

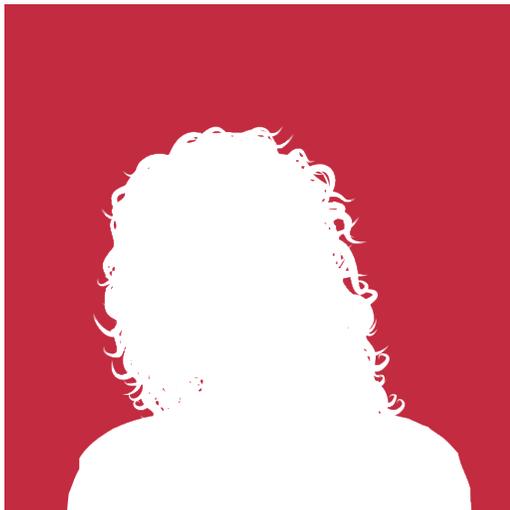
# Resistencia por intolerancia

**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:

Mielemia 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>  **NOVARTIS**  
(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.

## 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%,<br>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**

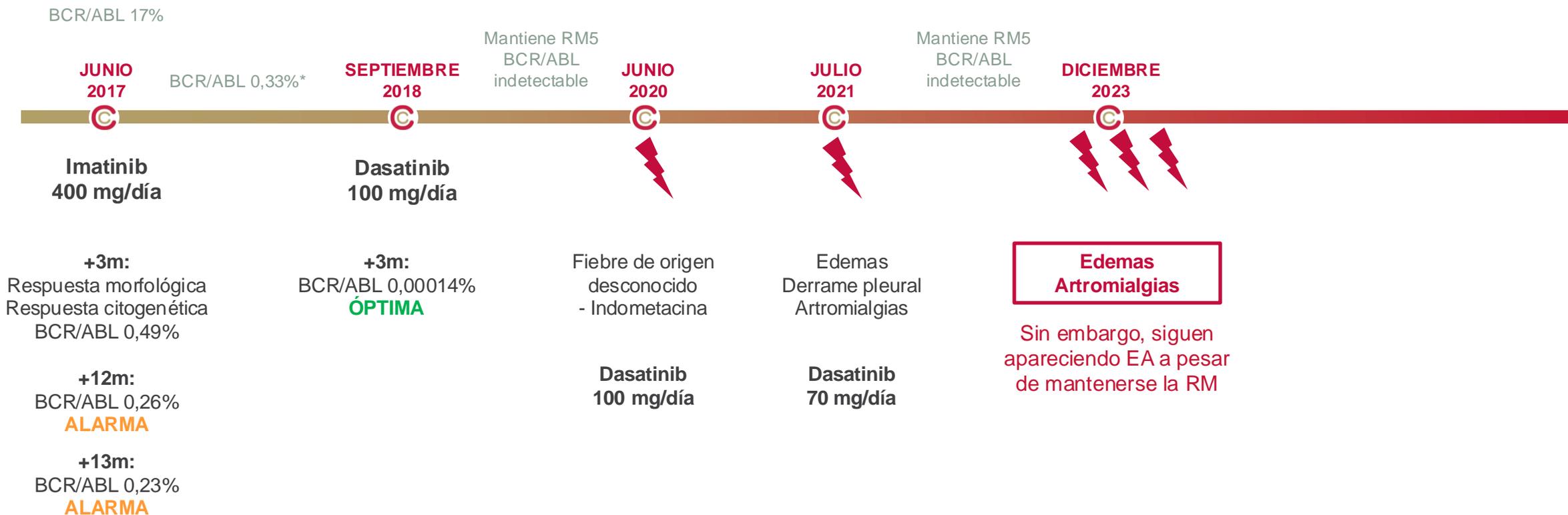
Se reduce la dosis de dasatinib en dos ocasiones por la aparición de EA

\*: 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          |

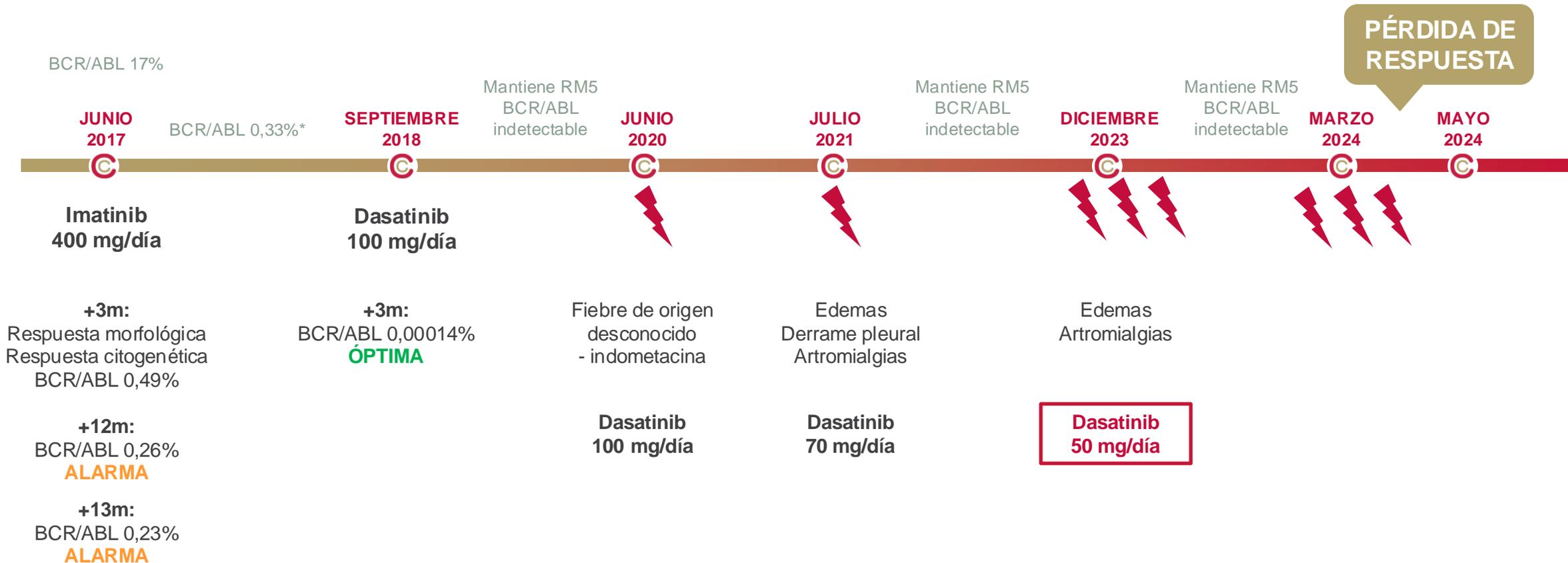
MONITORIZACIÓN ESTRECHA de los niveles de BCR/ABL

**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.

 **SCEMBLIX**<sup>®</sup>  
(asciminib) 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

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.