

Informe de Posición de la SEHH

Ponatinib, en combinación con quimioterapia para tratamiento de primera línea en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia (LLA Ph+)

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia (Ph) o el reordenamiento *BCR::ABL1* es el subtipo genético más común de LLA, representa el 25-30% de los casos de LLA en adultos y alcanza una frecuencia de hasta el 40% en pacientes ancianos. La LLA Ph+ se caracteriza por una translocación entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22, t(9;22)(q34;q11), que produce que la tirosina quinasa *BCR::ABL1* esté constitutivamente activa. Esta quinasa desempeña un papel central en la leucemogénesis (1-3). *BCR::ABL1* ya que no solo sirve como un marcador diagnóstico para la LLA Ph+, sino también como una herramienta clave para el seguimiento de la enfermedad residual medible (ERM) (1).

Antes de la llegada de los inhibidores de tirosincinasa (TKI), el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) era prácticamente la única opción curativa para adultos con LLA Ph+(2). Si bien la quimioterapia intensiva sola podía lograr tasas de remisión completa (RC) de aproximadamente el 80% (3) las recaídas eran frecuentes y la supervivencia global (SG) seguía siendo desalentadora sin aloTPHT, con tasas de SG a 3 años inferiores al 20% con quimioterapia sola (4). El imatinib, un TKI de primera generación dirigido a *BCR::ABL1*, fue el primer TKI utilizado como tratamiento de primera línea en combinación con quimioterapia estándar (5-10). Las tasas de RC superaron el 90%, mientras que la frecuencia de respuesta molecular completa (RMC), evaluada mediante PCR para *BCR::ABL1*, osciló entre el 20% y el 40%. Una gran mayoría de pacientes recibieron un aloTPH en primera RC, y las tasas de SG y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años oscilaron entre el 40% y el 60%, siendo algo superiores (70%) en un estudio reciente (11).

El desarrollo de los TKI de segunda y tercera generación ha permitido que una proporción mucho mayor de pacientes alcance respuestas moleculares profundas, un hecho reconocido como un predictor de primer orden para el control de la enfermedad a largo plazo (12). Los TKI de segunda generación, como dasatinib y nilotinib, combinados con quimioterapia intensiva, han alcanzado tasas de RC que van del 90% al 100% (13,14), con tasas de RMC del 65% con dasatinib y del 86% con nilotinib. Cabe destacar que, incluso con un TKI de segunda generación como dasatinib, análisis posteriores sugirieron el beneficio del aloTPH de consolidación. Un desafío importante en el uso de TKI de primera o segunda generación en LLA Ph+ es el riesgo de mutaciones del dominio quinasa (KD) de *ABL1* que surgen durante el tratamiento, en particular la mutación T315I, altamente resistente, que conduce a resistencia secundaria a la enfermedad y recaída (15).

Ponatinib (Iclusig®)

En marzo de 2024, ponatinib recibió la aprobación acelerada de la FDA para el tratamiento de la LLA Ph+ de diagnóstico reciente en combinación con quimioterapia. En enero de 2026, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió una opinión favorable al empleo de ponatinib en combinación con quimioterapia de intensidad reducida en pacientes adultos con LLA Ph+ de diagnóstico reciente.

Según la información de la ficha técnica (disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113839003/FT_113839003.html) ponatinib (Iclusig®) se presenta en comprimidos de 15 mg, 30 mg y 45 mg recubiertos con película. No se especifica una dosis recomendada para LLA Ph+ de nuevo diagnóstico, aunque en el estudio pivotal que motivó su indicación la dosis inicial fue 30 mg/día, en combinación con quimioterapia atenuada.

Farmacología

Ponatinib inhibe la actividad de tirosina quinasa de ABL y del ABL mutante T315I con valores de CI50 de 0,4 y 2,0 nM, respectivamente. Para la indicación que se está evaluando, las características farmacológicas de ponatinib no difieren de las de las otras indicaciones aprobadas.

Eficacia en la LAL Ph+

Pacientes con resistencia o intolerancia (R/I) o con mutación T315I

La eficacia de ponatinib se demostró inicialmente en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y LLA Ph+ con R/I al tratamiento previo con ITK en el **ensayo PACE**, un ensayo clínico internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo (16). La variable primaria de la eficacia en la LLA Ph+ fue la respuesta hematológica mayor (RHM) o completa (RHC). La variable secundaria de eficacia fue la respuesta citogenética mayor (RCM). Se incluyeron 32 pacientes con LLA Ph+ (cohorte R/I: n = 10, cohorte con T315I: n = 22). Las frecuencias de RHM y RHC a los 6 meses fueron del 41% y 34%, respectivamente, y la de RCM fue del 47%. La mediana de intensidad de dosis de ponatinib fue de 44 mg/día. La mediana de tiempo hasta la RHM fue de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,5 meses) y la mediana de duración de la RHM fue de 3,2 meses (intervalo: 1,8 a 12,8 meses).

Tratamiento en pacientes con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico

Estudios fase 2

En un estudio de brazo único del MD Anderson Cancer Center (MDACC) que combinó hyper-CVAD con ponatinib, se trató a 86 pacientes con una mediana de edad de 46 años (intervalo, 21–80) (17). La dosis inicial de ponatinib fue de 45 mg/día durante 14 días durante la inducción (ciclo 1). Posteriormente, en los ciclos 2 a 8, se administró ponatinib 45 mg diarios de forma continua. El 1 de agosto de 2014, después de que 37 pacientes fueran tratados y ocurrieran dos eventos cardiovasculares fatales posiblemente atribuidos a ponatinib, el protocolo se modificó para administrar ponatinib 45 mg diarios durante 14 días durante la inducción, seguidos de 30 mg diarios de forma continua a partir del ciclo 2 para los pacientes que lograron RC o RC con recuperación hematológica incompleta (RCi). Ponatinib se redujo aún más a 15 mg diarios de forma continua una vez que se logró una RMC, definida por ausencia de transcritos *BCR:ABL1* cuantificables detectables por RT-qPCR con una sensibilidad del 0,01%. La terapia de mantenimiento consistió en ponatinib diario y vincristina-prednisona mensualmente durante 2 años, seguido de ponatinib diario de forma indefinida. La tasa de RHC fue del 100% y la de RMC fue del 87% (72/83 pacientes). Con una mediana de seguimiento 80 meses (intervalo 16–129 meses) la tasa estimada de supervivencia libre de evento (SLE) a 6 años (objetivo primario del estudio) fue del

65% (IC del 95%, 54%–74%) y la tasa estimada de SG a 6 años fue del 75% (64%–83%). Quince pacientes sufrieron recaída morfológica y tres presentaron recaída molecular. Ninguna recaída ocurrió en el sistema nervioso central. Solo 5 pacientes recayeron mientras estaban en terapia con ponatinib; no hubo recaídas de LLA con mutación T315I. Solo 20 (23%) de los pacientes se sometieron a aloTPH en primera RC, sin ventaja de supervivencia asociada al trasplante (SG a 6 años del 70% [44%–85%] con aloTPH y 87% [75%–94%] sin trasplante, $P=0,13$), lo que sugiere que el aloTPH podría no ser necesario, al menos para todos los pacientes, cuando se utiliza un TKI potente como ponatinib.

El grupo español PETHEMA evaluó a 30 pacientes adultos (18–60 años, mediana de edad 49 años) tratados con un régimen de quimioterapia tipo BFM combinado con ponatinib y seguido de alo-TPH (**ensayo clínico PONALFIL**) (18). La dosis inicial de ponatinib fue de 30 mg/día hasta el aloTPH, mientras que tras el mismo solo se prescribió ponatinib (30 mg/día durante el primer año y 15 mg/día durante el segundo año) en caso de persistencia o reaparición de la ERM. La tasa de RHC fue del 100% y las de RMC al final de la inducción y después de la consolidación fueron del 47 % y del 71 %, respectivamente. Se realizó un aloTPH a 26 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 4,1 años (intervalo 0,2–6,2 años), la probabilidad de SG a 4 años fue del 92% (72%–98%). Considerando la falta de respuesta molecular y la recaída molecular como eventos, la probabilidad de SLE a 4 años fue del 66% (45%–81%). Dieciocho de los 26 pacientes trasplantados no recibieron ningún TKI después del trasplante. Seis pacientes presentaron recaída clínica o molecular.

El ensayo de fase 2 **LAL1811** del grupo GIMEMA evaluó, en 44 pacientes de edad avanzada y con mal estado general y en adultos jóvenes no candidatos a tratamiento intensivo, un régimen de inducción sin quimioterapia consistente en ponatinib (45 mg/día) durante 48 semanas con prednisona reducida gradualmente a 60 mg/m²/día desde el día 14 hasta el día 29 (19). Se administró quimioterapia intratecal profiláctica mensualmente. La mediana de edad fue de 66,5 años (intervalo 26–85). La tasa de RHC (variable principal del estudio) fue del 86,4% (38/44 pacientes), y la tasa de RMC a las 24 semanas fue del 40,9% (18/44 pacientes). La mediana de SLE fue de 14,31 meses (IC del 95%: 9,30–22,31). La mediana de SG y de duración de la RHC no se alcanzaron; la mediana de duración de la RMC fue de 11,6 meses. Sin embargo, fue necesario reducir la dosis, interrumpir o suspender el ponatinib debido a efectos adversos del tratamiento en

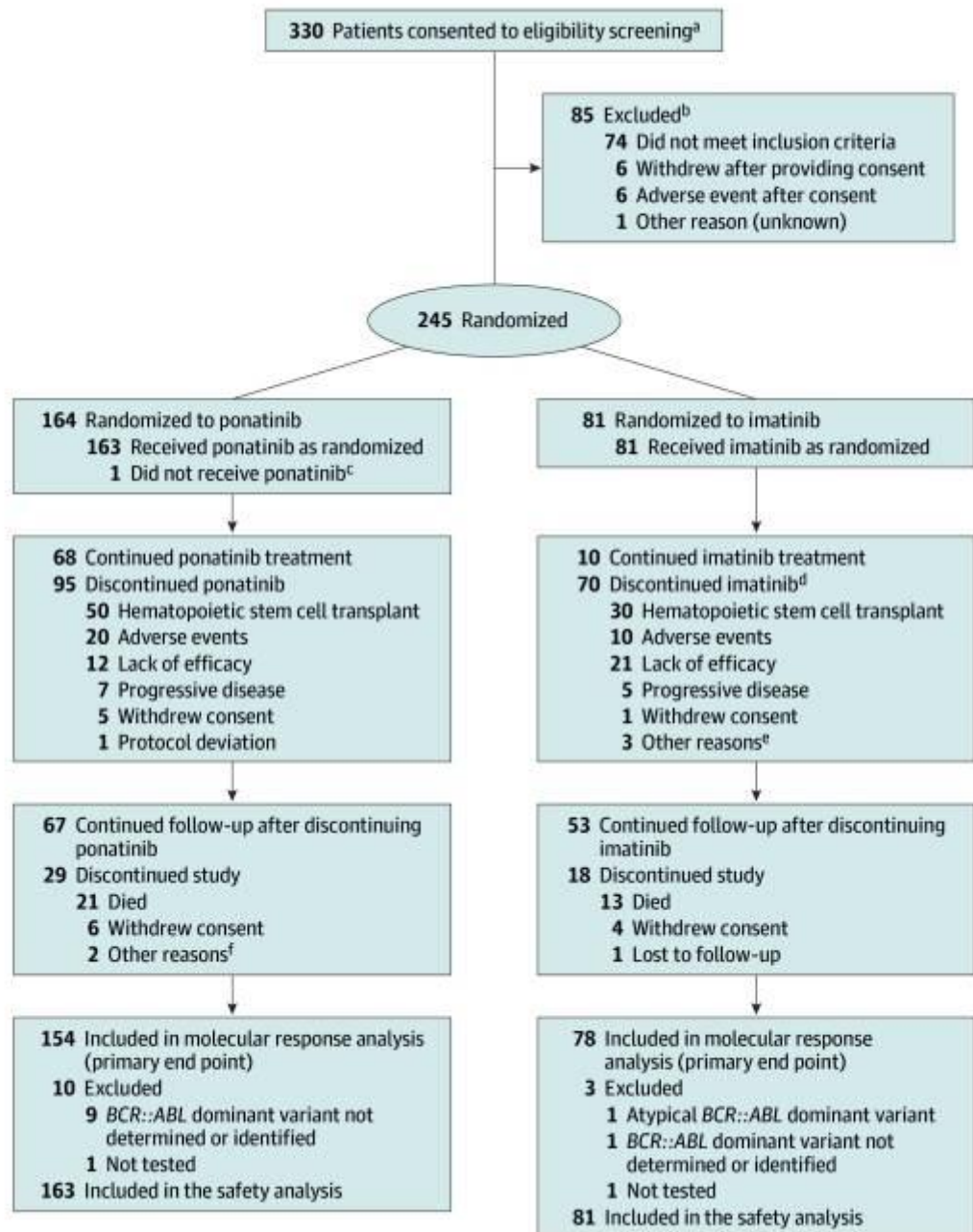
el 43,2%, 43,2% y 27,3% de los pacientes, respectivamente; 5 pacientes tuvieron efectos adversos oclusivos fatales.

Si bien no existen datos aleatorizados que comparen los TKI de segunda generación con ponatinib en la LLA Ph+, en un análisis de puntuación de propensión (*propensity score*) que comparó estudios prospectivos de hyperCVAD más ponatinib e hyperCVAD más dasatinib, el uso de ponatinib como tratamiento de primera línea resultó en una supervivencia global a 3 años superior (83 % frente a 56 %). De forma idéntica, el ensayo PONALFIL incluyó una comparación mediante *propensity score* entre imatinib y ponatinib, ambos combinados con la misma quimioterapia, que resultó significativamente favorable a la combinación de ponatinib (SG a 3 años, 96% vs. 53%; P = 0,002) (21).

Ensayo clínico fase 3

El ensayo de fase 3 **PhALLCON** aleatorizó a 245 pacientes adultos (sin restricción de edad) en una proporción de 2:1 para recibir quimioterapia de baja intensidad combinada con ponatinib (30 mg/día) o imatinib (600 mg/día) seguida de ponatinib o imatinib en monoterapia tras el ciclo 20 del ensayo (22). La dosis de ponatinib se redujo a 15 mg al lograr la remisión completa con ERM negativa. La última fecha de seguimiento publicada fue el 12 de agosto de 2022. El criterio de valoración principal de este análisis fue la RC con ERM $\leq 0,01\%$, evaluada centralizadamente mediante PCR cuantitativa para *BCR::ABL1*, con RC mantenida durante al menos 4 semanas al final del ciclo 3 de tratamiento. El criterio de valoración secundario clave fue la SLE.

Figura 1. Flujo de participantes en el ensayo PhALLCON.



Se aleatorizaron 245 pacientes (mediana de edad: 54 años [límites, 19-82 años]), con un 37,1% de los pacientes de 60 años o más; 133 [54,3%] mujeres) (Figura 1 y Tabla 1), 164 a recibir ponatinib y 81 a recibir imatinib.

Tabla 1. Características demográficas y de la enfermedad de los participantes al inicio del estudio.

Table 1. Baseline Participant Demographics and Disease Characteristics		
Characteristics	Ponatinib (n = 164)	Imatinib (n = 81)
Age, y		
Median (range)	54 (19-82)	52 (19-75)
≥60, No. (%)	61 (37.2)	30 (37.0)
Sex, No. (%)		
Female	90 (54.9)	43 (53.1)
Male	74 (45.1)	38 (46.9)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status score, No. (%) ^a		
0 (Best)	72 (43.9)	33 (40.7)
1	85 (51.8)	43 (53.1)
2 (Worst)	7 (4.3)	5 (6.2)
Central nervous system disease/extramedullary disease, No. (%) ^b		
	10 (6.1)	3 (3.7)
BCR::ABL1 dominant isoform, No. (%)		
p190	114 (69.5)	53 (65.4)
p210	40 (24.4)	25 (30.9)
Atypical	0	1 (1.2)
Undetermined or not tested ^c	10 (6.1)	2 (2.5)
Cardiovascular comorbidities, No. (%) ^d		
≥1	92 (56.4)	52 (64.2)
≥2	45 (27.6)	27 (33.3)
Hypertension ^e	58 (35.6)	30 (37.0)
Diabetes	39 (23.9)	24 (29.6)
Obesity ^f	33 (20.2)	19 (23.5)
Dyslipidemia ^g	29 (17.8)	23 (28.4)
History of smoking ^h	44 (27.0)	26 (32.1)

La tasa de RC con ERM $\leq 0,01$ % fue significativamente mayor con ponatinib (34,4% [53/154]) frente a imatinib (16,7% [13/78]) (diferencia de riesgo, 0,18 [IC del 95%, 0,06-0,29]; P=0,002), (Tabla 2) un hecho que en varios estudios se ha demostrado que se correlaciona con la supervivencia a largo plazo. La tasa de respuesta global al final de la inducción (RC y RC con recuperación hematológica incompleta) fue similar entre los grupos (ponatinib, 93,9%; imatinib, 97,5%); la mediana de tiempo desde la RC hasta la recaída no se alcanzó en el grupo de ponatinib y fue de 22,3 meses en el grupo de imatinib. A su vez, las respuestas moleculares fueron más duraderas en el grupo de ponatinib, con una mediana de tiempo hasta la pérdida de la negatividad de la EMR, que no se alcanzó para ponatinib frente a 20,9 meses para imatinib.

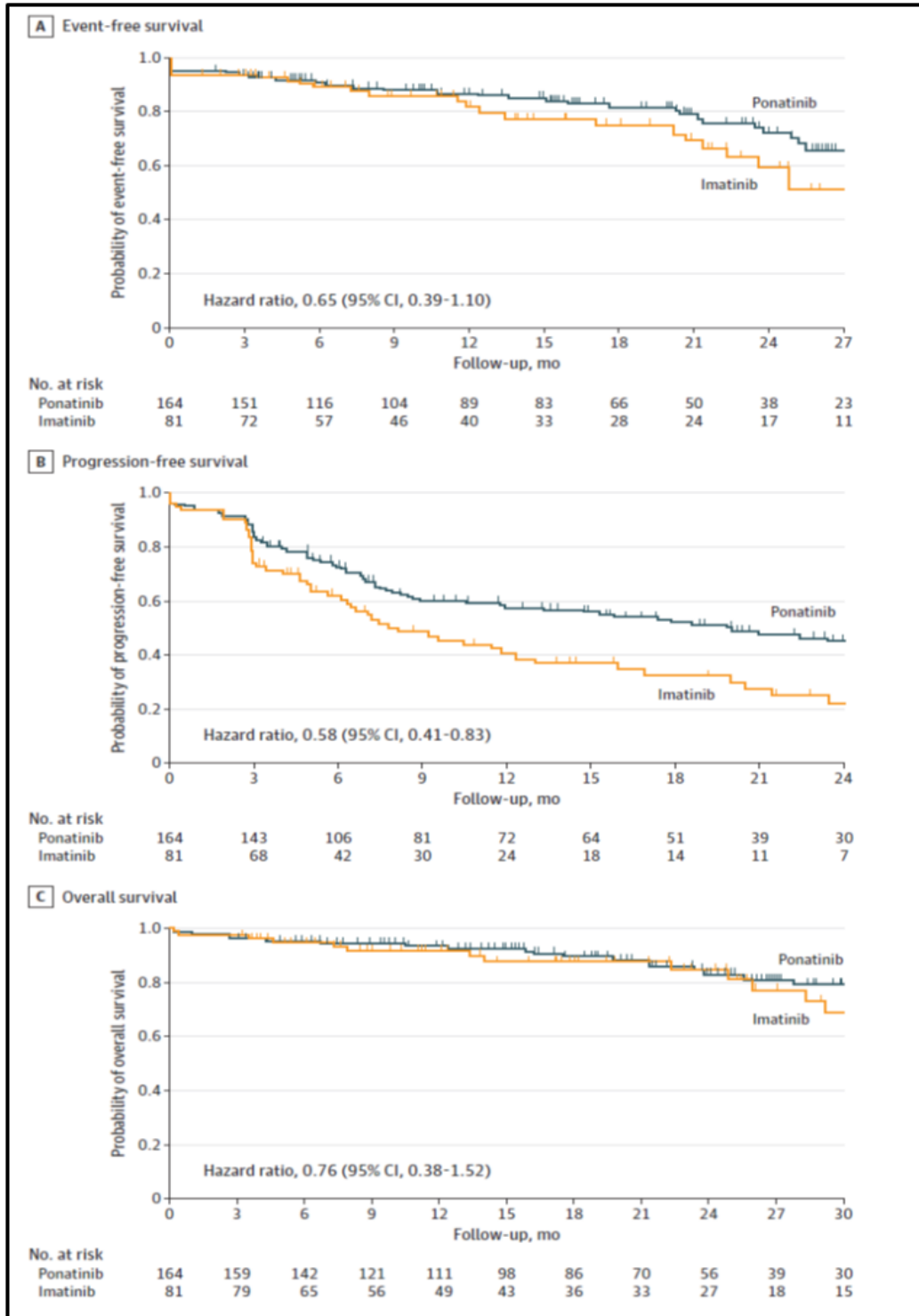
Tabla 2. RC con ERM negativa al final de la inducción y su duración

Table 2. Minimum Residual Disease Negativity With Complete Response at End of Induction: Response Rates and Durability of Response ^a					
Outcomes	Ponatinib (n = 154)	Imatinib (n = 78)	Risk difference (95% CI)	Relative risk (95% CI)	P value
Primary end point: MRD-negative complete remission at end of induction, No. (%) ^b	53 (34.4)	13 (16.7)	0.18 (0.06-0.29)	2.06 (1.19-3.56) ^c	.002 ^c
MRD negativity (MR4) at end of induction, No. (%)	61 (43.0) ^d	15 (22.1) ^d	0.21 (0.08-0.34)	1.94 (1.19-3.17) ^c	.002 ^c
Duration of MRD-negative complete remission	n = 53	n = 13			
Loss-of-response events, No. (%)	9 (17.0)	6 (46.2)			
Duration, median (95% CI), mo	NE (16.6-NE)	18.0 (8.4-27.8)	NA	NA	

En el momento del análisis, la SLE no había alcanzado el número de eventos preespecificado. La mediana de SLE no se alcanzó en el grupo de ponatinib y fue de 29 meses en el grupo de imatinib (cociente de riesgos, 0,65 [IC del 95 %, 0,39-1,10]). La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los dos grupos (cociente de riesgos, 0,76 [IC del 95 %, 0,38-1,52]). Aunque no se observaron diferencias significativas en la SG o la SLE en el momento del análisis, un análisis *post hoc* demostró que la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue 12 meses mayor en el grupo de ponatinib que en el grupo de imatinib (20,0 meses frente a 7,9 meses; cociente de riesgos, 0,58 [IC del 95 %, 0,41-0,83]) (figura 2). Como dato relevante, el 37,0 % (30/81) de los pacientes del grupo de imatinib interrumpieron el tratamiento para recibir un inhibidor de la tirosina quinasa de segunda o tercera generación y/o inmunoterapia, incluyendo el 16,0 % (13/81) que recibieron ponatinib.

En base a los resultados de este estudio en marzo de 2024, ponatinib recibió la aprobación acelerada de la FDA para el tratamiento de la LLA Ph+ de diagnóstico reciente en combinación con quimioterapia. En enero de 2026, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió una opinión favorable al empleo de ponatinib en combinación con quimioterapia de intensidad reducida en pacientes adultos con LLA Ph+ de diagnóstico reciente. Estudios *post hoc* de calidad de vida también fueron favorables a los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de ponatinib (23, 24), tanto en términos de resultados informados por los pacientes, como utilizando un enfoque de tiempo ajustado por calidad sin síntomas de enfermedad ni toxicidad.

Figura 2. Curvas actuariales de SLE, PFS y SG



Seguridad

El análisis de seguridad se restringirá al estudio PhALLCON, que es el ensayo pivotal que ha dado lugar a la aprobación de uso de ponatinib en combinación con quimioterapia en pacientes adultos con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico.

A la fecha de corte de datos (12 de agosto de 2022), la duración mediana del seguimiento fue de 20,1 meses (intervalo, 17,8-23,1 meses). Una mayor proporción de pacientes continuaba el tratamiento del estudio en el grupo de ponatinib (68/164 [41,5%]) que en el grupo de imatinib (10/81 [12,3%]). La razón más común para la interrupción del tratamiento en ambos grupos fue el aloTPH (30,5% en el grupo de ponatinib frente a 37,0% en el grupo de imatinib). La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento por falta de eficacia fue menor en el grupo de ponatinib (12/164 [7,3%]) que en el grupo de imatinib (21/81 [25,9%]), mientras que las interrupciones debidas a eventos adversos (EA) fueron similares para ambos grupos (12,2% para ponatinib y 12,3% para imatinib).

Las tasas de EA fueron comparables entre los grupos de ponatinib e imatinib, incluidos los EA de grado 3 o 4 (85,3 % y 87,7 %, respectivamente) y los eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART) (65,6 % y 59,3 %, respectivamente) (Tabla 3).

Tabla 3. Eventos adversos

Table 3. Adverse Events				
Adverse events	No. (%)			
	Ponatinib (n = 163)		Imatinib (n = 81)	
Treatment-emergent adverse events ^a				
Any	162 (99.4)		80 (98.8)	
Serious	97 (59.5)		45 (55.6)	
Grade 3-4	139 (85.3)		71 (87.7)	
Grade 5	8 (4.9)		4 (4.9)	
Treatment-related adverse events ^a				
Any	141 (86.5)		67 (82.7)	
Serious	34 (20.9)		16 (19.8)	
Grade 3-4	107 (65.6)		48 (59.3)	
Grade 5	0		1 (1.2)	
Adverse events of special interest				
Adjudicated arterial occlusive events ^b				
Any	4 (2.5)	2 (1.2)	1 (1.2)	0
Cardiovascular events	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
Cerebrovascular events	1 (0.6)	0	1 (1.2)	0
Peripheral vascular events	1 (0.6)	0	0	0
Adjudicated venous thromboembolic events ^b				
Any	19 (11.7)	6 (3.7)	10 (12.3)	1 (1.2)
Peripherally inserted central catheter line or central venous catheter related	8 (4.9)	NA	6 (7.4)	NA
Deep vein thrombosis	13 (8.0)	5 (3.1)	9 (11.1)	0
Superficial vein thrombosis	5 (3.1)	0	0	0
Pulmonary embolism	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.2)

Los AE hematológicos de grado 3 o 4 más comunes fueron la trombocitopenia (ponatinib, 63,2 %; imatinib, 58,0 %), leucopenia (53,4% y 49,4%, respectivamente) y la neutropenia (49,1 % y 45,7 %, respectivamente). Los TEAE no hematológicos de grado 3 o 4 más comunes fueron aumento de ALT (ponatinib, 19,0%; imatinib, 8,6%), hipertensión (12,3% y 6,2%, respectivamente), aumento de la lipasa (12,9% y 18,5%, respectivamente) e hipopotasemia (6,1% y 18,5%, respectivamente). La pancreatitis ocurrió en el 31,3% de los pacientes en el grupo de ponatinib (2,5% de eventos graves) y en el 37,0% de los pacientes en el grupo de imatinib (ningún evento grave). Los AE graves ocurrieron en el 59,5% de los pacientes en el grupo de ponatinib y en el 55,6% de los pacientes en el grupo de imatinib (Tablas 4 y 5).

Tabla 4. Principales eventos adversos hematológicos y no hematológicos

eTable 8. Treatment-Emergent Adverse Events				
Event, No. (%)	Ponatinib group (n = 163)		Imatinib group (n = 81)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Any ^a	162 (99)	147 (90)	80 (99)	75 (93)
Hematologic				
Anemia ^b	118 (72)	50 (31)	54 (67)	29 (36)
Platelet count decreased ^b	111 (68)	103 (63)	56 (69)	47 (58)
White blood cell count decreased ^b	111 (68)	87 (53)	52 (64)	40 (49)
Neutrophil count decreased ^b	98 (60)	80 (49)	43 (53)	37 (46)
Lymphocyte count decreased ^b	93 (57)	62 (38)	47 (58)	38 (47)
Febrile neutropenia	41 (25)	38 (23)	17 (21)	15 (19)
Nonhematologic				
Headache	70 (43)	3 (2)	35 (43)	1 (1)
Alanine aminotransferase increased	68 (42)	31 (19)	27 (33)	7 (9)
Constipation	62 (38)	1 (1)	17 (21)	1 (1)
Pyrexia	61 (37)	4 (2)	21 (26)	2 (2)
Nausea	57 (35)	5 (3)	41 (51)	6 (7)
Hypertension	52 (32)	20 (12)	11 (14)	5 (6)
Peripheral neuropathy	51 (31)	1 (1)	19 (23)	1 (1)
Lipase increased	44 (27)	21 (13)	29 (36)	15 (19)
Fatigue	43 (26)	3 (2)	18 (22)	1 (1)
Hypokalemia	40 (25)	10 (6)	31 (38)	15 (19)
Vomiting	36 (22)	2 (1)	31 (38)	2 (2)
Diarrhea	28 (17)	0	27 (33)	2 (2)
Peripheral edema	17 (10)	0	26 (32)	1 (1)

^aAdverse events that occurred in $\geq 25\%$ of patients in either treatment group are shown.
^bBased on laboratory values.

Tabla 5. Eventos adversos graves presentes en más de dos enfermos

eTable 9. Serious Treatment-Emergent Adverse Events Reported in More Than Two Patients		
Event, No. (%)	Ponatinib group (N = 163)	Imatinib group (N = 81)
Any	97 (60)	45 (56)
Febrile neutropenia	27 (17)	12 (15)
Pyrexia	6 (4)	3 (4)
Septic shock	6 (4)	3 (4)
Thrombocytopenia	6 (4)	2 (2)
COVID-19	7 (4)	1 (1)
Sepsis	6 (4)	2 (2)
Pneumonia	4 (2)	3 (4)
Neutropenia	4 (2)	1 (1)
Anemia	4 (2)	0
Pancreatitis	4 (2)	0
COVID-19 pneumonia	3 (2)	2 (2)
Cellulitis	2 (1)	1 (1)
Acute kidney injury	3 (2)	0
Device-related infection	3 (2)	0
Headache	3 (2)	0
Urinary tract infection	3 (2)	0
Dyspnea	2 (1)	2 (2)
Platelet count decreased	2 (1)	2 (2)
Intracranial hemorrhage	2 (1)	1 (1)
Muscular weakness	1 (1)	2 (2)
Neutrophil count decreased	1 (1)	2 (2)
Stomatitis	1 (1)	2 (2)

Las reducciones de dosis debidas a EART se produjeron con tasas similares en el grupo de ponatinib (20,2 %) y en el grupo de imatinib (22,2 %). Las interrupciones de la dosis debido a EART fueron más frecuentes con ponatinib (68,1 %) que con imatinib (39,5 %). Las tasas de interrupción del tratamiento debido a EART fueron similares en ambos grupos (ponatinib, 10,4%; imatinib, 8,6%).

Se notificaron eventos oclusivos arteriales en el 2,5 % de los pacientes que recibieron ponatinib y en el 1,2 % de los que recibieron imatinib; se notificaron eventos oclusivos arteriales de grado 3 o 4 en el 1,2 % de los pacientes que recibieron ponatinib (Tabla 3). Las tasas de eventos tromboembólicos venosos fueron comparables entre los grupos (ponatinib, 11,7 %; imatinib, 12,3 %), incluidos los eventos asociados con los catéteres de inserción periférica (4,9 % y 7,4 %, respectivamente). No se registraron muertes relacionadas con eventos oclusivos arteriales ni eventos tromboembólicos venosos en ninguno de los grupos.

Las muertes durante el estudio (notificadas hasta 30 días después de la última dosis del fármaco en estudio) ocurrieron en el 4,9 % de los pacientes en ambos grupos (ponatinib, 8 pacientes; imatinib, 4 pacientes). Se notificó una muerte relacionada con el tratamiento en el grupo de imatinib (muerte súbita; disminución del nivel de conciencia); todas las demás muertes se debieron a infecciones o eventos respiratorios no relacionados con el tratamiento.

Discusión

La combinación de imatinib (único TKI aprobado en España para el tratamiento de primera línea de la LLA Ph+) y quimioterapia se considera como el tratamiento estándar de los pacientes con LLA Ph+ de nuevo diagnóstico. Las tasas de RC son superiores al 90%, mientras que la frecuencia de RMC se sitúa entre el 20% y el 40% y las tasas de SG y SLE a 5 años oscilan entre el 40% y el 60%. Los estudios fase 2 de ponatinib combinado con quimioterapia tipo HyperCVAD o BFM demostraron tasas similares de RC pero una mayor frecuencia de RMC (40%-60%). El valor pronóstico de la RC con EMR al final de la en la LLA Ph+ de nuevo diagnóstico se sugirió en un metaanálisis que demostró una SG significativamente más larga en pacientes que lograron la RC con EMR negativa al final de la inducción en comparación con aquellos sin EMR negativa o únicamente con RC citológica (25).

Los resultados alentadores de los estudios fase 2 motivaron la realización del ensayo clínico fase 3 PhALLCON. La superioridad observada de ponatinib sobre imatinib para lograr el criterio de valoración principal (RC con EMR negativa al final de la inducción) en el primer análisis publicado (22) podría traducirse en una mejor supervivencia a largo plazo con un seguimiento adicional, actualmente en curso. Esto se ve respaldado además por las tendencias a una mejor SLE (ponatinib, mediana no alcanzada; imatinib, 29,0 meses) y SLP (mediana de 20,0 meses frente a 7,9 meses), a pesar de que el número de eventos era insuficiente para realizar pruebas estadísticas formales.

Un dato interesante es que el beneficio de ponatinib sobre imatinib para alcanzar la remisión completa con EMR negativa fue consistente en todos los subgrupos de edad evaluados, incluidos los pacientes de 60 años o más. Esto último es importante porque los pacientes mayores representan una población difícil de tratar, con una respuesta subóptima a opciones de quimioterapia intensiva y aloTPH.

La tolerabilidad del tratamiento con ponatinib fue comparable a la del imatinib cuando se combinó con quimioterapia de intensidad reducida en pacientes con LLA Ph+ de diagnóstico reciente y sin comorbilidades cardiovasculares graves (según el protocolo del estudio). Los eventos oclusivos arteriales y venosos fueron infrecuentes y se dieron con similar frecuencia entre los grupos de tratamiento. Estas tasas de eventos son inferiores a las notificadas previamente en estudios fase 2.

En el ensayo PhALLCON, la corta duración del seguimiento y el número poco frecuente de eventos no permitió un análisis estadístico adecuado de la SLE y la SG. En el momento actual se está analizando el seguimiento a largo plazo. El ITK comparador en este estudio, imatinib, es adecuado para España, donde imatinib sigue siendo el ITK estándar de primera línea. Ponatinib en combinación con quimioterapia de baja intensidad podría en un futuro no ser el tratamiento de elección en primera línea, dados los resultados de ensayos clínicos recientes que combinan ponatinib o dasatinib con blinatumomab sin quimioterapia o con quimioterapia reducida a la mínima expresión.

La dosis de ponatinib en combinación con quimioterapia para tratamiento de primera línea en la LLA Ph+ no está bien establecida. De los estudios fase 2 se desprende que la dosis inicial de 45 mg/día no puede mantenerse a largo plazo por

la frecuencia elevada de eventos cardiovasculares. La tendencia en ensayos recientes es utilizar la dosis de 45 mg/día únicamente hasta la obtención de la RC, para descender luego a 30 mg/día o 15 mg/día cuando se obtenga la RMC. Otra alternativa, la seguida en el ensayo PhALLCON, es iniciar el tratamiento a dosis de 30 mg/día y disminuir a 15 mg/día una vez se obtenga una RMC mantenida.

Conclusiones

1. Los estudios fase 2 con ponatinib y quimioterapia presentan una tasa de RC con EMR negativa superior a estudios similares con imatinib y quimioterapia, con ventajas en supervivencia, observadas a partir de comparaciones históricas mediante *propensity score*.
2. En el ensayo PhALLCON, la tasa de RC con EMR negativa fue significativamente mayor con ponatinib que con imatinib. Ponatinib presentó un perfil de seguridad manejable, comparable al de imatinib.
3. La dosis inicial de ponatinib puede ser de 30 mg/día, con reducción a 15 mg/día, una vez alcanzada la RMC estable.
4. Estos resultados sugieren la idoneidad de ponatinib como ITK de primera línea en combinación con quimioterapia para la LLA Ph+ y llevaron a la aprobación por parte de la FDA y la EMA del uso de ponatinib en combinación con quimioterapia de intensidad reducida en pacientes adultos con LLA Ph+ de diagnóstico reciente.
5. Todo lo anterior lleva a recomendar el empleo de ponatinib como tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con LLA Ph+ de cualquier edad.

Bibliografía

1. Tran V, Salafian K, Michaels K, Jones C, Reed D, Keng M, et al. MRD in Philadelphia chromosome-positive ALL: Methodologies and clinical implications. *Curr Hematol Malig Rep.* 2024;19(3):186–196.
2. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009;113(19):4489-96. DOI: 10.1182/blood-2009-01-199380.
3. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(6):843-50. DOI: 10.1182/blood-2013-09-529008.
4. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* 2002;100(7):2357-66. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0704.
5. Daver N, Thomas D, Ravandi F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015;100(5):653-61. DOI: 10.3324/haematol.2014.118588.
6. Ribera JM, Oriol A, Gonzalez M, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica* 2010;95(1):87-95. DOI: 10.3324/haematol.2009.011221.
7. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol* 2010;28(22):3644-52. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1287.
8. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(24):3711-9. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627935.
9. Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for

- BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2011;25(1):41-7. DOI: 10.1038/leu.2010.228.
10. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015;121(23):4158-64. DOI: 10.1002/cncr.29646.
 11. Pfeifer H, Lang F, Fiedler W, et al. Update on GMALL Trial 08/2013 Shows Durable Favorable Outcome of Newly Diagnosed Adult Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL) with Imatinib, Dose-Reduced Induction Followed By Stem Cell Transplantation. *Blood* 2024;144:1:840.
 12. Short NJ, Jabbour E, Macaron W, et al. Ultrasensitive NGS MRD assessment in Ph+ ALL: Prognostic impact and correlation with RT-PCR for BCR::ABL1. *Am J Hematol* 2023;98(8):1196-1203. DOI: 10.1002/ajh.26949.
 13. Kim DY, Joo YD, Lim SN, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126(6):746-56. DOI: 10.1182/blood-2015-03-636548.
 14. Chalandon Y, Rousselot P, Chevret S, et al. Nilotinib with or without cytarabine for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2024;143(23):2363-2372. DOI: 10.1182/blood.2023023502.
 15. Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 2016;128(6):774-82. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700153.
 16. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz , et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404. doi: 10.1182/blood-2016-09-739086.
 17. Kantarjian H, Short NJ, Jain N, et al. Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-months follow-up results. *Am J Hematol* 2023;98(3):493-501. DOI: 10.1002/ajh.26816.
 18. Ribera JM, Morgades M, Ribera J, et al. Ponalfil trial for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Long-term results. *Hemasphere* 2024;8(4):e67. DOI: 10.1002/hem3.67.
 19. Martinelli G, Papayannidis C, Piciocchi A, et al. INCB84344-201: Ponatinib and steroids in frontline therapy for unfit patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2022;6(6):1742-1753. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004821.
 20. Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia

- chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer* 2016;122(23):3650-3656. DOI: 10.1002/cncr.30231.
21. Ribera JM, García-Calduch O, Ribera J, et al. Ponatinib, chemotherapy, and transplant in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2022;6(18):5395-5402.
 22. Jabbour E, Kantarjian HM, Aldoss I, et al. Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024;331(21):1814-1823. DOI: 10.1001/jama.2024.4783.
 23. Ashaye A, Shi L, Aldoss I, Montesinos P, et al. Patient-reported outcomes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia patients treated with ponatinib or imatinib: results from the PhALLCON trial. *Leukemia.* 2025 Jun;39(6):1342-1350. doi: 10.1038/s41375-025-02608-4.
 24. Ashaye A, Shi L, Aldoss I, Montesinos P, et al. Quality-Adjusted Time Without Symptoms of Disease or Toxicity (Q-TWiST) in Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Comparison of Ponatinib Versus Imatinib. *Cancer Med.* 2025;14(7):e70780. doi: 10.1002/cam4.70780.
 25. Ashaye A, Chalandon Y, Dombret H, et al. Minimal residual disease-negative complete remission at the end of induction is a prognostic indicator of long-term survival in adult patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia receiving first-line therapy. *Blood.* 2023;142(suppl 1):6075. doi:10.1182/blood-2023-179645