Sociedad Argentina
de Hematología

25 CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA

Bosutinib:
experiencia clínica y en vida real

Bosutinib: experiencia clínica y en vida real

Dr. Fermín Sánchez-Guijo
Jefe de Sección, Servicio de Hematología IBSAL,
Hospital Universitario de Salamanca.
Profesor Titular, Departamento de
Medicina Universitaria de Salamanca.

Hay un 20-25% de incremento anual en la prevalencia proyectada de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC). Asociado a esto, también se observa que los pacientes con LMC tienen cada vez más una expectativa de vida similar a la de la población general y fallecen por causas no relacionadas con la LMC, es decir, no por transformación o progresión a crisis blástica (CB)[1]. Esto es así para casi todos los grupos etarios, porque todos se tratan con inhibidores de tirosina quinasa (ITK). Pero sólo ocurre en los pacientes en fase crónica, para quienes se ha logrado una importante mejoría en la esperanza de vida y en la sobrevida global (SG), no siendo así para la fase acelerada (FA) y la crisis básica (CB). Es importante considerar que algunos pacientes tienen un riesgo inherente de trasformación o que son diagnosticados en fases avanzadas, y, por lo tanto, uno de los objetivos primordiales es mantener a los pacientes en una buena respuesta para evitar la progresión[2].

La evaluación de las comorbilidades es muy importante dado que estas influyen en la SG. En un estudio italiano se evidenció que la supervivencia en pacientes con LMC varía de forma drástica en aquellos que tienen más comorbilidades, evaluados según el *score* de comorbilidad de Charlson[3]. También es importante tener en cuenta los efectos adversos (EA) a la hora de seleccionar los fármacos. Hay EA que tienen casi todos los pacientes que reciben ITK (citopenias, retención de líquidos, trastornos gastrointestinales, lesiones en la piel, alteraciones musculoesqueléticas, fatiga, cefalea), y hay otros que son más característicos de determinados inhibidores (edema, calambres musculares: *imatinib*; derrame pleural *dasatinib*; diarrea: *bosutinib*; aumento de hiperglucemia: *nilotinib*, ponatinib; toxicidad hepática: *imatinib, nilotinib, bosutinib*; eventos cardiovasculares: *nilotinib, ponatinib*)[4].

Se están empezando a considerar diversos parámetros a la hora de elegir el fármaco en primera línea, y también en líneas sucesivas. En algunos grupos, se considera la edad en primer lugar, y en pacientes muy frágiles, muchos recomiendan iniciar con imatinib. El estilo de vida también debe considerarse. Algunos esquemas de elección de fármacos consideran las comorbilidades: en pacientes con riesgo cardiovascular elevado o diabetes, se podría pensar en iniciar con dasatinib o bosutinib; si hay enfermedad pulmonar, es conveniente evitar el dasatinib y considerar el uso preferente de nilotinib o bosutinib, y, en aquellos enfermos con alteraciones hepáticas o gastrointestinales, quizá se debería utilizar más nilotinib o dasatinib[5].

Con respecto al tratamiento de primera línea, siempre se deben tener en cuenta los objetivos de respuesta según la European LeukemiaNet (ELN), que incluyen lograr un *ratio* de BCR-ABL1 <10% a los 3 meses, <1% a los 6 meses y <0.1% desde los 12 meses en adelante (respuesta molecular mayor, RMM). Si los objetivos terapéuticos son la suspensión del tratamiento, la supervivencia libre de tratamiento y la remisión libre de tratamiento, no se debe pensar solo en una RMM, sino en una respuesta más profunda, al menos 4.0[6].

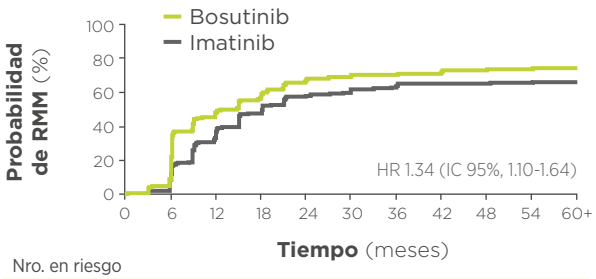
Sobre las opciones de tratamiento de primera línea, si bien hay más experiencia con imatinib, cada vez hay mayor evidencia con ITK de segunda generación; la tasa de respuestas precoces y respuestas moleculares adecuadas y profundas es mayor con los ITK de segunda generación, pero no hay mucha diferencia en SG en la vida real o en los ensayos clínicos. La tolerancia en cuanto a complicaciones graves con imatinib es buena, y este es un fármaco seguro en lo que respecta a toxicidad cardiovascular. En cuanto a los ITK de segunda generación, si bien algunos se toleran sin inconvenientes, otros tienen toxicidades potencialmente graves y se deben considerar, principalmente, las cardiovasculares, para intentar evitarlas[7].

En lo relativo a bosutinib, en el estudio BFORE, que llevó a su aprobación en primera línea, los pacientes fueron aleatorizados a recibir en primera línea bosutinib o imatinib; el objetivo primario era la tasa de RMM a 12 meses. En los resultados a 5 años, la tasa de pacientes que discontinuaron es similar con bosutinib que con imatinib (40.3% vs. 41.9%); algunos discontinúan por EA (19.8%) y muy pocos por progresión (5.2%). Un porcentaje alto de pacientes, casi un 60%, continúan con el tratamiento a 5 años. Las tasas de respuestas acumuladas son mayores en cuanto a respuestas moleculares y respuestas moleculares más profundas con bosutinib; estas diferencias se mantienen en el tiempo y demuestran que los ITK de segunda generación son inhibidores más potentes, que alcanzan respuestas superiores más rápidamente, y que esas tasas

BFORE: respuesta moleculares acumuladas

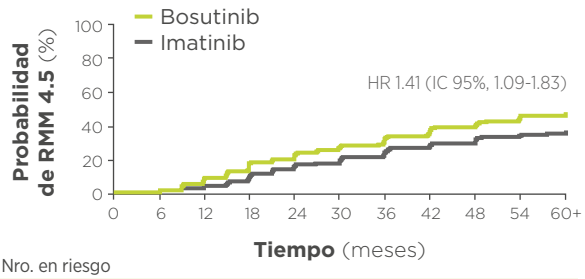
Cuadro 1

Tasas de respuestas acumuladas a 60 meses	Bosutinib (n=268)	Imatinib (n=268)	OR (IC 95%)
RMM	73.9 (68.6-79.1)	64.6 (58.8-70.3)	1.57 (1.08-2.28)
RM 4	58.2 (52.3-64.1)	48.1 (42.2-54.1)	1.50 (1.07-2.12)
RM 4.5	47.4 (41.4-53.4)	36.6 (30.8-42.3)	1.57 (1.11-2.22)



Nro. en riesgo

Bosutinib	268	223	101	64	34	22	15	13	8	6	4
Imatinib	268	224	129	72	32	26	16	10	10	8	5



Nro. en riesgo

Bosutinib	268	236	200	174	150	126	111	96	82	69	53
Imatinib	268	230	207	170	135	125	112	91	84	72	52

de respuestas acumuladas se mantienen en el tiempo **(ver Cuadro 1)**[8].

En muchos algoritmos utilizados por grupos colaborativos, se indica cómo en función del *score* Sokal se pueden tomar decisiones de iniciar con un medicamente u otro; realmente, las respuestas moleculares acumuladas son superiores con bosutinib que con imatinib, y, especialmente llamativas en aquellos pacientes de alto riesgo; por eso, es un fármaco que debemos considerar en todos los pacientes, pero particularmente, en aquellos con un índice de Sokal alto, porque ahí sí que marca una diferencia significativa frente a imatinib **(ver Cuadro 2)**[8].

Las tasas de transformación son bajas y la tasa de progresión a 60 meses es menor con bosutinib en comparación con imatinib (6.7% vs. 9.3%; HR 0.70; IC95% 0.38-1.27), aunque no hay diferencias en la SG[8].

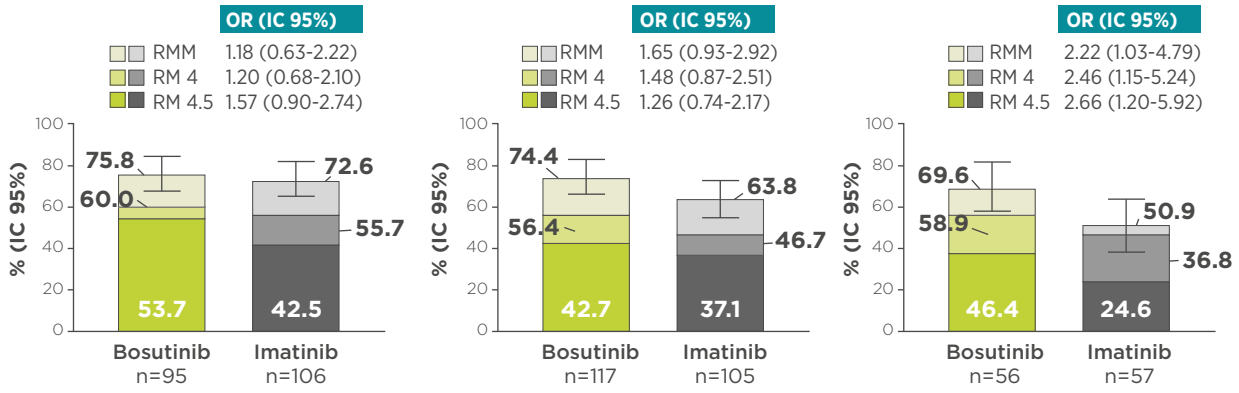
Con respecto a los EA, los que son más frecuentes con bosutinib que con imatinib son los gastrointestinales, principalmente la diarrea, pero suelen autolimitarse y pueden controlarse con medicación específica. La mielosupresión es similar. La tasa de EA hepáticos es mayor con bosutinib y debe tenerse en cuenta que las manifestaciones cutáneas son ligeramente superiores con bosutinib. El edema y las alteraciones musculoesqueléticas son similares con imatinib. Los EA que llevan a la discontinuación son pocos, el principal es el aumento de las transaminasas. La mayoría de los EA se concentran en el primer año del tratamiento y luego van disminuyendo[8].

En lo referido a EA acumulados cardiovasculares e hipertensión, es un fármaco con un perfil de toxicidad bajo, muy similar a imatinib a largo plazo. En el estudio BFORE, hubo una tasa ligeramente mayor de infarto de miocardio y angina de pecho y es importante mencionar que, en muchos de estos pacientes, esta toxicidad se resolvió y en muy pocos casos llevó a la muerte. Como se evidencia frecuentemente, la mayor tasa de EA cardiovasculares se asocia a la presencia de factores de riesgo cardiovascular y es por eso que se debe ser muy estricto en el control de dichos factores en pacientes con LMC[9].

En cuanto a la segunda línea y sucesivas, al hablar de resistencia y de intolerancia, hay

BFORE: respuestas moleculares acumuladas en función del Sokal *score*

Cuadro 2



Adaptado de Brümmendorf et al. 2020;136(1):41-42.

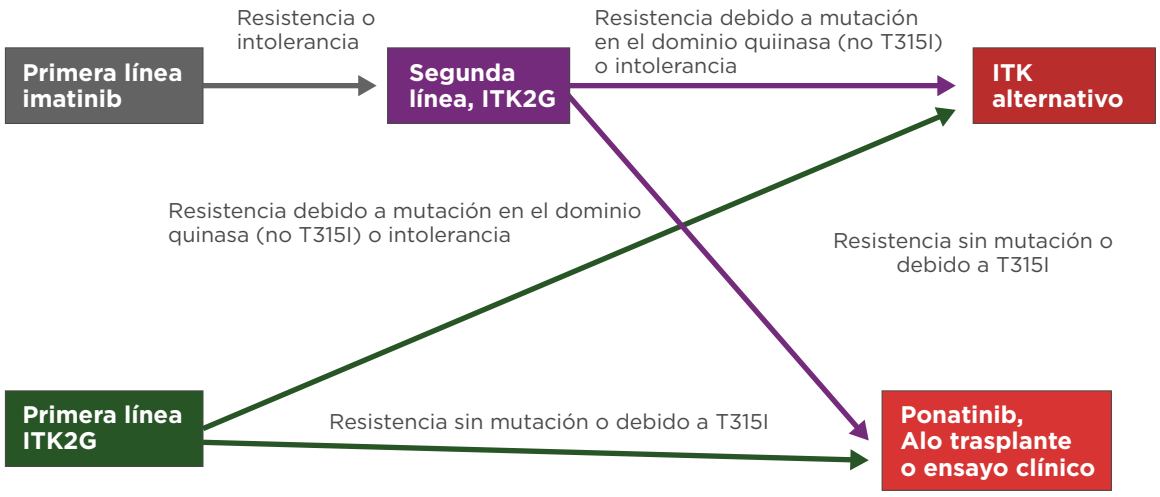
que considerar los factores relacionados con la *compliance*, los problemas de absorción e interacción con otros medicamentos y los mecanismos intrínsecos que tiene la célula madre de la LMC, que está protegida en el microambiente medular y que también es fuente de resistencia.

Antes de cambiar el tratamiento en una segunda o tercera línea, siempre es muy importante analizar si hay mutaciones del BCR-ABL, que es la principal causa de resistencia, y recordar que la tasa de mutaciones que se detectan por secuenciación masiva (NGS) es prácticamente el doble de la que se detecta por la tecnología Sanger. Siempre se debe tener a mano la tabla de las mutaciones y de la sensibilidad *in vitro* a los fármacos, que ayudan a tomar decisiones. En el **Cuadro 3** se resume un algoritmo para la elección del fármaco en segunda línea y sucesivas[10].

El estudio BYOND emplea bosutinib en pacientes que tuvieron intolerancia o resistencia a un tratamiento de primera línea con cualquier inhibidor. Con un seguimiento a 2 años, persistían en tratamiento más de la mitad de los pacientes. En segunda línea discontinúa un 30%, en tercera línea, un 46% y en cuarta línea un 51%. Sin embargo, la tasa de EA se mantiene en torno al 20% globalmente. La tasa de respuesta citogenética confirmada se mantiene en un alto número de pacientes: el 75.8% de pacientes tratados en segunda y tercera línea y el 60% de los tratados en cuarta línea. Las tasas de respuesta citogenética fueron muy altas en todas las líneas de tratamiento, incluso en pacientes en cuarta línea, independientemente de las resistencias o intolerancias. La mayoría de los pacientes lograron una respuesta más profunda con el tratamiento con bosutinib. Se lograron altas tasas de respuestas moleculares en todas las cohortes, incluyendo pacientes sin RMM al inicio del estudio. Un alto número de pacientes lograron RM profundas en todas las líneas de tratamiento, independientemente de la resistencia o intolerancia previa a ITK: al año, RMM del 70.5%, MR4 del 51% y MR4.5 del 33.6%; a los 2 años, RMM del 71.1%, MR4 del 55.7% y MR4.5 del 43%. No hubo enfermos que progresaran a crisis blástica o fase acelerada durante el estudio y la SG se mantiene en el 98% y el 95% a 1 y 3 años, respectivamente[11].

Algoritmo terapéutico previo en 2.ª línea y sucesivas

Cuadro 3



Adaptado de Apperley J. Which TKI and when? Hemasphere Educational Updates in Hematology Book. 2020;4(52):57-59.

Los EA más comunes que llevaron a discontinuación del tratamiento fueron el aumento de transaminasas, pero esto sucedió en menos del 5%. Un aspecto importante es que, para un correcto manejo de los EA, muchos pacientes tuvieron que interrumpir (75.5%) o reducir la dosis (77.3%), pero, a pesar de esta disminución, muchos pacientes persisten con una respuesta adecuada; por lo tanto, la reducción de dosis es muy importante para el manejo de los EA de los ITK, y, en general, no afecta la eficacia[9]. En cuanto a la intolerancia cruzada, se vio que en pacientes intolerantes a imatinib, dasatinib y nilotinib era del 2%, 7% y 0%, respectivamente, por lo cual es poco probable que cuando se rota el tratamiento por toxicidad, esa toxicidad se repita con bosutinib[12].

A pesar de que bosutinib es un ITK de segunda generación, cuando hay resistencia a estos y se considera cambiar a ponatinib seguido de trasplante, en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, bosutinib es una alternativa que permite obtener respuestas en un 30% de pacientes resistentes a un ITK de segunda generación[13].

Entonces, con respecto a las opciones en pacientes resistentes a ITK de segunda generación, hay que considerar múltiples factores: comorbilidades, adherencia, tolerabilidad, mutaciones por NGS, de ser posible, respuestas previas obtenidas y fase en la que está el paciente. Si está en fase crónica y hay intolerancia, se puede poner otro ITK y se debe considerar bosutinib o ponatinib en bajas dosis. En cuanto a pacientes con falla, ponatinib y, quizá, pensar que con bosutiniib se pueden obtener respuestas en pacientes resistentes a ITK de segunda generación, y ahí, nuevamente, considerar las comorbilidades al momento de elegir[11]. En pacientes resistentes o intolerantes a esta línea, pensar en ensayos clínicos; el trasplante alogénico también es una opción a considerar para un determinado número de pacientes **(ver Cuadro 4)**[14].

Opciones en pacientes resistentes a 2G-TKI

Cuadro 4

Resistencia a ITK de segunda generación en pacientes con LMC-FC en cualquier línea de tratamiento

Evaluar:
- Fase de LMV,
- Ratio de BCR/ABL1 y/o respuesta citogenética,
- Estado mutacional,
- Adherencia,
- Tolerabilidad,
- Comorbilidad del paciente

Falla:
- Ponatinib,
- Bosutinib o ITK 2G alternativo

Intolerante:
- Bosutinib o ITK 2G alternativo
- Ponatinib bajas dosis

Resistencia/ intolerancia:
- Asciminib
- Ensayo clínico o
- Trasplante alogénico

Adaptado de García-Gutiérrez V y Hernández-Boluda JC. J Clin Med 2020.

Conclusiones sobre bosutinib según el estudio BYOND:

- Es un fármaco bien tolerado en pacientes resistentes/intolerantes.
- Tiene baja intolerancia cruzada con otros ITK.
- La reducción de dosis mejora la tolerancia y mantiene la eficacia.
- Es eficaz en pacientes resistentes e intolerantes y puede considerarse en pacientes resistentes a ITK de segunda generación.

CASO CLÍNICO

Mujer de 48 años diagnosticada de LMC Ph+ fase crónica en enero de 2015, Sokal y Hasford de bajo riesgo. Inicia tratamiento con imatinib 400 mg/día, con respuesta óptima ELN. En diciembre de 2015 se suspende por toxicidad hepática (GOT y GPT) grado 3. En febrero de 2016 reinicia imatinib, luego de 3 meses (más de 12 meses de tratamiento total, el BCR-ABL/ABL >1%, lo que se considera criterio de fallo). No pudo acceder a un ensayo clínico de ponatinib versus nilotinib, por encontrarse en respuesta citogenética completa y, a pesar de la hepatotoxicidad, se decide incluirla en un ensayo clínico llamado BOSTRO, del GELMC, en el que los pacientes que no tenían una buena respuesta molecular pasaban a recibir bosutinib 500 mg, en mayo de 2016. A los 3 meses de tratamiento (agosto 2016) logra una RMM, pero con toxicidad hepática grado 2. Se suspende una semana y se reinicia con 400 mg. Alcanza una RM4.5 en enero de 2019, se baja a 300 mg diarios y mantiene la respuesta profunda.

Referencias:

1. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic Myeloid Leukemia. Results from the Randomized BFORE Trial. J Clin Oncol. 2018;36(3):231-237.
2. Bower H, Life Expectancy of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population, J Clin Oncol 2016.
3. Saussele S, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. Blood 2015;126(1):42-49.
4. Garcia-Gutierrez, et al., Oncol 2019.
5. Rabian F, et al. Current Hematologic Malignancy Reports 2019,14: 492-500.
6. Hochhaus, et al. 2020, Leukemia.
7. Apperley J, et al. Hemasphere Educational Updates in Hematology Book 2020: 4 (52)-57-59.
8. Brummendorf et al. Bosutinib (BOS) versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML): final 5-year results from the BFORE trial. Blood 2020;136(1):41-42.
9. Cortes J, et al. ASH 2020.
10. Soverini S et al, Prospective assessment of NGS-detectable mutations in CML patients with nonoptimal response: the NEXT-in-CML study. Blood 2020 Feb 20;135(8):534-541
11. Hocchaus A, et al. Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia; primary results of the fase 4 BYOND study, Leukemia 2020 Aug;34(8):2125-2137.
12. Gjertsenet, et al. ASH 2020.
13. Smith, et al., Poster 1650 ASH 2019.
14. García-Gutiérrez V and Hernández-Boluda JC. J Clin Med 2020.

PP-BOS-ARG-0094