




 LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®
fighting blood cancers

Leucemia Mielógena Crónica

Actualizaciones de la reunión anual de la
Sociedad Americana de Hematología (ASH®)

con el apoyo
de subsidios
otorgados por

 NOVARTIS
ONCOLOGY

 Bristol-Myers Squibb

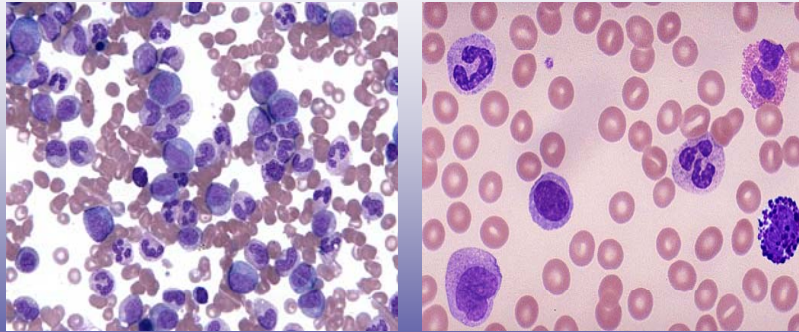


 LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®
fighting blood cancers

Bienvenida e Introducciones

MABEL MAIA
*Gerente Sénior, Programas de Servicios al Paciente
La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma*

Leucemia Mielógena Crónica (CML por sus siglas en inglés) 2012



*David L Porter, Profesor de Medicina
Centro Médico de la Universidad de Pennsylvania
Abramson Cancer Center*

LLS 26 de enero de 2012



CML 2012

- Opciones de tratamiento para pacientes con CML
- Terapias emergentes par el tratamiento de la CML
- Asuntos relacionados con la calidad de vida en el tratamiento de pacientes con CML
- Rol de los ensayos clínicos en el avance del tratamiento de la CML



Epidemiología de la CML

- 1 a 2 de cada 100.000 personas
- Edad promedio: 53 años
- La incidencia aumenta con la edad
 - 12-30% de los pacientes son menores de 60 años
- Diagnóstico
 - 50% se diagnostica mediante análisis de laboratorio de rutina
 - 85% se diagnostica en la fase crónica

Curso clínico: puede progresar en 3 fases

Fase crónica	Fases avanzadas	
	Fase acelerada	Crisis blástica
<p>Estabilización promedio de 4 a 6 años (antes de Gleevec)</p> <p>Pocos blastos, por lo general asintomático. Dura de meses a años.</p>	<p>Duración promedio de hasta 1 año</p> <p>Aumento de blastos, más síntomas, disminución de los glóbulos sanos.</p>	<p>Supervivencia promedio de 3 a 6 meses</p> <p>Blastos >30%, por lo general resistentes a la quimioterapia. La velocidad del crecimiento blástico es similar al de la leucemia aguda AML.</p>



Opciones de tratamiento para la CML

- Sin tratamiento
- Hydrea, Interferon
- Imatinib (Gleevec)
- Nilotinib (Tasigna)
- Dasatinib (Sprycel)
- Otros inhibidores de la tirosina quinasa
- Trasplante de médula ósea
- Terapias en investigación

Seguimiento de 5 años de Gleevec versus Ifn/AraC

Estudio IRIS, NEJM 2003

Seg. promedio de pacientes tratados con imatinib, 60 meses	5 años
Respuesta hematológica completa	98%
Respuesta citogenética mayor	92%
Respuesta citogenética completa	87%
EFS/PFS	83%/93%
Supervivencia	89%

Imatinib en CP CML:
Seguimiento de IRIS de 8 años

- ¡Ningún paciente progresó entre los años 5 y 6!
- 1 paciente progresó entre los años 6 y 7
- 1 paciente progresó entre los años 7 y 8

	CCyR, %
Imatinib de primera línea	82
IFN+Ara-C de primera línea	12
Imatinib de segunda línea	81
IFN+Ara-C de primera y segunda línea	57
Índice de 8 años	71
Los pacientes interrumpen la terapia mientras están en CCyR	13
PFS a los 8 años	92%
EFS a los 8 años	81%
Supervivencia general estimada a los 7 años	86%

Deininger et al. ASH 2009; Abstract 1126



Cuándo Gleevec deja de funcionar

- Dasatinib (Sprycel)
 - Inhibidor de la tirosina quinasa más nuevo que inhibe la BCR-ABL
 - 300 veces más potente que Gleevec
 - Supera la mayoría de las mutaciones de BCR-ABL que se pueden desarrollar con Gleevec
- Nilotinib (Tasigna)
 - Inhibidor de la tirosina quinasa más nuevo que inhibe la BCR-ABL
 - 30 veces más potente que Gleevec



Dasatinib para la CML refractaria o intolerante a imatinib

- Respuesta hematológica completa 89-92%
- Respuesta citogenética completa 59-63%
- Respuesta molecular mayor 72%
- Libre de progresión a los 2 años 77-80%
- Supervivencia a los 2 años 89-91%
- Resultados similares sin importar por qué Gleevec se interrumpió.

Nilotinib en pacientes con CML de fase crónica, resistentes o intolerantes a imatinib

- 321 pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib tratados con nilotinib.
- 2 años de seguimiento
- Respuesta citogenética completa: 41%
- 2 años libre de progresión: 64%
- 2 años de supervivencia: 88%

Nilotinib en pacientes con CML de fase crónica, resistentes o intolerantes a imatinib: cuatro años de seguimiento

le Coutre, et al. ASH 2011, Abst 3770

- 3% de progresión a AP/BC
- 4 años de supervivencia estimada 78%
- Sin efectos secundarios inusuales nuevos
- Derrames pleurales en 1% y no hubo nuevos casos después de 2 años
- Los pacientes tratados antes de la recaída hematológica tuvieron un mejor resultado
- Un paciente murió entre los años 2 y 4 de cáncer de pulmón, pero no hubo fallecimientos relacionados con la CML.
- Por lo tanto, no se observaron toxicidades acumulativas, bajos índices de progresión. Tratar a los pacientes antes de la recaída hematológica puede ser la estrategia más eficaz

Nuevos inhibidores de la tirosina quinasa como terapia inicial para la CML

Dasatinib versus Imatinib en la CML en fase crónica diagnosticada recientemente

Kantarjian H et al. N Engl J Med 2010;362:2260-2270

- N=519
- Criterio de valoración primario: CCyR a los 12 meses
 - CCyR a los 12 meses 77% versus 66% (p=0.001)
 - Respuesta molecular mayor 46% versus 28% (p<0.0001)
- Progresión a fase avanzada en 1.9% (5 pac.) v. 3.5% (9 pac.).
- Los perfiles de seguridad fueron similares.
- Dasatinib causó CCyR y MMR más alta y más rápida al año

Nilotinib versus Imatinib en CML recientemente diagnosticada: seguimiento de tres años

Saglio, et al ASH 2011 abst 452

	Nilotinib 300 dos veces al día	Nilotinib 400 dos veces al día	Imatinib 400 una vez al día
MMR a los 3 años	73%*	70%*	53%
Progresión a AP/BC (Sin progresión después de 2 años)	0.7%*	1.1%*	4.2%
PFS a los 24 meses**	98%	98%*	95%
Supervivencia a los 3 años	95%	97%	94%
Se discontinuó el fármaco debido a los efectos secundarios	9%	13%	10%

**Ningún paciente con una reducción de ≥ 4 logaritmo en la señal de PCR progresó

Nilotinib versus Imatinib en CML en fase crónica recientemente diagnosticada: seguimiento de tres años

Saglio, et al ASH 2011 abst 452

- Sin nuevos datos de seguridad, sin toxicidad acumulativa
- Tres años de seguimiento confirman la respuesta más alta a nilotinib que a imatinib y un perfil de efectos secundarios aceptable
- Nilotinib continúa demostrando
 - Menos progresión
 - Mucho más rápidas y altas tasas de MMR, MR⁴ y MR^{4.5}
 - No hubo diferencia en la supervivencia (al menos en ese momento)

Conclusiones

- Nilotinib de 300 mg o de 400 mg dos veces al día tiene una tasa de respuesta más alta y menos progresión comparado con imatinib en pacientes con CML de fase crónica recientemente diagnosticados.
- Dasatinib de 100 mg al día produjo una tasa de respuesta citogenética completa y respuesta molecular mayor considerablemente más altas y más rápidas comparado con imatinib
- Dado que una respuesta citogenética completa a los 12 meses ha estado asociada con una mejor supervivencia a largo plazo y ausencia de progresión, estos fármacos pueden mejorar los resultados a largo plazo en pacientes con CML en fase crónica recientemente diagnosticados.
 - NO está claro si alguno de ellos prolonga la supervivencia en comparación con imatinib.
 - Nilotinib (Tasigna) y Dasatinib (Sprycel) están aprobados actualmente como terapia inicial para la CML

Comparación de los inhibidores de la tirosina quinasa
(TKIs, por sus siglas en inglés)
disponibles

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Dosis	400 mg/día	100 mg/día	300-400 mg dos veces al día
Inhibición de BCR/ABL	1x	300X	30X
Mutaciones de BCR/ABL	-	Inhíbe la mayoría de los mutantes resistentes a imatinib (excepto T315I)	Inhíbe 32/33 mutantes resistentes a imatinib (excepto T315I)
Administración	Tomar con alimentos y un vaso de agua	Tomar independientemente de los	Evitar alimentos 2 horas antes y 1 hora después

Toxicidad	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Control
Calambres/mialgia	+++	+	+	Hidratación, magnesio, jarabe de quinina
Retención de líquidos	+++	+	+	Diuréticos, ajustar la dosis
GI: náusea, diarrea...	++	+	+	I y D con pequeñas comidas, N en ayunas
Derrame pleural	-	++	-	Interrumpir, diuréticos, esteroides, disminuir la dosis
Prolongación del QTc	+	+	+	K, magnesio, control con ECG
Lipasa, amilasa, páncreas	+	+	++	Interrumpir, disminuir la dosis
Erupción	+	+	++	Esteroides tópicos, interrumpir
Neutropenia	++	+	+	Interrumpir, ajustar la dosis, factores de crecimiento
Trombocitopenia	+	++	+	Interrumpir, ajustar la dosis

¿Puede suspenderse o discontinuarse la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa?

Impacto de las reducciones/interrupciones de la dosis en los resultados con dasatinib versus imatinib en CML recientemente diagnosticada

Jabbour et al. ASH 2011, Abst 2768

- Reducción/interrupción de la dosis en 52% de los pacientes que tomaban dasatinib versus 36% que tomaba imatinib
 - Toxicidad no hematológica 23% (D) versus 16% (I)
 - Toxicidad hematológica 29% (D) versus 20% (I)
- Duración promedio de la interrupción de dos semanas
- Ninguna diferencia en la respuesta citogenética completa o respuesta molecular mayor
- No hubo impacto significativo al detener la terapia debido a la toxicidad por períodos cortos.

Interrupción de imatinib después de la respuesta molecular completa (Estudio "STIM", Francia)

Mahon et al. ASH 2011, Abst 603

- 100 pacientes que tomaban imatinib, con una respuesta molecular completa por más de 2 años
- Se interrumpió imatinib.
- Seguimiento promedio 30 meses después de dejar imatinib
- Recurrencia molecular en 61
 - 58 en 7 meses. 3 recurrencias 19-22 meses
 - 56/61 alcanzaron una respuesta completa de nuevo cuando reiniciaron imatinib
- Los pacientes con CML de bajo riesgo y terapia con imatinib por más de cinco años antes de suspenderlos no tuvieron recurrencia
- Ahorros estimados en los costos de 4 millones de euros

¿Puede suspenderse o discontinuarse la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa?

De preferencia, SOLO en el contexto de un ensayo clínico y SOLO con el conocimiento del médico.

Terapia con nuevos inhibidores de la tirosina quinasa para la CML

Bosutinib versus Imatinib en CML recientemente diagnosticada

Cortes, et al ASH 2011 abst 455

	Bosutinib 500 mg/d (n=248)	Imatinib 400 mg/d (n=250)
CCyR a los 18 meses	79%	79%
MMoR a los 18 meses	55%	45% (p<0,05)
PFS	95%	91%
Supervivencia general	99%	95%

**Ningún paciente con una reducción de ≥ 4 logaritmo en la señal de PCR progresó

Otros nuevos agentes o ensayos

- Ponatinib (inhibidor de la BCR-ABL oral)
 - Estudio en fase II en 403 pacientes con CML o ALL resistente/intolerante a dasatinib o nilotinib (*Cortes, et al, ASH 2011, Abst 109*)
 - Eficaz en pacientes con la mutación T315I
 - 57% fracasó \geq 3 TKIs
 - Efectos secundarios similares a otros TKIs
 - 25% CCyR (43% MCyR)
 - 48% CCyR con la mutación T315I
 - En consecuencia, actividad con CML avanzada o refractaria con y sin T315I.

Problemas a largo plazo
en el manejo de la CML
como una enfermedad
crónica

Calidad de vida para los pacientes con CML

- La mayoría de los pacientes ahora viven muchos años con CML, pero con tratamiento a largo plazo
- Se debe tener en cuenta la calidad de vida al considerar:
 - Vivir con una enfermedad crónica
 - Requerir farmacoterapia a largo plazo
 - Manejar los efectos secundarios crónicos causados por el medicamento

Calidad de vida con imatinib a largo plazo

Efficace, et al. Blood 118;4554, 2011

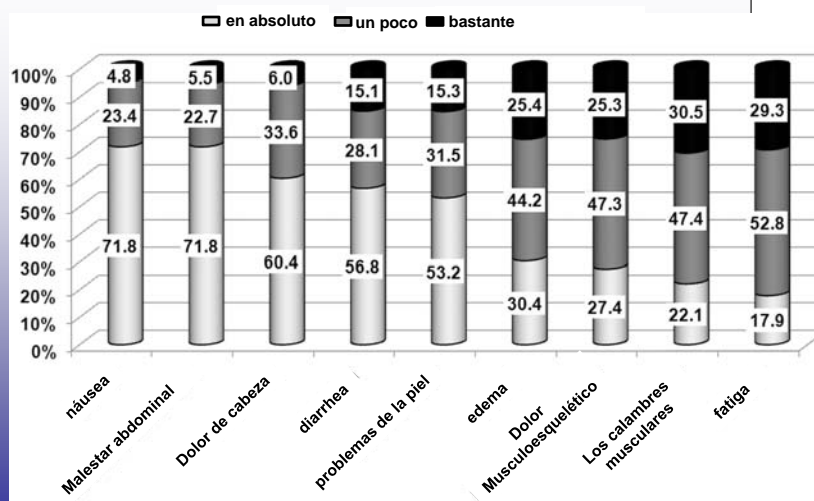
- 448 pacientes que tomaron imatinib sobrevivieron
- El tiempo promedio al tomar imatinib fue 5 años (rango entre 3 y 9 años)
- Todos los pacientes en respuesta citogenética completa
- Respondieron 36 preguntas sobre 8 aspectos:
 - Funcionamiento social, limitaciones de rol debido a los síntomas, dolor corporal, percepciones de la salud, vitalidad, funcionamiento social, sus limitaciones de rol por problemas emocionales y salud mental
 - Se compararon con una población general

Calidad de vida con imatinib a largo plazo

Efficace, et al. Blood 118;4554, 2011

- Puntuación de la calidad de vida general para dos grupos etarios
- 18-39: Considerablemente peor para
 - funcionamiento social y funcionamiento físico.
- 40-59: considerablemente peor para
 - limitaciones de rol debido a los síntomas, limitaciones de rol por asuntos emocionales y otras percepciones generales de salud.
- 60-69 y ≥ 70 similares a la población general
- Las puntuaciones de calidad de vida fueron peores para las mujeres
- Las puntuaciones de los hombres fueron similares a la población de control

Porcentaje de pacientes con CML reportan el síntoma según el nivel de severidad (N = 422).



Efficace F et al. Blood 2011;118:4554-4560

Trasplante de médula ósea para la CML

- La única “cura” conocida para la CML
- Mejores resultados en la fase crónica
- Actualmente, reservado para pacientes con CML resistente que no responden a los medicamentos disponibles
- Puede curar más del 50% de los pacientes, si es necesario
- Resultados con donantes hermanos similares a usar donantes compatibles no relacionados
- Muy pocos trasplantes para la CML en la era moderna

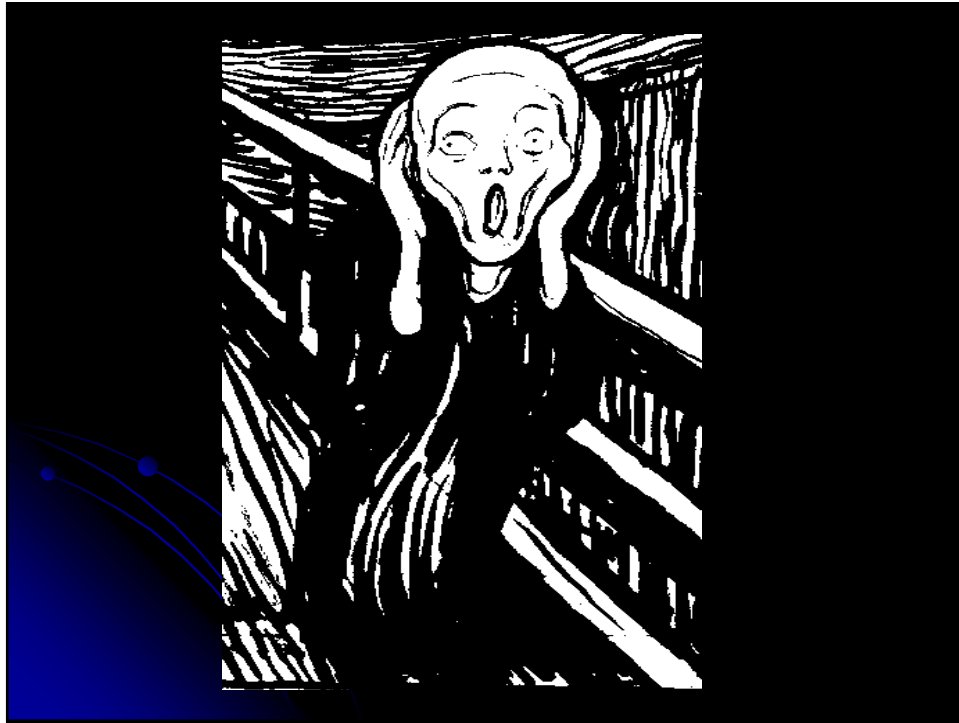
Seguir avanzando en la
terapia para la CML

Importancia de los ensayos clínicos para la CML

- El estudio IRIS comparó imatinib con interferon
 - Uno de los mejores y más importantes ensayos clínicos jamás llevados a cabo para la CML
 - Cambió drásticamente el tratamiento
- La mayoría de los ensayos clínicos intentan mejorar una buena terapia.
- Existe evidencia médica de que los pacientes que participan en ensayos clínicos tienen una excelente, si no mejor, atención clínica.
- Numerosos recursos para obtener acceso a ensayos clínicos.
 - TrialCheck® patrocinado por la LLS - www.LLS.org/clinicaltrials
 - www.clinicaltrials.gov
 - Oncolink
 - Sociedad Americana de Cáncer
 - Otros recursos

Supervivencia

Tratar la CML, y vivir con CML, puede ser como una carrera de larga distancia



Vivir con leucemia crónica

- Adaptarse al diagnóstico puede tomar tiempo
- Asuma un rol activo en su cuidado
- Aprenda sobre la CML, hable con las personas que lo cuidan, otros pacientes, la familia, los amigos...
- Entienda tanto las indicaciones como los objetivos de su tratamiento
- Objetivos a corto plazo versus objetivos a largo plazo

Supervivencia

- Grupos de apoyo
- Apoyo de la comunidad
- Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (www.LLS.org)
 - Programas educativos
 - Familia y otros grupos de apoyo
 - Primera Conexión
 - Ayuda económica
- Club de Gilda y la Wellness Community (Comunidad para el Bienestar)
- Sociedad Americana de Cáncer
- Otros

Conclusiones

- Las opciones de tratamiento para la CML han cambiado notablemente en la última década.
- Imatinib, dasatinib o nilotinib son todas opciones de tratamiento inicial muy eficaces para la CML
- La CML se puede manejar en la mayoría de los pacientes como una enfermedad crónica
- La intensiva investigación científica, el desarrollo racional de medicamentos, junto con la participación de cientos/miles de pacientes han conducido a increíbles avances y cambiado el pronóstico para los pacientes con CML.
- Muchos de estos nuevos desarrollos apasionantes están mejorando los ya muy efectivos tratamientos.

Sesión de Preguntas y Respuestas



Mi Registro de CML

Esta herramienta interactiva en línea es para ayudar a mantener citas, preguntas para su médico, medicamentos, efectos secundarios y pruebas.

- Visite www.LLS.org/cmlregistro

Para más información sobre la Leucemia Meilógena Crónica, y otros programas de LLS, por favor contacte un especialista en información de LLS:

- **Teléfono Gratuito:** (800) 955-4572
- **Correo Electrónico:** infocenter@LLS.org