

# Resistencia por intolerancia

**Marta Santaliestra Tomàs**

*Adjunta del Servicio de Hematología.*

*Hospital Universitari Mútua Terrassa.*

# Resistencia por intolerancia



### Características generales:

- Mujer
- 44 años
- Administrativa

## Antecedentes de enfermedad relevantes

- © No alergias medicamentosas conocidas.
- © FRCV: hipertensión arterial, no diabetes mellitus, no dislipemia. Obesidad (IMC 42).
- © Incontinencia urinaria.

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IMC: índice de masa corporal

## Presentación clínica

### Enfermedad actual

**Junio 2017**

Derivada a hematología por alteración analítica detectada en preoperatorio de cirugía programada.

### Síntomas

© Asintomática.

### Exploración física

© No se palpan adenopatías ni hepatoesplenomegalia.

## Pruebas diagnósticas

### Hemograma

Hb	13,5g/dl
Plaquetas	437x10 <sup>9</sup> /L
Leucocitos	22,370x10 <sup>9</sup> /L
Neutrófilos	12,970x10 <sup>9</sup> /L
Monocitos	0,450x10 <sup>9</sup> /L
Basófilos	0,890x10 <sup>9</sup> /L

### Morfología en sangre periférica:

Miemia con basofilia. Se observa un blasto fuera del recuento.

### Aspirado medular:

Compatible con LMC.

### FISH médula ósea:

nuc ish (ABL1,BCR) x3 (ABL1 con BCRx1) [200]

### Cariotipo

46,XX,inv(7)(p22q32),t(9;22;16)(q34;q11.2;q24)

- Índice Sokal: riesgo bajo (0,71)

### Ecografía abdominal:

Bazo normal



## LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Hb: hemoglobina; LMC: leucemia mieloide crónica.

## Abordaje terapéutico: Imatinib (1º línea)

BCR/ABL 17%

JUNIO  
2017



Imatinib  
400 mg/día

Se prescribe imatinib para la primera línea de tratamiento de la LMC

LMC: leucemia mieloide crónica.

▼  **SCEMBLIX**<sup>®</sup>  
(ascimínib) comprimidos de 20 mg y 40 mg 

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

## Abordaje terapéutico: Evolución imatinib

BCR/ABL 17%

JUNIO  
2017



Imatinib  
400 mg/día

**+3m:**  
Respuesta morfológica  
Respuesta citogenética  
BCR/ABL 0,49%

**+12m:**  
BCR/ABL 0,26%  
**ALARMA**

**+13m:**  
BCR/ABL 0,23%  
**ALARMA**



**Un año después del tratamiento con imatinib el paciente entra en alarma, ¿cuál sería la siguiente decisión terapéutica más adecuada?**

- A. Cambiamos a otro ITK por fracaso de la primera línea con imatinib
- B. Aumentamos la dosis de imatinib y monitorizamos durante otros 3 meses

ITK: inhibidor de tirosina quinasa.

▼  **SCEMBLIX<sup>®</sup>**  
(ascimib) comprimidos de 20 mg y 40 mg 

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.



## Justificación

### Cambiamos a otro ITK (dasatinib) por intolerancia a imatinib

**Tabla 1.** Hitos para el tratamiento de la LMC expresada como BCR-ABL1 en la Escala Internacional.

	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	≤10%	>10%	>10% if confirmed within 1–3 months
6 months	≤1%	>1–10%	>10%
12 months	≤0.1%	>0.1–1%	>1%
Any time	≤0.1%	>0.1–1%, loss of ≤0.1% (MMR) <sup>a</sup>	>1%, resistance mutations, high-risk ACA

For patients aiming at TFR, the optimal response (at any time) is BCR-ABL1 ≤0.01% (MR<sup>4</sup>).

A change of treatment may be considered if MMR is not reached by 36–48 months.

NA not applicable, ACA additional chromosome abnormalities in Ph+ cells, ELTS EUTOS long term survival score.

<sup>a</sup>Loss of MMR (BCR-ABL1 >0.1%) indicates failure after TFR

**Alarma (*warning*):** seguimiento estrecho por elevado riesgo de fallo en próximos controles.

© Alarma +12m:

- Monitorización estrecha: no diferencias en SLE si no hay pérdida de RCC.
- Cambio de ITK2G: si intención de profundizar respuesta (eventual discontinuación).

1. Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. *et al.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 34, 966–984 (2020). 2. Grupo español de LMC. (2020). *Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica* (Ed. 2020).

**ACA:** anomalías cromosómicas adicionales; **ELTS:** puntuación de supervivencia a largo plazo EUTOS; **EUTOS:** Estudio Europeo de Tratamiento y Resultados; **ITK:** inhibidor de la tirosina cinasa; **ITK2G:** ITK de 2ª generación; **LMC:** leucemia mieloide crónica; **MMR:** respuesta molecular mayor; **MR:** respuesta molecular; **NA:** no aplicable; **Ph:** cromosoma Filadelfia; **RCC:** respuesta citogenética completa; **SLE:** supervivencia libre de enfermedad; **TFR:** remisión libre de tratamiento.



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

## Abordaje terapéutico: Cambio a dasatinib (2º línea)

BCR/ABL 17%

JUNIO  
2017

BCR/ABL 0,33%\*

SEPTIEMBRE  
2018

Mantiene

A los 3 meses la respuesta es positiva

Imatinib  
400 mg/día

Dasatinib  
100 mg/día

+3m:

Respuesta morfológica  
Respuesta citogenética  
BCR/ABL 0,49%

+3m:

BCR/ABL 0,00014%  
**ÓPTIMA**

+12m:

BCR/ABL 0,26%  
**ALARMA**

+13m:

BCR/ABL 0,23%  
**ALARMA**

\*: media de los niveles de BCR/ABL1 a los 3 m, 12 m y 13 m

# Abordaje terapéutico: Evolución dasatinib

BCR/ABL 17%

JUNIO  
2017

BCR/ABL 0,33%\*

SEPTIEMBRE  
2018

Mantiene RM5  
BCR/ABL  
indetectable

JUNIO  
2020

JULIO  
2021

Imatinib  
400 mg/día

Dasatinib  
100 mg/día

**+3m:**  
Respuesta morfológica  
Respuesta citogenética  
BCR/ABL 0,49%

**+3m:**  
BCR/ABL 0,00014%  
**ÓPTIMA**

Fiebre de origen  
desconocido  
- Indometacina

Edemas  
Derrame pleural  
Artromialgias

**+12m:**  
BCR/ABL 0,26%  
**ALARMA**


**Dasatinib  
100 mg/día**

**Dasatinib  
70 mg/día**

**+13m:**  
BCR/ABL 0,23%  
**ALARMA**

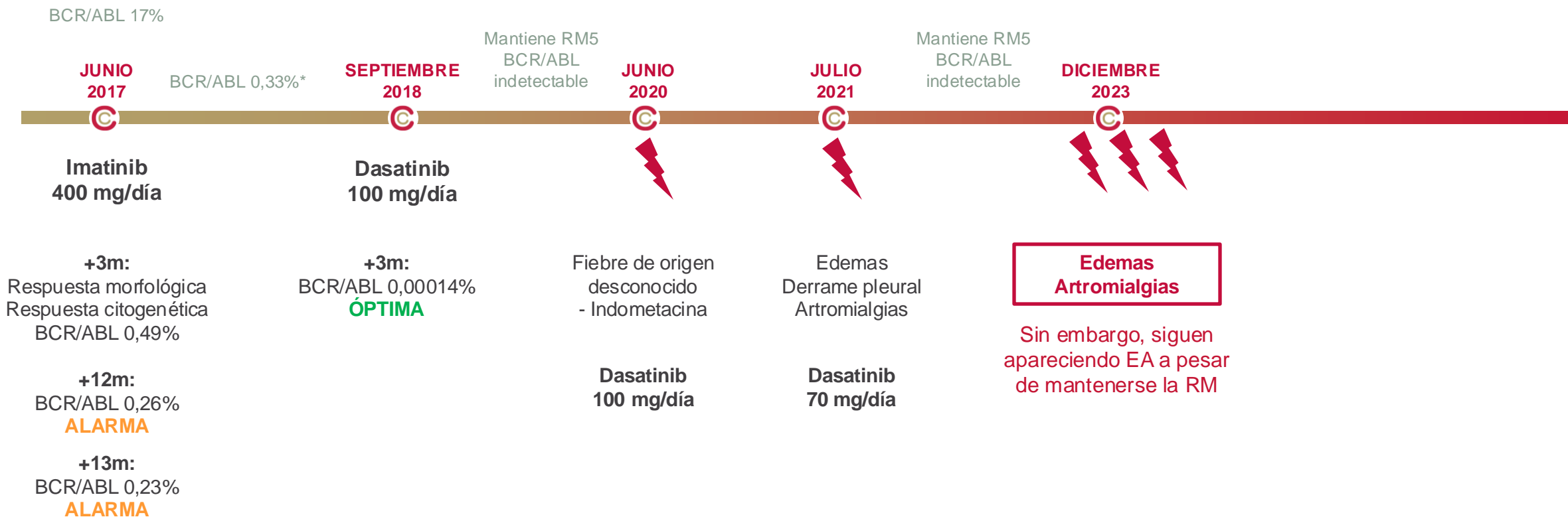
Se reduce la dosis de dasatinib en dos ocasiones por la aparición de EA

\*: media de los niveles de BCR/ABL1 a los 3 m, 12 m y 13 m

 : Manifestación de eventos adversos

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

# Abordaje terapéutico: Evolución dasatinib



\*: media de los niveles de BCR/ABL1 a los 3 m, 12 m y 13 m

⚡: Manifestación de eventos adversos

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.



Teniendo en cuenta la evolución clínica de la paciente, ¿se podría plantear la discontinuación?

- A. No se podría plantear
- B. Sí se podría plantear, siguiendo una monitorización estrecha

## Justificación

Planteamos una discontinuación, siguiendo una monitorización estrecha y disminuyendo por 3<sup>o</sup> vez la dosis de dasatinib

- © La mayoría de efectos adversos son dependientes de dosis → **No** se debe reducir a dosis menores de las comprobadas como eficaces.
- © La reducción o interrupción debe ser la **mínima** posible.
- © Debemos evitar un cambio de ITK si previamente no hemos hecho todo lo posible para controlar el efecto adverso (siempre que sea menor a grado 3).

**¿Podríamos plantear un intento de discontinuación en esta paciente?**  
(disminución de dosis progresiva hasta su retirada si mantiene RMM)

## Justificación

Planteamos una discontinuación, siguiendo una monitorización estrecha y disminuyendo por 3º vez la dosis de dasatinib

© Se han descrito factores implicados en el éxito de la discontinuación:

**Figura 1:** Criterios para orientar la selección de pacientes aptos para un intento de TFR.

Criteria	GREEN	YELLOW	RED
Institutional criteria met (per Table 1)	Yes	-	No
Sokal score at diagnosis	Non-high	High	-
BCR-ABL transcript at diagnosis	Typical - B2A2 or B3A2 (e13a2 or e14a2)	Atypical, but can be accurately quantified	Not quantifiable
CML past history	CP only	Resistance or KD mutation	Prior AP or BC
Response to first line TKI therapy	Optimal	Warning	Failure
Duration of all TKI therapy	>8 years	3-8 years	<3 years
Depth of deep molecular response	MR4.5	MR4.0	Not in MR4.0
Duration of deep molecular response monitored in a standardized laboratory	>2 years	1-2 years	<1 year

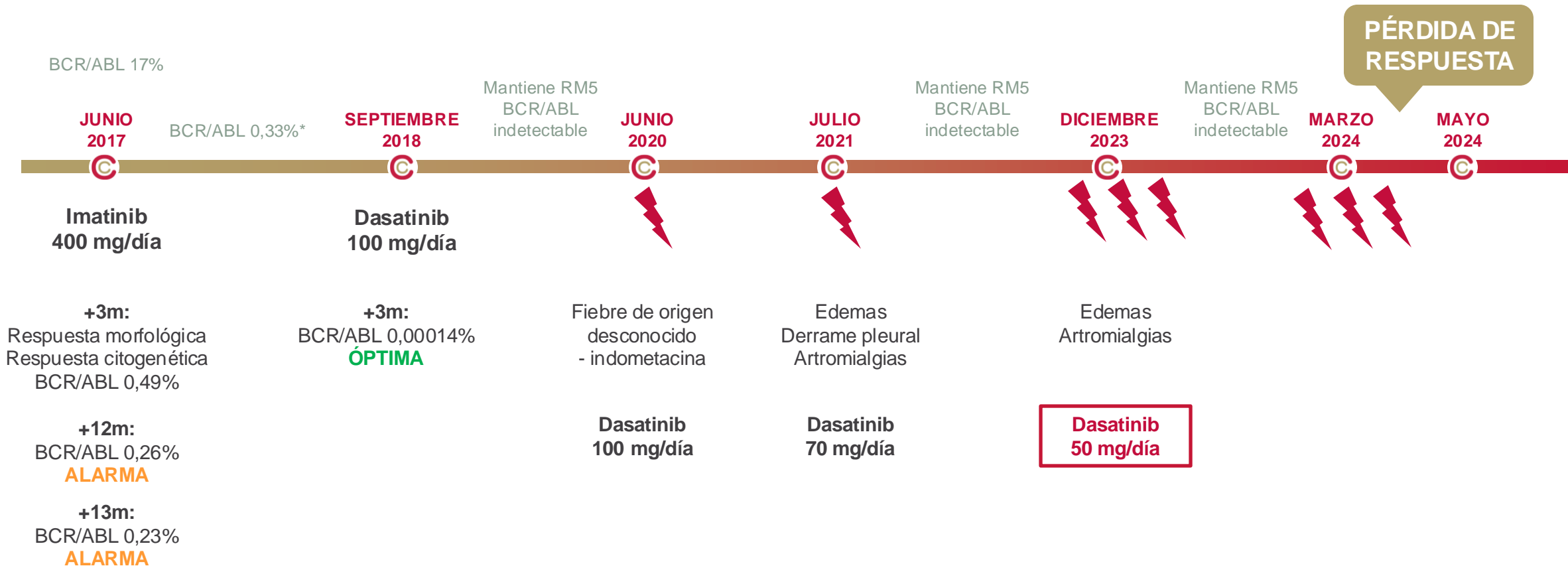
**MONITORIZACIÓN ESTRECHA** de los niveles de BCR/ABL

**TODAS las casillas VERDES:** recomendación firme de considerar la retirada de ITK; **CUALQUIER casilla AMARILLA:** solo considere la retirada de ITK en circunstancias de alta prioridad (por ejemplo, toxicidad significativa o embarazo planificado); **CUALQUIER casilla ROJA:** no se recomienda la retirada de ITK excepto en ensayos clínicos

1. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. Blood. 2016 Jul 7;128(1):17-23

AP: fase acelerada; BC: crisis blástica; ITK: inhibidor de la tirosina cinasa; KD: dominio quinasa; TFR: remisión libre de tratamiento..

# Abordaje terapéutico: Evolución dasatinib



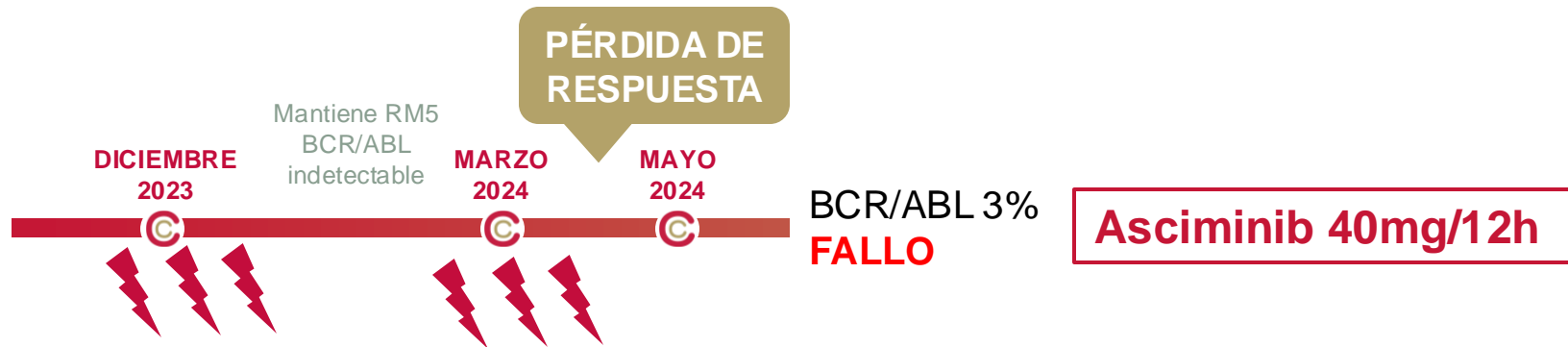
\*: media de los niveles de BCR/ABL1 a los 3 m, 12 m y 13 m

⚡: Manifestación de eventos adversos

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.



## Abordaje terapéutico: Asciminib (3º línea)



Edemas  
Artromialgias

Dasatinib  
50 mg/día

Frente a la pérdida de respuesta se cambia en mayo a 3º línea de tratamiento con asciminib

⚡: Manifestación de eventos adversos

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.



**Una vez iniciado el tratamiento con asciminib y teniendo en cuenta el historial de EA que presentaba la paciente con tratamientos anteriores, ¿cada cuánto tiempo crees que sería recomendable hacer seguimiento?**

- A. A los 3 meses del inicio del nuevo tratamiento (como hemos hecho anteriormente)
- B. Al mes y medio para asegurar una buena tolerancia

EA: efecto adverso.

## Justificación

Ambas respuestas son correctas

### Control de EA

- © Resolución de los previos
- © Aparición de otros EA relacionados con el nuevo fármaco.

**AL MES DE INICIO**

### Monitorización BCR/ABL

- © Valorar la respuesta al tratamiento

**A LOS 3 MESES DE INICIO**

## Abordaje terapéutico: Evolución asciminib

MAYO  
2024



Asciminib  
40 mg/12h

JULIO  
2024



+1,5m:  
BCR/ABL 0,47%

SEPTIEMBRE  
2024



+3m:  
BCR/ABL  
indetectable. RM5.  
**ÓPTIMA**

Resolución **COMPLETA** de  
las artromialgias.  
NO nuevos episodios de  
edemas ni derrame pleural

**Síntomas:** mejoría progresiva de las artromialgias  
**Resultados:** recuperación de la respuesta molecular  
**Decisiones:** mantenemos tratamiento sin cambios

**Síntomas:** resolución completa de las artromialgias.  
No nuevos episodios de derrame pleural ni edemas.  
Leves molestias digestivas en contexto de  
polimedicación.  
**Resultados:** respuesta molecular profunda (BCR/ABL  
indetectable) en 90 días.  
**Decisiones:** Mantener tratamiento.

RM: respuesta molecular.

## Situación actual

**6 meses  
con asciminib,  
manteniendo RMP  
y sin EA.**

### Calidad de la respuesta:

- © Mantiene BCR/ABL indetectable.

### Efectos secundarios:

- © Resolución de los eventos adversos asociados al ITK previo (no intolerancia cruzada)
- © Principal molestia actual: polimedicación.

EA: efecto adverso; ITK: inhibidor de la tirosina cinasa; RMP: respuesta molecular profunda.

## Conclusiones



Los **ajustes de dosis** pueden **permitir controlar efectos adversos asociados al ITK**, pero con el riesgo de pérdida de respuesta.



Una **monitorización estrecha es clave** para detectar pérdidas de respuesta con el ajuste de dosis.



**Plantear cambio de tratamiento** si aparecen EA difíciles de manejar o que afectan a la calidad de vida **puede ser clave para evitar la pérdida de respuesta.**

EA: efecto adverso; ITK: inhibidor de la tirosina cinasa.



Escanea el QR para acceder a la Ficha técnica SCSEMBLIX®

**PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:**

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario.  
Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de farmacia de los Hospitales. PVLn Scemblix 20 mg 60 comprimidos 5.369 €. PVLn Scemblix 40 mg 60 comprimidos 5.369 €.



Escanea el QR para acceder a la Ficha técnica GLIVEC®

**PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:**

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales; por lo tanto, irá desprovisto de cupón precinto. Su dispensación en el Sistema Nacional de Salud se realizará exclusivamente por los Servicios Farmacéuticos o Centros Sanitarios autorizados del Sistema Nacional de Salud.. PVLn Glivec 100 mg 60 comprimidos (BL PVDC/AI) 710,33 €. PVLn Glivec 400 mg. 30 comprimidos 1.420,65 €.



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.