

Estudio Global, Multicéntrico, Abierto, Aleatorizado y de Fase 3, de Registro, de Olverembatinib (HQP1351) en Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica (POLARIS-2)

Criterios de Inclusión de Pacientes

Los pacientes deben cumplir **todos** los siguientes criterios de inclusión para ser elegibles en el estudio:

1. **Edad:**
≥ 18 años.
2. **Diagnóstico:**
Diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica (LMC-FC) conforme a las *Guías NCCN de LMC, versión 1.2024*.
3. **Confirmación molecular:**
Evidencia de transcrito típico **BCR::ABL1** en el momento del *screening*, susceptible de cuantificación estandarizada mediante **RQ-PCR**.
4. **Parámetros hematológicos al momento del *screening*:**
 - Blastos en sangre periférica < 15%
 - Blastos y promielocitos combinados en sangre periférica < 30%
 - Basófilos en sangre periférica < 20%
 - Plaquetas ≥ 50 × 10⁹/L (≥ 50,000/mm³)
 - Se acepta trombocitopenia transitoria relacionada con tratamiento previo (< 50,000/mm³ por ≤ 30 días antes del *screening*).
 - Ausencia de infiltrados extramedulares de células leucémicas, excepto hepatomegalia o esplenomegalia.
5. **Parte A:**
Haber recibido previamente al menos **dos inhibidores de tirosina cinasa (TKI)** aprobados, como **imatinib, nilotinib, dasatinib, radotinib, flumatinib, ponatinib o asciminib**.
6. **Parte B:**
Los pacientes deben cumplir **todos** los siguientes criterios al *screening*:
 - Haber sido tratados previamente con al menos un TKI aprobado (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, radotinib, flumatinib, ponatinib o asciminib).
 - Presencia de **mutación T315I** al *screening*.
 - No disponer de otras terapias efectivas y/o tolerables disponibles.
7. **Falla o intolerancia** al tratamiento con el TKI más reciente al momento del *screening* (según las Guías ELN 2013, Baccarani et al., 2013).

Falla terapéutica en pacientes con LMC-FC (fase crónica al inicio de la última terapia) se define por cualquiera de los siguientes criterios:

- **3 meses** después del inicio del tratamiento: ausencia de respuesta hematológica completa (CHR) o >95% metafases Ph+.
- **6 meses** después: BCR::ABL1 (IS) >10% y/o >65% metafases Ph+.
- **12 meses** después: BCR::ABL1 (IS) >10% y/o >35% metafases Ph+.
- En cualquier momento: pérdida de CHR, CCyR o PCyR.
- En cualquier momento: aparición de nuevas mutaciones **BCR::ABL1** que potencialmente confieran resistencia.

- En cualquier momento: pérdida confirmada de respuesta molecular mayor (MMR) en 2 pruebas consecutivas, una con **BCR::ABL1 (IS) $\geq 1\%$** .
- En cualquier momento: aparición de anormalidades cromosómicas clonales nuevas en células Ph+ (CCA/Ph+).

Intolerancia terapéutica:

- Pacientes con **toxicidad no hematológica de grado 3 o 4** durante el tratamiento, o **toxicidad persistente de grado 2** no controlada pese a manejo óptimo y ajuste de dosis (excepto si la reducción no se considera apropiada debido a respuesta subóptima).
 - Pacientes con **toxicidad hematológica de grado 3 o 4** (neutropenia o trombocitopenia) recurrente tras reducción de dosis al mínimo recomendado en la ficha técnica.
 - Los pacientes intolerantes deben presentar **BCR::ABL1 (IS) $>0.1\%$** al *screening*.
8. **Estado funcional:**
ECOG ≤ 2 .
9. **Consentimiento informado:**
Firma del consentimiento informado por escrito antes de cualquier procedimiento del estudio.
10. **Función orgánica adecuada:**
- Aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min (calculado por fórmula de Cockcroft-Gault).
 - Bilirrubina total $< 1.5 \times$ LSN (excepto síndrome de Gilbert, en cuyo caso se permite $\leq 3.0 \times$ LSN o bilirrubina directa $\leq 1.5 \times$ LSN).
 - AST $< 3 \times$ LSN.
 - ALT $< 3 \times$ LSN.
 - Amilasa sérica $\leq 1.5 \times$ LSN. (Si lipasa $\leq 1.0 \times$ LSN, debe considerarse clínicamente no significativa y sin factores de riesgo de pancreatitis aguda).
 - Fosfatasa alcalina $\leq 2.5 \times$ LSN.
11. **Electrolitos dentro de rango normal o corregidos antes de la primera dosis:**
- **Potasio:** aumento hasta 6.0 mmol/L aceptable si el aclaramiento de creatinina está dentro de límites normales.
 - **Calcio total (corregido por albúmina):** aumento hasta 12.5 mg/dL (3.1 mmol/L) aceptable si la función renal es normal.
 - **Magnesio:** se permite incremento ≤ 3.0 mg/dL (1.23 mmol/L) sobre el LSN si el aclaramiento de creatinina es normal.

Criterios de Exclusión de Pacientes

Los pacientes que cumplan **cualquiera** de los siguientes criterios **no deben ser incluidos** en el estudio:

1. **Parte A solamente:** presencia actual o previa de mutaciones **T315I** o **V299L** antes de iniciar el tratamiento del estudio.
2. **Diagnóstico previo** de LMC en fase acelerada (FA) o fase blástica (FB).
3. **Tratamiento previo con trasplante de células madre hematopoyéticas.**
4. Plan de someterse a **trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.**

5. **Enfermedad cardiovascular activa, no controlada o clínicamente significativa,** incluyendo cualquiera de los siguientes:
 - Infarto de miocardio (IM) en los últimos 6 meses.
 - Angina inestable en los últimos 3 meses.
 - Accidente cerebrovascular en el último año.
 - Ataque isquémico transitorio (AIT) en los últimos 3 meses.
 - Infarto vascular periférico o visceral en los últimos 6 meses.
 - Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) clase III o IV (NYHA) en los últimos 6 meses.
 - FEVI por debajo del límite inferior normal según estándar institucional en los últimos 6 meses.
 - Historia de arritmia auricular clínicamente significativa (p. ej., fibrilación auricular con riesgo trombótico aumentado) o cualquier arritmia ventricular relevante.
 - Tromboembolismo venoso (TVP o embolia pulmonar) en los últimos 3 meses (solo elegibles si la condición está controlada y bajo tratamiento óptimo; profilaxis anticoagulante continua es aceptable).
 - Procedimientos de revascularización: bypass cardíaco dentro de los últimos 6 meses o colocación de stent dentro de los últimos 3 meses.
 - Intervalo QTcF ≥ 450 mseg (hombres) o ≥ 470 mseg (mujeres) en el *screening*.
6. Presencia conocida de **trastorno hemorrágico congénito o adquirido** significativo, no relacionado con la LMC.
7. **Otra neoplasia maligna activa** dentro del año previo al ingreso.
(Excepción: cáncer cutáneo no melanoma o carcinoma in situ completamente resecado y libre de enfermedad al ingreso).
8. **Infección activa** que requiera terapia sistémica, incluyendo infección activa por VIH, VHB o VHC.
9. **Alteración significativa de la función gastrointestinal (GI)** o enfermedad que pueda afectar la absorción del fármaco (p. ej., enfermedad ulcerosa, vómitos o diarrea no controlados, síndrome de malabsorción, resección intestinal o cirugía de bypass gástrico).
10. **Tratamiento concomitante con fármacos** que cumplan cualquiera de los siguientes y no puedan suspenderse al menos 7 días antes de la primera dosis:
 - Inhibidores moderados o potentes de CYP3A.
 - Inductores moderados o potentes de CYP3A.
11. **Tratamiento previo o hipersensibilidad conocida o sospechada** a olverembatinib o cualquiera de sus excipientes.
12. **Parte A únicamente:** tratamiento previo o hipersensibilidad conocida o sospechada a bosutinib o sus excipientes.
13. **Participación reciente en otro estudio clínico:** dentro de los 30 días previos a la aleatorización o dentro de 5 semividas del fármaco en investigación (lo que sea mayor).
14. **Mujeres embarazadas o en período de lactancia.**
15. **Mujeres con potencial reproductivo:**
Deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y hasta:
 - 4 meses después de la última dosis de **olverembatinib**, y
 - 2 semanas después de la última dosis de **bosutinib**.