

RETRASAR EL INICIO DE DASATINIB TRAS FRACASO A IMATINIB TIENE UN IMPACTO NEGATIVO EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON LMC-FC: RESULTADOS DE UN ESTUDIO OBSERVACIONAL EUROPEO (FORTE; CA180-211)

J.L. Steegmann¹, E. Morra², M. Michallet³, A. Hellmann⁴, D. Niederwieser⁵, E. Schlögl⁶, M. Björman⁷, K. Foryciarz⁸, A. Ho⁹, K. Kuliczowski¹⁰, G. Ossenkoppele¹¹, A. Gozzini¹², J. Gora-Tybor¹³, M.L. Guerra¹⁴, G. Verhoef¹⁵, P. Roussou¹⁶, A. Mori¹⁷, M. van Baardewijk¹⁸, D. Marín¹⁸

¹Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ²Niguarda CaGranda Hospital. Milán (Italia).

³CHU. Lyon (Francia). ⁴Medical University of Gdansk. Gdansk (Polonia). ⁵University of Leipzig. Leipzig (Alemania). ⁶Hanusch Hospital. Viena (Austria). ⁷University Hospital. Örebro (Suecia). ⁸Jagiellonian University School of Medicine. Cracovia (Polonia).

⁹Kings College Hospital. Londres (UK). ¹⁰Wroclaw Medical University. Wroclaw (Polonia). ¹¹Vrije University Medical Centre. Amsterdam (Holanda). ¹²AUO Careggi. Florencia (Italia). ¹³Medical University of Lodz. Lodz (Polonia). ¹⁴Hospital Santa Maria. Lisboa (Portugal). ¹⁵University Hospital Leuven. Leuven (Bélgica). ¹⁶Bristol-Myers Squibb. Braine-l'Alleud (Bélgica). ¹⁷Bristol-Myers Squibb. París (Francia). ¹⁸Hammersmith Hospital. Londres (UK).

Antecedentes: Tras 6-8 años de seguimiento, el 45-56% de los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica (LMC-FC) suspenden el tratamiento de primera línea (Hochhaus *et al.* Blood 2009), principalmente por respuesta insuficiente y/o por intolerancia. Los estudios intervencionistas sugieren que las respuestas más precoces y más profundas con dasatinib se correlacionan con mejor evolución. Además, en pacientes resistentes, el tiempo desde la primera detección de fracaso a imatinib hasta el inicio del tratamiento con un inhibidor BCR-ABL de segunda generación es un predictor significativo de respuesta. (Milojkovic *et al.* Haematologica 2010). Sin embargo, y hasta la fecha, se han recogido muy escasos datos provenientes de la observación de la práctica real.

Objetivos: FORTE, un amplio estudio europeo observacional de práctica clínica real, tuvo como objetivo calcular la relación entre el tiempo transcurrido desde la primera detección de fracaso a Imatinib hasta el inicio de dasatinib y la mejor respuesta a dasatinib, ajustado por otros factores potencialmente explicativos.

Métodos: Se incluyeron pacientes adultos con LMC-FC que habían fracasado a imatinib y se habían tratado con dasatinib durante ≥ 2 meses en 124 centros de 12 países europeos. Se recogieron datos de los antecedentes de la enfermedad, respuesta a imatinib, criterios de definición de fracaso a imatinib y respuesta a dasatinib, a partir de las historias de los pacientes de manera retrospectiva y prospectiva hasta 6 meses. En un modelo de riesgo proporcional se introdujeron/eliminaron una selección predefinida de covariables (sexo, edad al inicio de dasatinib, tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de dasatinib, mejor respuesta a imatinib y última dosis de imatinib) para identificar factores que potencialmente influyen en la mejor respuesta a dasatinib durante el periodo completo de observación.

Resultados: De los 457 pacientes elegibles, 176 (38.5%) eran intolerantes a imatinib y 352 (77%) eran resistentes, incluyendo 71 pacientes que eran tanto intolerantes como resistentes. Aproximadamente, la mitad de los pacientes (51.6%) eran varones. La mediana de edad al inicio de dasatinib fue de 57.2 años; las medianas de tiempo desde el diagnóstico al inicio de imatinib y dasatinib fueron 2.2 meses y 45.1 meses respectivamente, y según la clasificación por Sokal y Hasford fueron intermedios/altos 219/306 (71.6%) y 188/268 (70.1%) de los pacientes respectivamente. En conjunto, el 51.6% de los pacientes evaluados había alcanzado previamente respuesta citogenética completa (CCyR) o respuesta molecular mayor (MMR) con imatinib. La mediana de tiempo desde el fracaso a imatinib al inicio de dasatinib fue de 8.8 meses y el 67.6% de los pacientes recibieron una dosis inicial de dasatinib de 100 mg/día. Durante el periodo total de observación, 336/454 pacientes (74%) consiguieron CCyR o MMR con dasatinib. Un análisis de 443 pacientes mostró un efecto estadísticamente significativo del tiempo, en meses, desde el fracaso a imatinib al inicio de dasatinib en cuanto a la consecución de una mejor respuesta con dasatinib ($p < 0.023$), con una odds ratio estimada [95% CI] de 0.987 [0.976-0.998] tras ajustar por el efecto del tiempo desde el diagnóstico al inicio de dasatinib y por la mejor respuesta a imatinib. La odds ratio sugiere que, con un retraso de 6 meses en empezar el tratamiento con dasatinib, habría una disminución de un 7.5% en la probabilidad de alcanzar una mejor respuesta con dasatinib (incluyendo CCyR/MMR). El correspondiente descenso de la probabilidad con un retraso de 12 meses es de 14.4%.

Conclusiones: En pacientes con LMC-FC y fracaso a imatinib, el retrasar el momento de inicio de dasatinib tiene un impacto negativo en la respuesta a dasatinib. Los resultados de este estudio observacional concuerdan con los datos de los ensayos intervencionistas en pacientes resistentes y subrayan la importancia de una intervención temprana en pacientes con LMC-FC en los que imatinib ha fracasado.