LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY®
fighting blood cancers

LMC Vivir con una enfermedad crónica

El programa comenzará en breve

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY®
fighting blood cancers

LMC Vivir con una enfermedad crónica

Bienvenida e Introducciones

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY®
fighting blood cancers

LMC Vivir con una enfermedad crónica

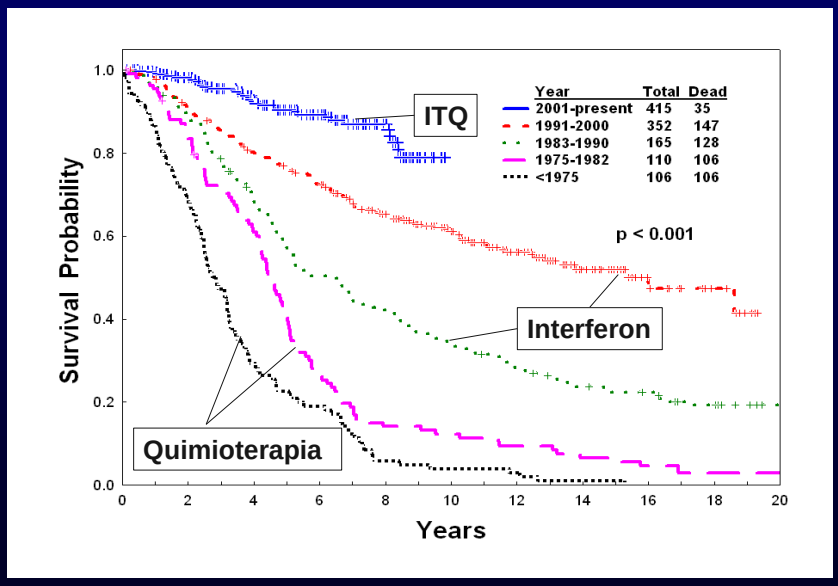
Doctor Jorge Cortes

MD Anderson Cancer Center
de la Universidad de Texas

LMC: Vivir con una enfermedad crónica

Jorge Cortes, MD
Director de las secciones de LMC y LMA
Departamento de Leucemia
M. D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Sobrevivencia en la fase temprana crónica de la LMC



Kantarjian HM, et al. *Blood*. 2012; 119(9): 1981-1987.

Algunos temas importantes en LMC 2013

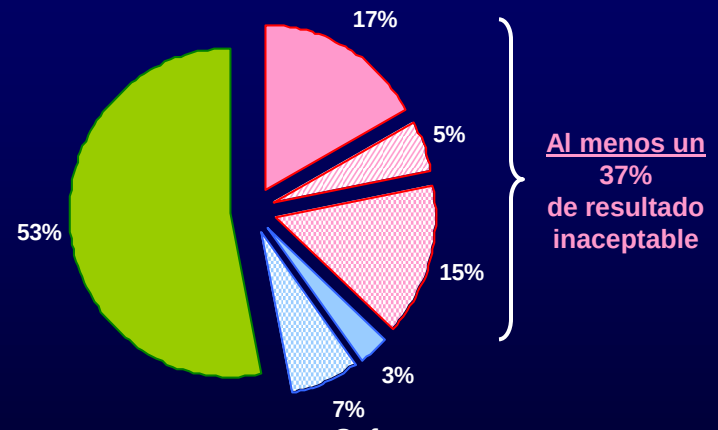
- Terapia inicial
- Respuesta temprana
- Respuestas más profundas
- Descontinuación del tratamiento: planificada e imprevista
- Nuevas opciones de tratamiento
- Ensayos clínicos

Resultados con Imatinib en la fase crónica temprana de LMC: el ensayo clínico IRIS a los 8 años

- 304 (55%) de los pacientes medicados con imatinib en el estudio
- Resultados proyectados a los 8 años:
  - RCC 83%
    - 82 (18%) perdió RCC, 15 (3%) progresó a FA/FB
  - Sobrevivencia sin incidentes del 81%
  - Sobrevivencia sin transformaciones del 92%
    - Si se produjo RMC al mes 12: 100%
  - Sobrevivencia del 85% (93% en caso de LMC)
- Índice anual de transformación: 1.5%, 2.8%, 1.8%, 0.9%, 0.5%, 0%, 0%, & 0.4%

Deininger M, et al. Blood 2009; 114(22): 1126.

Actualización de IRIS a los 8 años



Deininger M, et al. Blood . 2009;114(22):1126.

Nilotinib vs. Imatinib en LMC en fase crónica recién diagnosticada

- A 846 de los pacientes se les administró en forma aleatoria nilotinib 300 mg BID (n=282), nilotinib 400 mg BID (n=281) o imatinib 400 mg QD (n=283)
- Seguimiento mínimo de 48 meses

Resultado	Nil 300	Nil 400	IM 400
% RCC*	87	85	77
% RMC**	76	73	56
% BCR-ABL ≤0,0032%**	40	37	23
% de transformación en FA/FB	3.2	2.1	6.7
% de SSI a los 4 años	95	97	93
% de SG a los 4 años	94	97	93

* a los 24 meses, ** a los 48 meses

Kantarjian HM, et al. *Blood*. 2012;120: Abstract 1676.

Desatinib vs. Imatinib en LMC en fase crónica recién diagnosticada

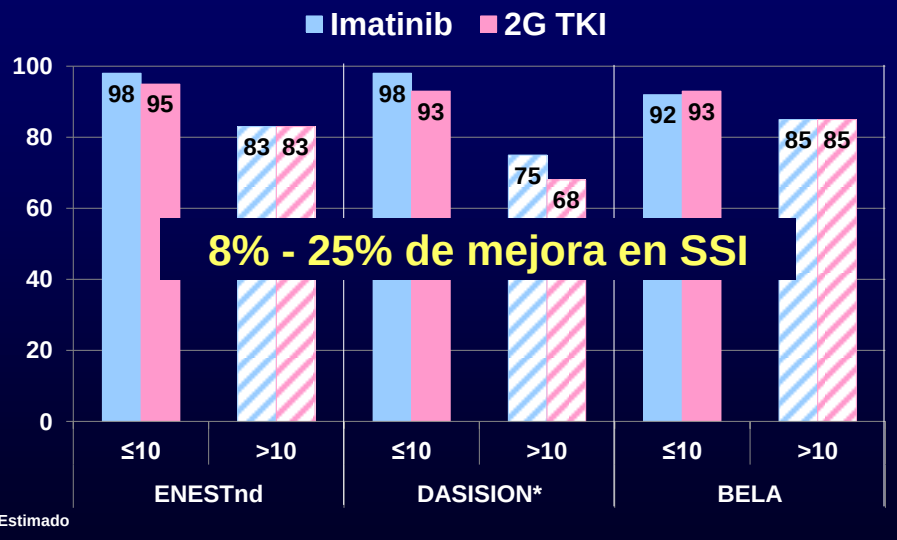
- A 519 pacientes se les administró en forma aleatoria dasatinib 100 mg QD (n=259) o imatinib 400 mg QD (n=260)
- Seguimiento mínimo a los 36 meses

Resultado*	Das 100	IM 400
% RCC	86	82
% RMC	68	55
% BCR-ABL ≤0,0032%	22	12
% de transformación en FA/FB	4	6
% de SSP a los 3 años	91	91
% de SG a los 3 años	94	93

* a los 24 meses

Hochhaus A, et al. *J Clin Oncol*. 2012; Abstract 6504.

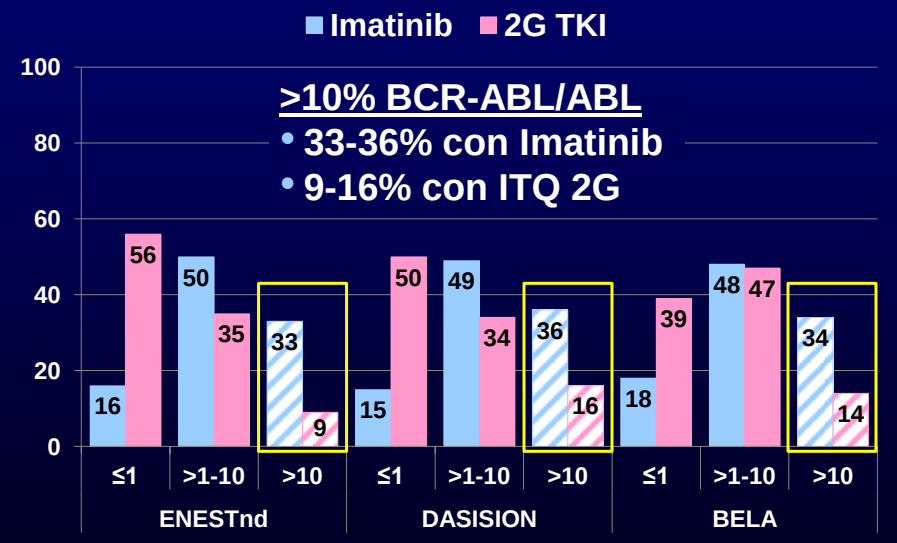
SSI a los 3 años por respuesta molecular a los 3 meses



* Estimado

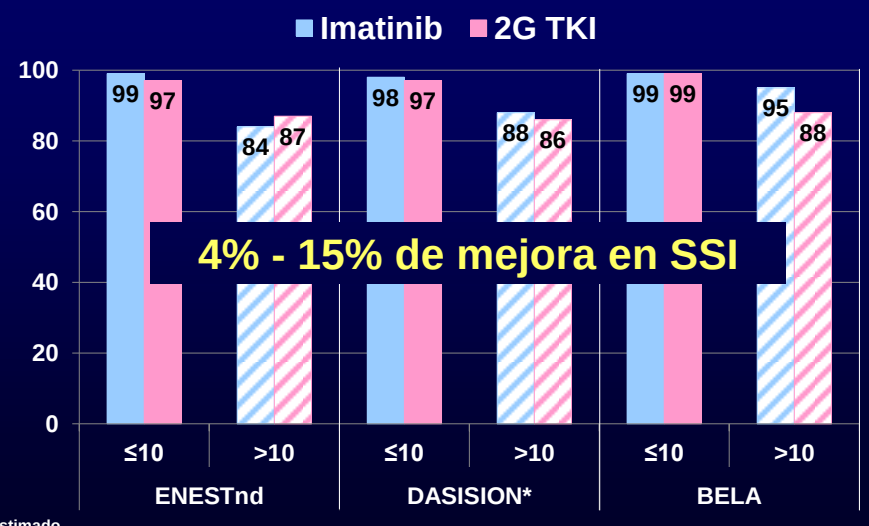
Hochhaus A, et al. Blood. 2012; 120:Abstract 167. Saglio G, et al. Blood. 2012; 120:Abstract 1675. Brummendorf TH, et al. Blood. 2012;120: Abstract 69.

Respuesta molecular a los 3 meses por terapia



Hochhaus A, et al. Blood. 2012; 120:Abstract 167. Saglio G, et al. Blood. 2012; 120:Abstract 1675. Brummendorf TH, et al. Blood. 2012;120: Abstract 69.

SSI a los 3 años por respuesta molecular a los 3 meses



* Estimado

Hochhaus A, et al. Blood. 2012; 120:Abstract 167. Saglio G, et al. Blood. 2012; 120:Abstract 1675. Brummendorf TH, et al. Blood. 2012;120: Abstract 69.

Respuesta temprana a ITQ: ¿3 meses o 6 meses?

- 58/489 (12%) pacientes con ITQ principal no tuvieron RCM a los 3 meses
- 77% de SSI a los 5 años, 88% de SG, 94% de SST
- A los 6 meses, 52 (90%) siguen con ITQ (4 presentaron intolerancia, 1 perdió RHC, 1 FB)

Resultado a los 5 años	% por respuesta a los 6 meses	
	RCM	Sin RCM
SG	100	79
SSI	85	66
SST	95	94

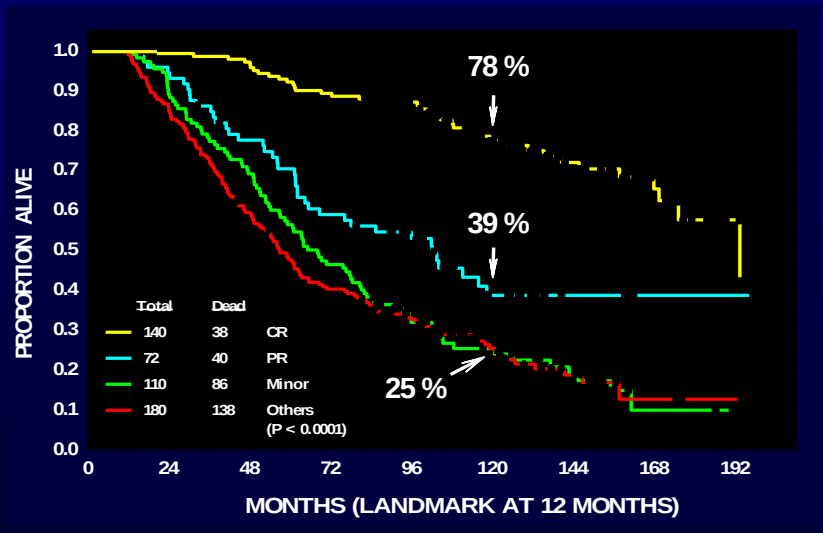
- Conclusión: La espera de respuesta a los 6 meses permite discriminar mejor para determinar un resultado deficiente.

Nazha A, et al. *Blood*. 2012;120: Abstract 3757.

Respuesta temprana: ¿qué se debe hacer?

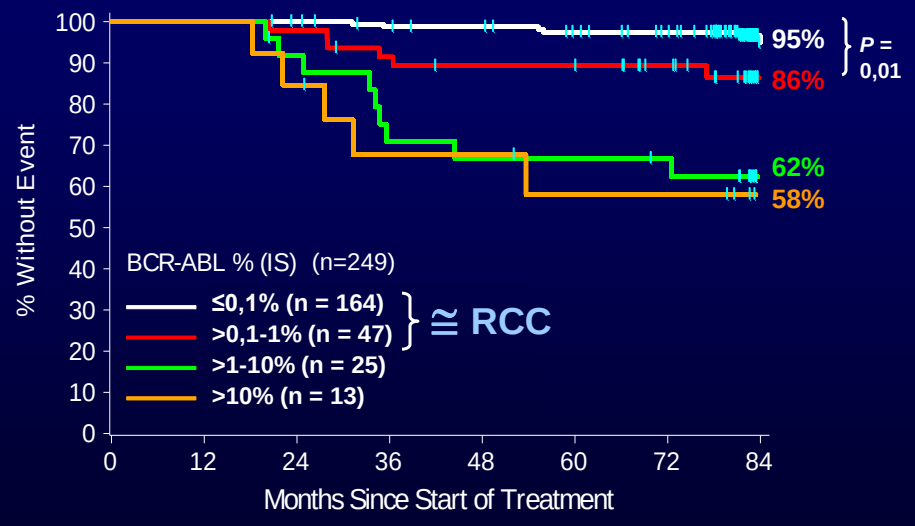
- La respuesta a los 3 o los 6 meses ofrece una proyección del resultado a largo plazo
- Sólida correlación con la duración de la respuesta; correlación débil con la transformación o la supervivencia
- La mayoría de los pacientes que presenta una respuesta menos que óptima a los 3 meses igual puede obtener buenos resultados
- Ningún dato que cambie durante la terapia a los tres meses modificará el resultado
- Es muy importante evaluar a los 6 meses

IFNα en LMC
Supervivencia por respuesta CG



Kantarjian et al. Cancer 2003; 97: 1033

IRIS: SSI por respuesta molecular con Imatinib a los 18 meses



Incidente = FA-FB con IM; fallecimiento por cualquier causa con IM; pérdida de RHC o

Hughes T, et al. Blood 2010; 116: 3758-65

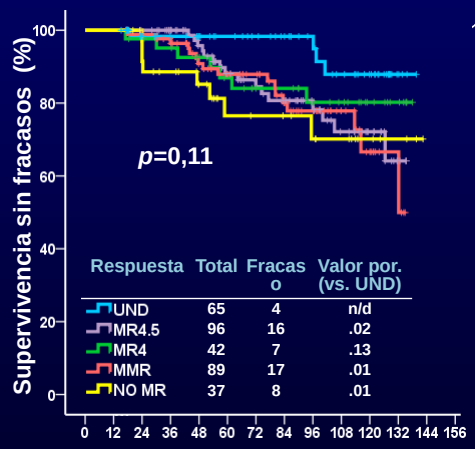
Respuesta molecular en LMC
Índices de RM a los 36 meses (pacientes RCC)

ITQ	IM 400 N=52	IM 800 N=148	NILO N=48	DASA N=56
RCC (%)	46 (88)	144 (97)	46 (96)	55 (98)
Mejores índices de RM UND MR4.5 MR4 RMC SIN RM	UND, 17% 31% 11% 17% 24%	UND, 31% 33% 14% 17% 5%	UND, 31% 37% 11% 17% 4%	UND, 29% 35% 2% 27% 7%
F/U media, meses (rango)	124 (13-142)	100 (4-132)	31 (3-77)	36 (2-73)

Falchi L, et al. Blood. 2012; 120:Abstract 164.

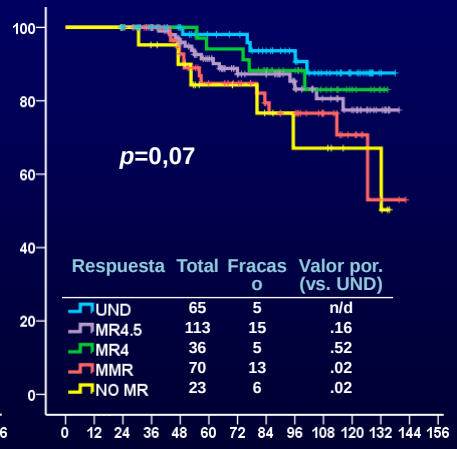
Respuesta molecular en LMC
SSF por RM a los 18 y los 24 meses

18 meses



Respuesta	Total	Fracaso	Valor por. (vs. UND)
UND	65	4	n/d
MR4.5	96	16	.02
MR4	42	7	.13
MMR	89	17	.01
NO MR	37	8	.01

24 meses



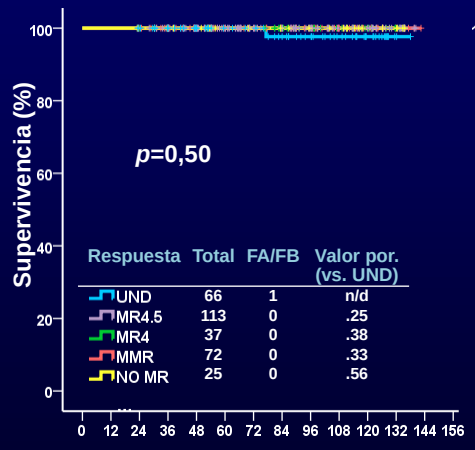
Respuesta	Total	Fracaso	Valor por. (vs. UND)
UND	65	5	n/d
MR4.5	113	15	.16
MR4	36	5	.52
MMR	70	13	.02
NO MR	23	6	.02

Tiempo (meses)

Falchi L, et al. Blood. 2012; 120:Abstract 164.

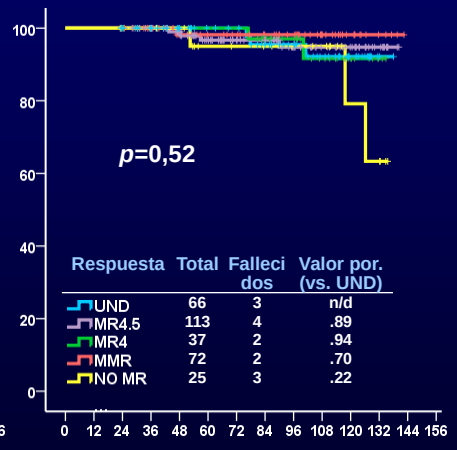
Respuesta molecular en LMC
SST y SG por RM a los 24 meses

SST



Respuesta	Total	FA/FB	Valor por. (vs. UND)
UND	66	1	n/d
MR4.5	113	0	.25
MR4	37	0	.38
MMR	72	0	.33
NO MR	25	0	.56

SG



Respuesta	Total	Fallecidos	Valor por. (vs. UND)
UND	66	3	n/d
MR4.5	113	4	.89
MR4	37	2	.94
MMR	72	2	.70
NO MR	25	3	.22

Tiempo (meses)

Falchi L, et al. Blood. 2012; 120:Abstract 164.

¿Qué obtenemos?

Respuesta	Se traduce en:
RHC	Disminución de los síntomas
RCC	Mejoramiento significativo en la supervivencia
RMC	Mejoramiento en SSI, posible duración mayor de RCC
RMM	Posibilidad de considerar la descontinuación del tratamiento (sólo ensayos clínicos)

Terapia principal con ITQ en LMC Descontinuación del tratamiento

	F/U (meses)	Porcentaje				
		IM400	IM800	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib
ENESTnd*¥	>36	38		29		
DASISION	>36	31			30	
BELA	>24	29				37
MDACC	>36	29	24	18	8	

* Se muestra Nilotinib 300mg BID.
¥ Incluye a pacientes que dejaron de participar en el estudio de extensión; los índices son 26% de imatinib y 22% de nilotinib, si se excluyen todos

Alattar et al. ASH 2011; Abstract #745; Saglio et al. ASH 2011; Abstract #452; Kantarjian et al. ASCO 2011; Abstract #6510; Cortes et al. ASH 2011; Abstract #455

Factores que inciden en la descontinuación temprana de ITQ de 2da generación

- Incidentes adversos
- Carencia de eficacia
- Disponibilidad de opciones alternativas
- Disminución de la tolerancia a los incidentes adversos
- Expectativas poco razonables en cuanto a la toxicidad
- Gestión menos que óptima de los IA
- Carencia de familiaridad

Descontinuaciones del tratamiento con Imatinib
El ensayo STIM

- 100 pacientes tratados con imatinib por ≥3 años con RMM (registro de ≥5 ⇓) sostenido por ≥2 años
  - 51 antes de IFN, 49 no antes de IFN
- Seguimiento de la media por 34 meses (9-50 meses)
- Probabilidad de RMM 24 meses después de la descontinuación: 39% (95% IC: 29%, 48%)
- Mayor índice de recaídas en hombres, Sokal de alto riesgo, no antes de IFN, <5 años con imatinib
- MVA: Sokal alto (IR 2,56; p=0,008) y terapia con imatinib ≤ 60 meses (IR 0,58; p=0,047)
- 10/61 recaídas no volvieron a RMM después del reinicio del tratamiento con imatinib

Mahon et al. ASH 2011; Abstract #603

Factores predictivos para transcritos no detectables sostenidos

- Edad avanzada
- Hemoglobina más alta
- Plaquetas más altas
- Terapia sin IM 400
- Respuesta profunda a los 3 meses

Falchi L, et al. Blood. 2012; 120:Abstract 164.

Adherencia a Imatinib

- 87 pacientes con imatinib por ≥2 años
- Cumplimiento medido a través de: auto-informe, recuento de píldoras y sistema de monitoreo microelectrónico (MEMS)

Respuesta	% de respuesta a los 6 años por índice de adherencia		Valor por.
	>90% N=64	≤90% N=23	
RMC	94	14	<0.0001
RMM	44	0	0.002

- Correlación deficiente entre los 3 métodos
- MVA de respuesta molecular: adherencia (RMC y RMM) y OCT1 (RMM)

Bazeos et al. Blood 2009; 114: abst# 3290

Bosutinib en fase crónica de LMC Después de la resistencia o intolerancia a Imatinib

- 288 pacientes LMC-FC con resistencia (200) o intolerancia (88) a IM
- Bosutinib 500 mg, administración oral diaria
- Seguimiento de la media por 41 meses (36 meses como mínimo)

Respuesta	Porcentaje	
	Resistente a IM	Intolerante a IM
RHC	86	85
RCM	58	60
RCC	48	51
RMC*	64	65
RMM*	49	61
SG a los 2 años	88	98
Progresión o fallecimiento a los 3 años	21	7
Terapia descontinuada	56	63

- Intensidad de la dosis promedio: Resistente a IM 485 mg/d, intolerante a IM: 394 mg/d

*Entre los pacientes en RCC; en general (todos los pacientes) RMC 41%, RMM 34%

Cortes J, et al. *Blood*. 2012; Abstract 3779.

Fase 2 del estudio de Ponatinib: PACE Características de la respuesta en FC-LMC

- 93% fracasó en ≥2 ITQ, 58% fracasó en ≥3 ITQ

Índice de respuesta, n (%)	N=267
Cualquier respuesta citogenética	180 (67)
RCM	149 (56)
RCC	124 (46)
RMC	91 (34)
RM[4,5]	39 (15)
BCR-ABL ≤10% a los 3 meses, n/N(%)	142/240 (59)
1 antes de OTQ aprobado	14/16 (88)
Tiempo promedio de respuesta*, meses [rango]	
RCM	2.8 [1.6 – 11.3]
RMC	5.5 [1.8 – 19.2]

- 91% RCM sostenido a los 12 meses (K-M)

Cortes J, et al. *Blood*. 2012;120: Abstract 163.

Omacetaxina para FC de LMC después del fracaso en ≥2 de ITQ

- 122 pacientes con FC de LMC (n=81) o FA (n=41) con ≥2 antes de ITQ
- Omacetaxina 1,25 mg/m^2 BID x14d, luego, x7d

% de respuesta	FC N=81	FA N=41
Variable de evaluación principal	RCM 20%	RHM 27%
	RCC 10%	RHC 24%
Duración promedio, meses	17.7	9
SSP promedio, meses	9.6	4.7
SG promedio, meses	33.9	16

- 11 pacientes (9 FC, 2 FA) con respuesta constante
- Promedio de 35 ciclos en un promedio de 39 meses
- Duración promedio de la respuesta: 14 meses FC, 24 meses FA

Kantarjian HM, et al. *Blood.* 2012;120: Abstract 2767.

Algunas observaciones de seguridad sobre medicamentos nuevos (y antiguos)

- **Imatinib:** nada nuevo después de más de 13 años
- **Dasatinib:** derrame pleural, hipertensión pulmonar ocasional
- **Nilotinib:** QTc, enfermedad oclusiva arterial periférica
- **Bosutinib:** diarrea, erupción cutánea, hígado
- **Ponatinib:** trombosis arterial, pancreatitis, hígado
- **Omacetaxina:** mielosupresión
- **Todos:** fatiga

Mensaje para usted – LMC 2013 ¼

- Excelente terapia para LMC
- Respuesta temprana (3 meses) predictiva de la respuesta
  - No debe cambiar a los 3 meses
  - Monitoree a los 6 meses y tome una determinación
- Las respuestas moleculares más profundas favorecen la supervivencia sin incidentes
  - No se observa impacto en la transformación o supervivencia
  - No se observa un beneficio claro para RMM (¿excepto en caso de descontinuación?)
- Pocos pacientes pueden descontinuar el tratamiento en forma segura
  - Nuevos enfoques: IFN, AZA, inhibidores JAK2, etc
- Nuevos medicamentos excelentes: ponatinib, bosutinib, omacetaxina

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY®
fighting blood cancers

Sesión de Preguntas y Respuestas

Las diapositivas del doctor Cortes están disponibles para descargar en
www.LLS.org/programas

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY®
fighting blood cancers

PÁGINAS DEL REGISTRO DE CML

Una herramienta interactiva en línea para ayudarlo a llevar un registro de las citas médicas, las preguntas para hacerle a su médico, los medicamentos, los efectos secundarios, los resultados de los exámenes y más.

- **Visite: www.LLS.org/materiales**

PROGRAMA DE ASISTENCIA PARA COPAGOS

El programa de asistencia para copagos de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS por sus siglas en inglés) ofrece asistencia financiera a los pacientes que cumplan con los requisitos, para ayudar con los gastos relacionados con el tratamiento y el seguro médico. Los pacientes pueden aplicar en línea o llamando a un especialista en copagos.

- **SITIO WEB: www.LLS.org/copagos**
- **NUMERO DE TELÉFONO GRATUITO: (877) LLS-COPAY**

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY®
fighting blood cancers

Para más información sobre la leucemia mieloide crónica u otros programas de LLS y servicios de apoyo, por favor contacte a un especialista en información.

- **NUMERO DE TELÉFONO GRATUITO: (800) 955-4572**
- **CORREO ELECTRÓNICO: infocenter@LLS.org**