médicos de los últimos 30 años. La progresión a una fase acelerada o crisis blástica o la resistencia a la primera línea de tratamiento reducen la supervivencia de estos pacientes. La selección de la segunda línea de tratamiento depende del ITK que haya recibido previamente, de las comorbilidades y de la presencia o no de mutaciones de BCR-ABL1. Bosutinib, ITK de segunda generación, está aprobado para el tratamiento de LMC en cualquiera de las tres fases, con intolerancia o resistencia a un ITK previo. La mutación T315I es la que confiere la mayor resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib, y está asociada a progresión de la enfermedad y pronóstico pobre. Ponatinib es un potente ITK oral, activo contra el BCR-ABL1 mutado y no mutado, incluyendo la mutación T315I.

## **Abstract**

The treatment of chronic myeloid leukemia (CML) must be considered as one of the great medical successes of the last 30 years. Progression to accelerated phase or blast crisis or resistance to first-line treatment reduced the survival of these patients. The selection of the second line of treatment depends on which TKI the patient has previously received, comorbidities and the presence or absence of BCR-ABL1 mutations. Bosutinib, a second generation TKI, is approved for patients with CML in any of its phases, with intolerance or resistance to previous treatment with another TKI. It's the T315I mutation that confers increased resistance to imatinib, nilotinib and dasatinib, and is associated with disease progression and poor prognosis. Ponatinib is a potent, orally active TKI against mutated and non-mutated BCR-ABL1, including the T315I mutation.

## Introducción

La LMC representa el 15% de todas las leucemias. La mediana de edad al diagnóstico es de 67 años, aunque puede aparecer en cualquier grupo etario<sup>(1)</sup>. Está caracterizada por la presencia del cromosoma Philadelphia que resulta de la traslocación recíproca entre el cromosoma 9 y 22 que determina la fusión del gen BCR (Breakpoint Cluster Region) localizado en 22q11 con el gen ABL1 (Abelson Murine Leukemia) localizado en 9q34 produciendo el gen de fusión BCR-ABL1 cuyo producto proteico (p210) tiene actividad desreguladora de tirosinkinasa. Esto resulta en tres cambios funcionales críticos: 1) la proteína abl1 se convierte en una enzima constitutivamente activa con actividad de tirosin kinasa; 2) la actividad de unión de proteínas de ADN del ABL1 está atenuada; 3) la unión del abl1 a los microfilamentos de actina del microesqueleto aumenta. Estos tres efectos producen aumento de la proliferación, disminución de la diferenciación y bloqueo de la apoptosis<sup>(2)</sup>.

El tratamiento de la LMC debe ser considerado uno de los éxitos médicos de los últimos 30 años. El desarrollo de pequeñas moléculas inhibidoras de tirosinkinasa bcr-abl1 ha mejorado significativamente la sobrevida de pacientes con LMC, logrando una sobrevida similar a la población general con un adecuado manejo terapéutico<sup>(3)</sup>.

Los ITK actualmente disponibles para primera línea de tratamiento son imatinib, dasatinib y nilotinib. Si bien los ITK de segunda generación han demostrado producir respuestas moleculares más profundas y más rápidas, no se demostró ventaja en la sobrevida para ninguno de los tres<sup>(3)</sup>.

La progresión a una fase acelerada o crisis blástica o la resistencia a la primera línea de tratamiento reducen la sobrevida de estos pacientes. La selección de la segunda línea de tratamiento depende del ITK que haya recibido previamente, de las comorbilidades y de la presencia o no de mutaciones de BCR-ABL1<sup>(4)</sup>. Dentro de las mutaciones del dominio abl1 kinasa, la mutación T315I es la que confiere la mayor resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib, y está asociada a progresión de la enfermedad y pronóstico pobre. Está presente en el 20% de los pacientes con LMC resistente a ITK<sup>(5,6)</sup>.

Ponatinib es un potente ITK oral, activo contra el BCR-ABL1 mutado y no mutado, incluyendo la mutación en posición 315 de la treonina por isoleucina

(mutación T315I)<sup>(7)</sup>. La droga fue aprobada por la FDA (Food and Drugs Administration) en diciembre 2012, aún no está disponible en nuestro país.

Otro ITK de segunda generación, aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration) en septiembre 2012, es el bosutinib, que es una quinasa dual ABL1/SRC que demostró tener efecto contra muchas mutaciones del dominio bcr-abl1 resistente a imatinib, dasatinib y nilotinib, excepto la mutación T315I<sup>(8)</sup>.

## Desarrollo

Ponatinib es un ITK oral con blancos múltiples activo contra todas las mutaciones del dominio bcr-abl1. Es un producto que fue creado por una sofisticada modificación de una base de purina, basándose en una pequeña molécula de ITK. La característica estructural clave es una unión triple de carbono que se extiende de la base de la purina. Contiene una vinculación de triple enlace que evita el obstáculo estérico causado por la isoleucina reducida en posición 315 en la mutación T315I<sup>(9)</sup>. La subestructura que sigue al triple enlace es muy similar al imatinib<sup>(10)</sup>.

Un estudio fase II (PACE) evaluó la seguridad y eficacia del ponatinib a 45 mg por día en 449 pacientes con LMC con intolerancia o resistencia a dasatinib o nilotinib o que presentaban la mutación T315I. El objetivo del estudio era alcanzar la respuesta citogenética mayor dentro de los 12 meses de iniciado el tratamiento. La respuesta en los pacientes con mutación T315I en fase crónica fueron mayores que en aquellos con intolerancia y/o resistencia a otros ITK: Respuesta citogenética mayor 70%, respuesta citogenética completa 66% y respuesta molecular mayor de 56%. Se pudo demostrar que los factores predictores de respuesta eran menor edad, menor exposición a otros ITK previos y menor tiempo desde el diagnóstico. Las probabilidades de permanecer en remisión citogenética mayor por 2 años, la sobrevida libre de progresión y sobrevida global fueron de 87%, 67% y 86 % respectivamente. En fase acelerada y crisis blástica la sobrevida global a 2 años fue de 72% y 18% respectivamente<sup>(7)</sup>.

Los efectos adversos no hematológicos más comunes fueron eritema cutáneo (34%), sequedad de piel (32%) y dolor abdominal (22%). Los hematológicos más comunes grado 3 y 4 fueron trombocitopenia (37%), neutropenia (19%) y anemia (13%).

También se asoció a retención de fluidos como edemas periféricos, ascitis, derrame pleural y pericárdico que se manejaron con interrupción, reducción de dosis o discontinuación de la droga.

Se reportaron casos de pancreatitis, hepatotoxicidad y falla hepática aguda por lo que se debe controlar la lipasa sérica y las enzimas hepáticas cada 2 semanas en los 2 primeros meses.

Se reportó un 9% de eventos tromboticos arteriales serios (eventos cardiovasculares 5,1%, cerebrovasculares 2.4%, vasculares periféricos en el 2%) que provocó un comunicado de seguridad de la FDA en Octubre 2013. Estos eventos fueron observados tanto en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares como aquellos que no los tenían<sup>(11)</sup>. Los factores de riesgo cardiovasculares deben ser identificados y controlados antes de comenzar con ponatinib; además se debe monitorizar la presencia de oclusión vascular y tromboembolismo de pulmón. La droga debe ser interrumpida en caso de oclusión vascular y/o empeoramiento de insuficiencia cardiaca.

La dosis inicial recomendada es 45 mg por día vía oral. Los eventos adversos están directamente relacionados con la dosis, por lo que en caso de ser necesario la debe modificar. En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular se recomienda comenzar con 30 mg por día, dosis que demostró ser segura y efectiva en estos pacientes<sup>(12)</sup>.

Bosutinib se probó en primera línea en el estudio BELA, de fase III que comparó la eficacia de bosutinib a 500 mg por día vía oral contra imatinib 400 mg por día. Se incluyeron 502 pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticada. Se pudo observar a los 24 meses que bosutinib se asociaba a mejores respuestas moleculares mayores que imatinib (47% vs 41%,  $p < 0.001$ ), menores tasas de transformación (2% vs 4%) y menor tiempo en lograr remisión citogenética completa y remisión molecular mayor. El nivel de respuesta citogenética completa a los doce meses fue de 70% para bosutinib y de 68% para imatinib ( $p=0.601$ ), razón por la cual bosutinib no está actualmente recomendado en primera línea de tratamiento<sup>(13)</sup>.

Para segunda línea de tratamiento se realizaron estudios fase I y II, multicéntricos de una sola rama. Se enrolaron 570 pacientes con LMC en fase crónica que hubiesen recibido imatinib con resistencia o intolerancia al mismo. Después de un seguimiento de 48 meses, 86% consiguió remisión hematológi-

ca, 59% remisión citogenética mayor y 49% respuesta citogenética completa. La sobrevida global a dos años alcanzó el 91%. Este estudio demostró la eficacia duradera y tolerabilidad en pacientes que recibían bosutinib. Basada en este estudio la FDA aprobó bosutinib 500 mg por día para el tratamiento de LMC en cualquiera de las tres fases con intolerancia o resistencia a un ITK previo<sup>(14)</sup>.

Bosutinib tiene un perfil de toxicidad favorable. Los eventos no hematológicos grado 1 y 2 más frecuentes fueron diarrea, náuseas, vómitos y eritema cutáneo. Diarrea y eritema cutáneo grado 3 y 4 fueron reportados en 9% y 10 % respectivamente.

En cuanto a los efectos adversos hematológicos grado 3 y 4 fueron trombocitopenia (25%), neutropenia (18%) y anemia (14%).

Se relacionó con prolongación de intervalo Qt y baja incidencia de derrame pleural, calambres, dolor musculoesquelético y toxicidad cardíaca que pueden ser vistos en otros ITK<sup>(14)</sup>.

## Discusión

Imatinib, dasatinib y nilotinib, los tres ITK actualmente disponibles en nuestro país, han demostrado ser inefectivos contra la mutación T315I. Ponatinib demostró tener actividad contra un gran espectro de mutaciones en las cuales fallaron otros ITK, contra la T315I y en aquellos pacientes refractarios a múltiples ITK que no presentan mutaciones. Está asociado a altas tasas de respuesta citogenética y molecular.

Las guías (NCCN y la European Leukemia Net) recomiendan considerar ponatinib para pacientes con mutación T315I y para aquellos cuya enfermedad no ha respondido a 2 o más ITK en cualquiera de las tres fases de la enfermedad. La aprobación de la FDA tiene advertencia (black box warning) en cuanto a oclusión arterial, falla cardíaca y hepatotoxicidad.

Bosutinib no está disponible en nuestro país, pero es una opción para segunda línea de tratamiento para pacientes con intolerancia y/o resistencia a una terapia previa con ITK.

## Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no poseer conflictos de interés

**Bibliografía**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29.
2. Faderl S, Talpaz M, Estrovz Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 164-172.
3. Yilmaz M, Abazza Y, Jabbour E. Selecting Frontline Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *Current Hemal Malig Rep.* 2015; 10 (2): 145 a 157.
4. Deinnenger MW. Diagnosing and managing advanced Chronic Leukemia. *American society Clinical Oncology Educational Book.* 2015; 35: 381-385.
5. Nicolini FE, Hayette s, Corm S, et al. Clinical Outcome of 27 imatinib mesylate resistant chronic myeloid leukemia patients harboring a T315I BCRABL mutation. *Haematologica.* 2007; 92: 1238-1241.
6. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al. Characteristics and outcome of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood.* 2008; 112: 53-55.
7. Cortes, J. et al. A Phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia Chromosome Positive Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2013; 369 (19): 1783-96.
8. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res* 2006; 66: 11314-11322.
9. Cortes J., et al. Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome positive Leukemias. *New England Journal of Medicine,* 2012. 367 (22): 2075-88.
10. Goldman J. et al. Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2012; 367: 2148- 2149
11. FDA Drug Safety Communication: FDA asks manufacturer of the leukemia drug ponatinib to suspend marketing and sales. 2013.
12. Hochhaus A, et al. Clinical impact of dose modification and dose intensity on response to ponatinib (PON) in patients (pts) with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7084)
13. Brummendorf TH, Cortes J, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed Chronic phase chronic myeloid leukemia: results from 24 months follow up of the BELA trial. *Br J Haematol.* 2015; 168: 69-81
14. Gambacorti-Passerini C, et al. Bosutinib as third line therapy in patients with Chronic phase chronic myeloid leukemia following failure with imatinib plus dasatinib and/or nilotinib: 48 month update of a phase ½ study. *Blood* 2014; 124. Abstract 4559.