NIBCLUS
PONATINIB 15 y 45 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

Venta bajo receta — Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de 45 mg contiene:

Ponatinib Clorhidrato	48,1 mg
Lactosa Monohidrato CD	121 mg
Celulosa Microcristalina PH 200	109,9 mg
Almidón Glicolato de sodio	15 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	3 mg
Estearato de Magnesio	3 mg
Alcohol Polivinílico*	3,6 mg
Dióxido de Titanio*	1,89 mg
Polietilenglicol*	1,8 mg
Talco*	1,35 mg
Colorante amarillo tartrazina, laca alumínica (CI 19140:1)*	0,18 mg
Óxido de Hierro Amarillo (CI 77492)*	0,18 mg

*Componentes del OPADRY II amarillo 85F92773

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene:

Ponatinib Clorhidrato	16,03 mg
Lactosa Monohidrato CD	40,33 mg
Celulosa Microcristalina PH 200	36,64 mg
Almidón Glicolato de sodio	5 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1 mg
Estearato de Magnesio	1 mg
Alcohol Polivinílico*	1,2 mg
Dióxido de Titanio*	0,63 mg
Polietilenglicol*	0,60 mg
Talco*	0,45 mg
Colorante amarillo tartrazina, laca alumínica (CI 19140)*	0,06 mg
Óxido de Hierro Amarillo (CI 77492)*	0,06 mg

*Componentes del OPADRY II amarillo 85F92773

Acción Terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa, código ATC: L01EA05

Indicaciones terapéuticas
Ponatinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB) que sean resistentes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.
Ponatinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+ LLA), que sean resistentes a dasatinib, que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.
Ver sección "Posología y forma de administración" para la información sobre la evaluación del estado cardiovascular antes de iniciar el tratamiento y sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo" para las situaciones en las que se debe considerar un tratamiento alternativo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Ponatinib es un potente paninhibidor de BCR-ABL con elementos estructurales, cómo un triple enlace de carbono-carbono, que proporcionan una unión de gran afinidad a la BCR-ABL natural y a las formas mutantes de la quinasa ABL. Ponatinib inhibe la actividad *in vitro* de la tirosina quinasa de ABL y ABL con mutación T315I con concentraciones de IC50 de 0,4 nM y 2,0 nM, respectivamente. En análisis celulares, Ponatinib fue capaz de superar la resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib mediada por mutaciones del dominio de quinasa de BCR-ABL. En estudios de mutagenia preclínicos se determinó que 40 nM era la concentración de Ponatinib suficiente para inhibir en > 50% la viabilidad de las células que expresaban todos los mutantes de BCR-ABL examinados (incluido T315I) y suprimir la aparición de clones mutantes. En un análisis de mutagenia acelerado celular no se detectaron mutaciones en BCR-ABL que pudiesen conferir resistencia a 40 nM de Ponatinib. Ponatinib redujo el tumor y prolongó la supervivencia en ratones con tumores que expresaban BCR-ABL nativo o mutante T315I. En dosis de 30 mg o superiores, las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estacionario de Ponatinib excedieron habitualmente de 21 ng/ml (40 nM). En dosis de 15 mg o superiores, 32 de 34 pacientes (94%) experimentaron una reducción ≥ 50% de la fosforilación de CRK-like (CRKL), un biomarcador de la inhibición de BCR-ABL, en células mononucleares de sangre periférica. Ponatinib inhibe la actividad de otras quinasas clínicamente importantes con valores de CI50 inferiores a 20 nM y ha tenido actividad celular contra RET, FLT3 y KIT y miembros de las familias de quinasas FGFR, PDGFR y VEGFR.

Eficacia clínica y seguridad
Estudio 1
Se han evaluado la seguridad y la eficacia de Ponatinib en pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa (ITC) en un ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo. Todos los pacientes recibieron 45 mg de Ponatinib una vez al día, con la posibilidad de reducciones e interrupciones de la dosis, seguidas de reanudación e incremento de la dosis. Se asignó a los pacientes a una de seis cohortes en función de la fase de la enfermedad (LMC FC, LMC FA o LMC FB/LLA Ph+), la resistencia o intolerancia (R/I) a dasatinib o nilotinib y la presencia de la mutación T315I.
La resistencia en la LMC FC se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica completa (en 3 meses), una respuesta citogenética leve (en 6 meses) o una respuesta citogenética importante (en 12 meses) con dasatinib o nilotinib. También se consideró resistentes a los pacientes con LMC FC que presentaron desaparición de la respuesta o una mutación en el dominio de quinasa en ausencia de una respuesta citogenética completa o progresión a la LMC FA o LMC FB en cualquier momento con dasatinib o nilotinib. La resistencia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ se definió como la incapacidad de conseguir una respuesta hematológica importante (LMC FA en 3 meses; LMC FB/LLA Ph+ en 1 mes), desaparición de la respuesta hematológica importante (en cualquier momento) o aparición de una mutación en el dominio de quinasa en ausencia de una respuesta hematológica importante con dasatinib o nilotinib.
La intolerancia se definió como la suspensión de dasatinib o nilotinib por toxicidades a pesar de un tratamiento óptimo en ausencia de una respuesta citogenética completa en los pacientes con LMC FC o una respuesta hematológica importante en los pacientes con LMC FA, LMC FB o LLA Ph+.
La variable primaria de la eficacia en la LMC FC fue la respuesta citogenética importante (RCI), que combina las respuestas citogenéticas completas y parciales (RCC y RCP) a los 12 meses. Las variables secundarias de la eficacia en la LMC FC fueron la respuesta hematológica completa (RHC) y la respuesta molecular importante (RMI).
La variable primaria de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fue la respuesta hematológica importante (RHI), definida como una respuesta hematológica completa (RHC) o la ausencia de signos de leucemia (ASL). Las variables secundarias de la eficacia en la LMC FA y la LMC FB/LLA Ph+ fueron la RCI y la RMI.
En todos los pacientes, otras variables secundarias de la eficacia fueron los siguientes: RCI confirmada, tiempo hasta la respuesta, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Asimismo, se realizaron análisis post-hoc para evaluar la relación de los resultados a corto plazo de las respuestas citogénicas (RCI) y molecular (RMI) con los resultados a largo plazo de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, el mantenimiento de la respuesta (RCI y RMI) después de la reducción de dosis y la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global según el estado de los acontecimientos oclusivos arteriales.
Se incluyó en el ensayo a 449 pacientes, de los cuales 444 fueron aptos para análisis: 267 con LMC FC (cohorte R/I: n = 203, cohorte con T315I: n = 64), 83 con LMC FA (cohorte R/I: n = 65, cohorte con T315I: n = 18), 62 con LMC FB (cohorte R/I: n = 38, cohorte con T315I: n = 24) y 32 con LLA Ph+ (cohorte R/I: n = 10, cohorte con T315I: n = 22). Se consiguió previamente una RCI o una respuesta mejor (RCI, RMI o RMC) a dasatinib o nilotinib solo en el 26% de los pacientes con LMC FC y una RHI o una respuesta mejor (RHI, RCI, RMI o RMC) solo en el 21% y el 24% de los pacientes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+, respectivamente. Las características demográficas basales se describen en la Tabla 1.

Tabla 1: Datos demográficos y características de la enfermedad del estudio 1

Características de los Pacientes en el momento de la incusión	Población total de seguridad N=449
Edad	
Mediana, años (intervalo)	59 (18-94)
Sexo, n (%)	
Varones	238 (53%)
Raza, n (%)	
Asiática	59 (13%)
Negra/Afroamericana	25 (6%)
Blanca	352 (78%)
Otra	13 (3%)
Estado Funcional ECOG, n (%)	
ECOG = 0 o 1	414 (92%)
Antecedentes de la Enfermedad	
La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (intervalo)	6,09 (0,33-28,47)
Resistente al tratamiento previo con ITC[a]*, n (%)	374 (88%)
Tratamiento previo con ITC - número de pautas, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutación de BCR-ABL detectada en el momento de la inclusión, n (%)	
Ninguna	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
Enfermedades concomitantes	
Hipertensión	159 (35%)
Diabetes	57 (13%)
Hipercolesterolemia	100 (22%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	67 (15%)

[a]* de 427 pacientes que notificaron tratamiento previo con dasatinib o nilotinib
[b] de los pacientes con una o más mutaciones en el dominio de quinasa BCR-ABL detectadas en el momento de la inclusión; se detectaron 37 mutaciones únicas.

El 55% de los pacientes presentaba una o más mutaciones en el dominio de quinasa de BCR-ABL en el momento de la inclusión; las más frecuentes eran las siguientes: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) y F359V (4%). En el 67% de los pacientes con LMC FC de la cohorte R/I no se detectaron mutaciones al principio del estudio.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2, la Tabla 3 y la Tabla 4.

Tabla 2: Eficacia de Ponatinib en pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes

	Total (N=267)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N=203)	Cohorte T315I (N=64)
Respuesta Citogenética			
Importante (RCI)[a] % (IC del 95%)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Completa (RCC) % (IC del 95%)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Respuesta Molecular Importante[b], % (IC del 95%)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)

[a] La variable primaria en las cohortes con LMC FC fue la RCI, que combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).
[b] Medida en sangre periférica. Definida como un cociente ≤ 0,1% de transcritos de BCR-ABL/ABL en la Escala internacional (IS) (es decir, ≤ 0,1% de BCR-ABL^{IS}; los pacientes deben tener el transcrito b2a2/b3a2 (p210)), en sangre periférica medido mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT-PCR).
Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.

Los pacientes con LMC FC que recibieron previamente menos ITC obtuvieron mayores respuestas citogenéticas, hematológicas y moleculares. De los pacientes con LMC FC tratados anteriormente con uno, dos, tres o cuatro ITC, el 75% (12/16), el 68% (66/97), el 44% (63/142) y el 58% (7/12) lograron una RCI con Ponatinib, respectivamente. La mediana de intensidad de la dosis fue de 28 mg/día o el 63% de la dosis de 45 mg prevista.
De los pacientes con LMC FC mutación detectada en el momento de la inclusión, el 49% (66/136) consiguió una RCI. Por cada mutación de BCR-ABL detectada en más de un paciente con LMC FC en el momento de la inclusión, se logró una RCI después del tratamiento con Ponatinib.
En los pacientes con LMC FC que lograron una RCI, la mediana del tiempo hasta la RCI fue de 2,8 meses (intervalo: 1,6-11,3 meses) y en los pacientes que lograron una RMI, la mediana del tiempo hasta la RMI fue de 5,5 meses (intervalo: 1,8-55,5 meses). En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, no se habían alcanzado todavía las medianas de las duraciones de la RCI y la RMI. Basándose en las estimaciones de Kaplan-Meier, se previó que el 82% (IC del 95%: [74%–88%]) de los pacientes con LMC FC (mediana de la duración del tratamiento: 32,2 meses) que consiguieron una RCI mantendrían esta respuesta a los 48 meses y el 61% (IC del 95%: [51%- 70%]) de los pacientes con LMC FC que lograron una RMI mantendrían esta respuesta a los 36 meses. La probabilidad de que todos los pacientes con LMC FC mantengan una RCI y RMI no cambia cuando el análisis se amplía a 5 años.
Con un seguimiento mínimo de 64 meses, el 3,4% (9/267) de los pacientes con LMC-FC experimentaron una transformación de su enfermedad a LMC-FA o LMC-FB.
Para el total de los pacientes con LMC FC (n = 267), así como pacientes A en la cohorte R/I de LMC FC (n = 203) y pacientes B en la cohorte con T315I (n = 64), no se ha alcanzado todavía la supervivencia global media. Para el grupo total de pacientes con LMC FC, se ha estimado la probabilidad de supervivencia de 2, 3, 4 y 5 años en un 86%, 81,2%, 76,9% y 73,3% respectivamente.
Los pacientes con LMC-FC que consiguieron una respuesta RCgM o RMM dentro del primer año de tratamiento tuvieron una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global estadísticamente significativa en relación con los pacientes que no alcanzaron el objetivo del tratamiento. Una RCgM en el punto de referencia de los 3 meses se correlacionó sólidamente y de forma estadísticamente significativa con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global (p < 0,0001 y p = 0,0006, respectivamente). Se consiguió una significación estadística en la correlación de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con una RCgM en el punto de referencia de los 12 meses (p = < 0,0001 y p = 0,0012, respectivamente).

Tabla 3: Eficacia de Ponatinib en pacientes con LMC en fase avanzada resistentes o intolerantes

	LMC en fase acelerada			LMC en fase blástica		
	Total (N=83)	Resistentes o intolerantes		Total (N=62)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N=65)	Cohorte con T315I (N=18)		Cohorte R/I (N=38)	Cohorte con T315I (N=24)
Tasa de respuestas hematológicas						
Importante[a] (RHI) % (IC del 95%)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Completa[b] (RHC) % (IC del 95%)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Respuesta citogénica Importante[c] % (IC del 95%)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)

[a] La variable primaria en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia.
[b] RHI: leucocitos ≤ LSN del centro, RAN ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000 mm³, ausencia de blastocitos o promielocitos en sangre periférica, ≤ 5% de blastocitos en médula ósea, < 5% de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, < 5% de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepatomegalia ni esplenomegalia).
c La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).
Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.

La mediana de intensidad de la dosis fue de 32 mg/día en pacientes con LMC FA.

Tabla 4: Eficacia de Ponatinib en pacientes con LLA Ph+ resistentes o intolerantes

	Total (N=32)	Resistentes o intolerantes	
		Cohorte R/I (N=10)	Cohorte con T315I (N = 22)
Tasa de respuestas hematológicas			
Importante[a] (RHI) % (IC del 95%)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Completa[b] (RHC) % (IC del 95%)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Respuesta citogénica importante[c] % (IC del 95%)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)

[a] La variable primaria en las cohortes con LMC FA y LMC FB/LLA Ph+ fue la RHI, que combina las respuestas hematológicas completas y la ausencia de signos de leucemia.
[b] RHI: leucocitos ≤ LSN del centro, RAN ≥ 1.000/mm³, plaquetas ≥ 100.000 mm³, ausencia de blastocitos o promielocitos en sangre periférica, ≤ 5% de blastocitos en médula ósea, < 5% de mielocitos más metamielocitos en sangre periférica, < 5% de basófilos en sangre periférica y ausencia de afectación extramedular (sin hepatomegalia ni esplenomegalia).
c La RCI combina las respuestas citogenéticas completas (ausencia de células Ph+ detectables) y parciales (1% a 35% de células Ph+).
Fecha de corte de la base de datos: 6 de febrero de 2017.

La mediana de intensidad de la dosis fue de 44 mg/día en pacientes con LLA Ph+/LMC FB.
En los pacientes con LMC FA, con LMC FB y con LLA Ph+ que consiguieron una RHI, la mediana del tiempo hasta la RHI fue de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,8 meses), de 1,0 meses (intervalo: 0,4 a 3,7 meses) y de 0,7 meses (intervalo: 0,4 a 5,5 meses), respectivamente. En el momento de la notificación actualizada con un seguimiento de todos los pacientes durante un mínimo de 64 meses, la mediana de duración de la RHI en los pacientes con LMC FA (mediana de la duración del tratamiento: 19,4 meses), con LMC FB (mediana de la duración del tratamiento: 2,9 meses) y con LLA Ph+ (mediana de la duración del tratamiento: 2,7 meses) fue de 12,9 meses (intervalo: 1,2 a 68,4 meses), de 6,0 meses (intervalo: 1,8 a 59,6 meses) y de 3,2 meses (intervalo: 1,8 a 12,8 meses), respectivamente.
En todos los pacientes del estudio 1 fase 2, la relación entre intensidad y seguridad de la dosis indicó que se producen incrementos significativos de los acontecimientos adversos de grado ≥ 3 (insuficiencia cardiaca, trombosis arterial, hipertensión, trombocitopenia, pancreatitis, neutropenia, exantema, elevación de la ALT, elevación de la AST, aumento de la lipasa, mielosupresión, artralgia) en el intervalo posológico de 15-45 mg una vez al día.
El análisis de la relación entre intensidad y seguridad de la dosis en el estudio 1 fase 2 determinó que, después de ajustar las covariables, la intensidad total de la dosis está muy asociada a un mayor riesgo de oclusión arterial, con una probabilidad relativa de aproximadamente 1,6 por cada aumento de 15 mg. Además, los resultados de los análisis de la regresión logística de los datos de los pacientes del estudio en fase 1 sugieren una relación entre la exposición sistémica (AUC) y la aparición de acontecimientos trombóticos arteriales. Por consiguiente, cabe esperar que una reducción de la dosis disminuya el riesgo de acontecimientos oclusivos vasculares; sin embargo, el análisis sugirió que puede existir un efecto «residual» de las dosis más elevadas tan importante que puede que transcurran varios meses antes de que una reducción de la dosis se manifieste en una disminución del riesgo. Otras covariables que muestran una asociación estadísticamente significativa con la aparición de acontecimientos oclusivos vasculares en este análisis son los antecedentes de isquemia y la edad.

Reducción de la dosis en pacientes con LMC FC
En el estudio 1 fase 2 se recomendaron reducciones de la dosis después de los acontecimientos adversos. Se añadieron recomendaciones adicionales para la reducción futura de la dosis en todos los pacientes con LMC FC con ausencia de acontecimientos adversos en este estudio con el objetivo de reducir el riesgo de sufrir acontecimientos oclusivos vasculares.
Con un seguimiento mínimo de 48 meses, y aproximadamente 2 años después de la recomendación de la potencial reducción de la dosis, había 110 pacientes LMC FC participando. Se notificó que la mayor parte de los pacientes del ensayo (82/110 pacientes; 75%) estaban recibiendo 15 mg en la última dosis, mientras que 24/110 pacientes (22%) estaban recibiendo 30 mg, y 4/110 (4%) estaban recibiendo 45 mg. En el momento del inicio de cierre del estudio (seguimiento mínimo de 64 meses y más de 3 años después de la recomendación de potencial reducción de la dosis), había 99 pacientes LMC FC participando, 77 (78%) de los cuales recibieron 15 mg como su última dosis del estudio.

Seguridad
En el estudio 1 fase 2, 86 pacientes con LMC FC lograron MCyR con una dosis de 45 mg y 45 pacientes con LMC FC lograron MCyR después de una reducción de la dosis a 30 mg, en la mayoría de los casos por acontecimientos adversos.
Cuarenta y cuatro de estos 131 pacientes presentaron acontecimientos oclusivos vasculares. La mayoría de los acontecimientos se produjeron con la dosis con la que el paciente logró la MCyR; se produjeron menos acontecimientos tras la reducción de la dosis.

Tabla 5: Primeros acontecimientos adversos oclusivos vasculares en pacientes con LMC FC que lograron la MCyR con 45 o 30 mg (datos obtenidos el 7 de abril de 2014)

	Dosis más reciente al inicio del primer acontecimiento oclusivo vascular		
	45 mg	30 mg	15 mg
MCyR lograda con 45 mg (N = 86)	19	6	0
MCyR lograda con 30 mg (N = 45)	1	13	5

El tiempo medio hasta la aparición de los primeros acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y de oclusión vascular arterial periférica fue de 351, 611 y 605 de forma respectiva. Cuando se ajustó a la exposición, la incidencia de los primeros acontecimientos oclusivos arteriales fue mayor en los dos primeros años de seguimiento y declinó según la intensidad decreciente de la dosis diaria (tras la recomendación para la reducción de las dosis). Factores diferentes a la dosis podrían contribuir también a este riesgo de oclusión arterial.

Eficacia
Están disponibles los datos del estudio 1 fase 2 para el mantenimiento de la respuesta (MCyR y MMR) en todos los pacientes con LMC FC a los que se aplicó una reducción de la dosis por cualquier motivo. La Tabla 6 muestra los datos de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 45 mg; también están disponibles unos datos similares de los pacientes que lograron la MCyR y la MMR con 30 mg.
La mayoría de los pacientes que experimentaron una reducción de la dosis mantuvieron la respuesta (MCyR y MMR) a lo largo del seguimiento actualmente disponible. Tras realizar una evaluación individual de beneficio-riesgo, a cierto número de pacientes no se le aplicó ninguna reducción de la dosis.

Tabla 6: Mantenimiento de la respuesta en pacientes con LMC FC que lograron la MCyR o la MMR con una dosis de 45 mg (datos obtenidos el 6 de febrero de 2017)

	MCyR obtenida con 45 mg (N = 86)		MMR obtenida con 45 mg (N = 63)	
	Número de pacientes	MCyR mantenida	Número de pacientes	MMR mantenida
Sin reducción de la dosis	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Reducción de la dosis solo a 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
reducción durante ≥ 3 meses a 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 6 meses a 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 12 meses a 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
reducción durante ≥ 18 meses a 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
reducción durante ≥ 24 meses a 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
reducción durante ≥ 36 meses a 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Cualquier reducción de dosis a 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
reducción durante ≥ 3 meses a 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
reducción durante ≥ 6 meses a 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
reducción durante ≥ 12 meses a 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
reducción durante ≥ 18 meses a 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
reducción durante ≥ 24 meses a 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
reducción durante ≥ 36 meses a 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

La actividad antileucémica de Ponatinib se evaluó también en un estudio en fase 1 de incremento escalonado de la dosis con 65 pacientes con LMC y LLA Ph+; este estudio se ha completado. De 43 pacientes con LMC FC, 31 consiguieron una RCI tras una mediana de seguimiento de 55,5 meses (intervalo: 1,7 a 91,4 meses). En el momento de la notificación, 25 pacientes con LMC FC presentaban una RCI (no se había alcanzado la mediana de duración de la RCI).

Estudio 2 fase 2 aleatorizado y abierto
En el estudio 2 fase 2, diseñado para la optimización de la dosis, se evaluaron la seguridad y la eficacia de Ponatinib. Los pacientes aptos padecían LMC FC y su enfermedad se consideraba resistente, como mínimo, a dos inhibidores de las cinasas previos o presentaban la mutación T315I. La resistencia de la LMC FC al inhibidor de las cinasas previo se definió como la ausencia de una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética leve (a los 6 meses) o una respuesta citogenética importante (a los 12 meses), o como la evolución de una nueva mutación del dominio de la proteína cinasa BCR-ABL1 o como una nueva evolución clonal. El nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} de los pacientes debía ser superior al 1% (por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) al comenzar su participación en el ensayo. Los pacientes recibieron una de las tres dosis iniciales: 45 mg por vía oral una vez al día, 30 mg por vía oral una vez al día o 15 mg por vía oral una vez al día. A aquellos pacientes que recibieron la dosis inicial de 45 o 30 mg se les redujo obligatoriamente la dosis a 15 mg diarios tras alcanzar un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1%. La variable primaria de la eficacia fue una respuesta molecular basada en la consecución de un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1% a los 12 meses.
Cuando se efectuó el corte de datos del análisis principal, todos los pacientes habían alcanzado el objetivo temporal de los 12 meses (variable primaria). La mediana de duración del seguimiento para la cohorte de 45 mg (N = 94) fue de 31,1 meses (IC del 95%: 24,1, 36,0). A continuación, se describen únicamente los resultados de eficacia para la dosis inicial recomendada de 45 mg. Un total de 282 pacientes recibieron Ponatinib: 94 de ellos recibieron una dosis inicial de 45 mg, 94 recibieron una dosis inicial de 30 mg y 94 recibieron una dosis inicial de 15 mg. Las características demográficas de referencia de aquellos pacientes que recibieron la dosis inicial de 45 mg se describen en la Tabla 7.

Tabla 7: Características patológicas y demográficas del estudio 2

Características del Paciente en la admisión	Ponatinib 45 mg → 15 mg (N= 94)
Edad	
Mediana de edad (intervalo)	46 (de 19 a 81)
Sexo, n (%)	
Masculino	50 (53%)
Raza, n (%)	
Caucásica	73 (78%)
Asiática	16 (17%)
Otra / Desconocida	4 (4%)
Negra o estadounidense de raza negra	1 (1%)
Estado Funcional ECOG, n (%)	
ECOG 0 o 1	93 (99%)
Antecedentes de la enfermedad	
Mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera dosis, años (intervalo)	5,5 (de 1 a 21)
Resistente al inhibidor de las cinasas previo, n (%)	92 (98%)
Presencia de una o más mutaciones del dominio de la proteína cinasa BCR-ABL, n (%)	41 (44%)
Número de inhibidores de las cinasas previos, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥ 3	50 (53%)
Mutación T315I en el valor de referencia	25 (27%)
Enfermedades concomitantes	
Hipertensión	29 (31%)
Diabetes	5 (5%)
Hipercolesterolemia	3 (3%)
Antecedentes de cardiopatía isquémica	3 (3%)

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 8.

La variable primaria se cumplió en aquellos pacientes que recibieron una dosis inicial de 45 mg.
En conjunto, el 44% de los pacientes presentaban una o más mutaciones del dominio de la proteína cinasa BCR-ABL al inicio del ensayo, siendo la T315I la más frecuente (27%). El análisis efectuado en subgrupos y basado en el estado de la mutación T315I mostró unos niveles de transcripción similares de BCR-ABL1^{IS} inferiores o iguales al 1% a los 2 meses tanto en pacientes con T315I, T315I como sin esta (ver Tabla 8 a continuación). No se detectaron mutaciones al inicio del ensayo en el 54% de los pacientes que recibieron la dosis inicial de 45 mg.
Con un seguimiento mínimo de dos años de los pacientes con LMC FC, el porcentaje de pacientes que experimentaron una transformación de la enfermedad a LMC FA o LMC FB fue del 10,6% y del 3,2% respectivamente.

Tabla 8: Resultados de eficacia en pacientes con LMC FC que recibieron una dosis inicial de 45 mg de Ponatinib en el estudio 2 fase 2

	Ponatinib 45 mg → 15 mg (N = 93) [(a)]
Respuesta molecular a los 12 meses [(b)]	
Nivel de transcripción general de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1% % (n/N) (IC del 98,3%) [(c)]	44% (41/93) (32%, 57%)
Pacientes con mutación T315I % (n/N) (IC del 95%)	44% (11/25) (24%, 65%)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (IC del 95%)	44% (29/66) [(d)] (32%, 57%)
Respuesta citogenética a los 12 meses	
Importante (RCI) [(e)] % (n/N) (IC del 95%)	48% (44/91) [(f)] (38%, 59%)
Pacientes con mutación T315I % (n/N) (IC del 95%)	52% (13/25) (31%, 72%)
Pacientes sin mutación T315I % (n/N) (IC del 95%)	46% (30/65) [(g)] (34%, 59%)

[(a)] Población por intención de tratar (N = 93) definida como aquellos pacientes con transcripciones de BCR ABL1 b2a2/b3a2.
[(b)] La variable primaria fue un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1% a los 12 meses. Definido como una proporción inferior o igual al 1% de transcripciones BCR ABL a ABL en la escala internacional (es decir, nivel de BCR ABL^{IS} inferior o igual al 1%; los pacientes deben presentar la transcripción b2a2/b3a2 [p210]) en sangre periférica medida por reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción cuantitativa (RCP-RTc).
[(c)] IC del 98,3% calculado con el método binomial exacto (Clopper-Pearson).
[(d)] De los 93 pacientes, dos no se sometieron a una evaluación de mutaciones inicial, por lo que se les excluyó del análisis de la respuesta por mutaciones.
[(e)] La variable secundaria fue la RCI a los 12 meses, que combina las respuestas citogenéticas completa (ausencia de células Ph+ detectables) y parcial (detección de entre el 1% y el 35% de células Ph+ en al menos 20 metafases).
[(f)] El análisis se basa en la población citogenética por intención de tratar (N = 91) definida como los pacientes que se sometieron a una evaluación citogenética inicial con al menos 20 metafases examinadas. Se excluyó del análisis a un paciente que presentó una respuesta citogenética completa al inicio del estudio.
[(g)] De los 91 pacientes, uno de ellos no se sometió a una evaluación de mutaciones inicial, por lo que se le excluyó del análisis de la respuesta por mutaciones.

Las variables secundarias de la eficacia incluyeron la respuesta citogenética completa (RCC) a los 12 meses, la respuesta molecular importante (RMI) a los 12 y 24 meses, la respuesta hematológica completa a los 3 meses, el tiempo de respuesta, la duración de la respuesta, el mantenimiento de la respuesta, la supervivencia sin progresión (SSP) y la supervivencia global. Además, la evaluación adicional incluyó los índices de respuesta molecular en cada visita de los pacientes en intervalos de 3 meses durante 36 meses basada en la obtención de un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1%.
• A los 12 meses, el 34% (31/91) y el 17% (16/93) de los pacientes lograron una RCC y una RMI, respectivamente. A los 24 meses, el 24% (18/75) de los pacientes lograron una RMI. Aún no se ha alcanzado la mediana de duración de la RMI.
• La mediana de duración del tratamiento con Ponatinib fue de 21 meses.
• De los 45 pacientes a los que se les redujo la dosis tras alcanzar un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1%, 28 (62%) mantuvieron su respuesta a la dosis reducida durante al menos 90 días. De los 28 pacientes, 18 (64%) mantuvieron la respuesta durante al menos un año. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (RI2). Las probabilidades de mantener la RI2 a los 12 y a los 24 meses fueron del 79,13% y del 73,17%, respectivamente.
• El índice de respuesta molecular (medida por la consecución de un nivel de transcripción de BCR-ABL1^{IS} inferior o igual al 1%) a los 12 meses fue inferior entre los pacientes que recibieron un tratamiento con dos o menos inhibidores de las tirosina-cinasas previos en comparación con aquellos que recibieron tres o más inhibidores de las tirosina-cinasas previos (40% frente al 48%, respectivamente).

Electrofisiología Cardíaca
Se investigó una posible prolongación del intervalo QT con Ponatinib en 39 pacientes con leucemia que recibieron 30 mg, 45 mg o 60 mg de este medicamento una vez al día. Se obtuvieron ECG seriados por triplicado en el momento basal y en estado estacionario para determinar el efecto de Ponatinib en los intervalos QT. No se detectaron variaciones clínicamente importantes del intervalo QTc medio (es decir, > 20 ms) con respecto al momento basal en el estudio. Además, los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos no indicaron una relación exposición-efecto, con una variación media estimada del QTcF de -6,4 ms (intervalo de confianza superior -0,9 ms) en la C_{max} en el grupo de 60 mg.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ponatinib en niños ≤ 1 año en la LMC y la LLA Ph+. Asimismo, la Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ponatinib en pacientes de 1 a menos de 18 años en la LMC y la LLA Ph+.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción
Se observan concentraciones máximas de Ponatinib aproximadamente 4 horas después de la administración oral. Dentro del intervalo de dosis clínicamente