

Leucemia Mieloide Crónica

Carolina Pavlovsky
Jefa Depto Investigación Clínica
FUNDALEU

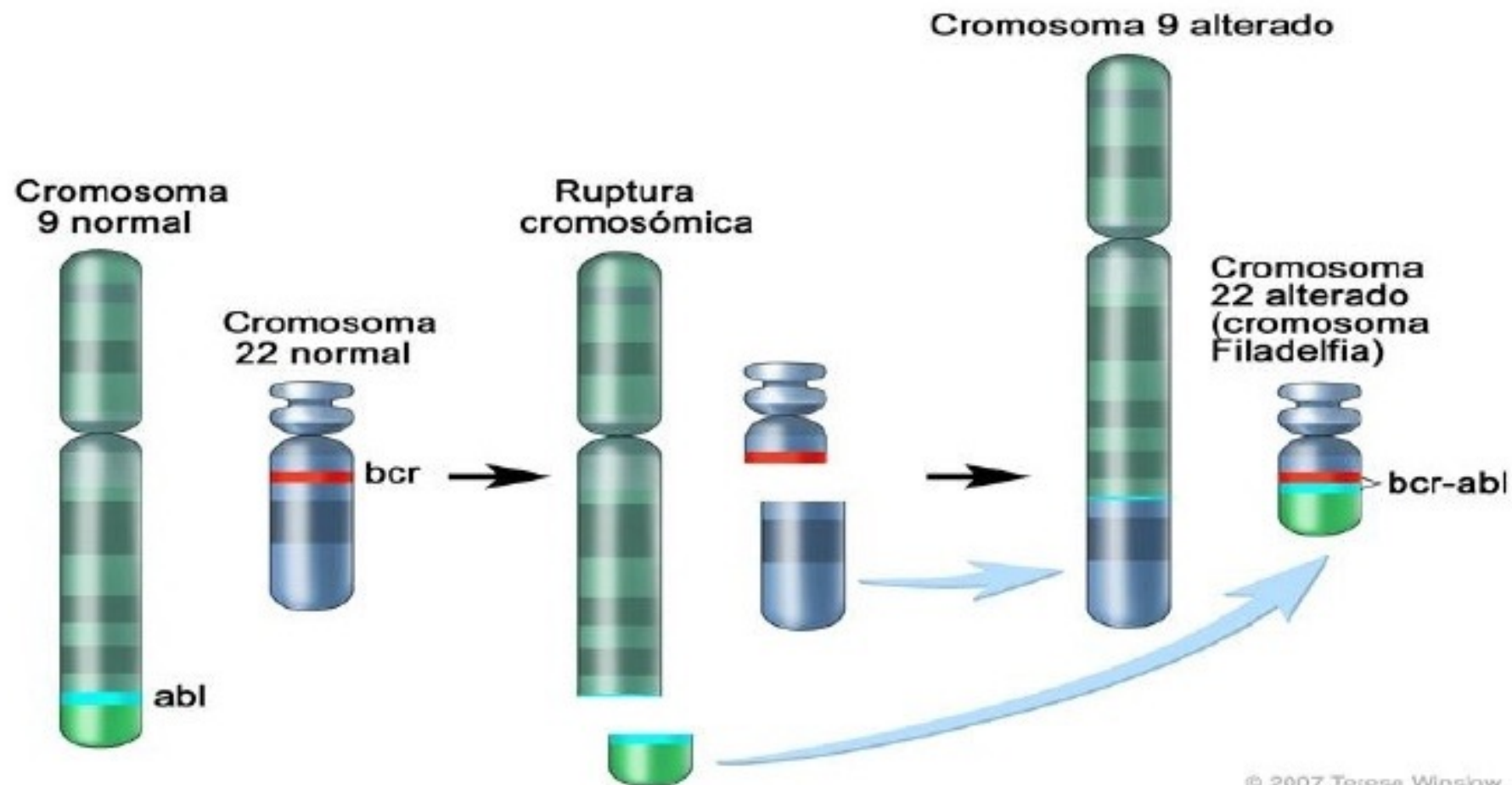


Leucemia Mieloide Crónica

- Neoplasia mieloproliferativa clonal con origen en una célula madre pluripotencial común a las 3 series hemopoyéticas
- Se caracteriza por una intensa proliferación granulocítica, con leucocitosis marcada.

- Incidencia 1.6 casos c/100,000 ad x año
- 7 al 15% de leucemias del adulto
- Incidencia aumenta con la edad: 30% > 60 años, Md Edad presentación 55 años
- Mayor incidencia en sexo masculino - H/M 1.4 a 1.
- Presentación al Diagnóstico: 50% Lab. Rutina , 85% en la fase crónica

CROMOSOMA PHILADELPHIA

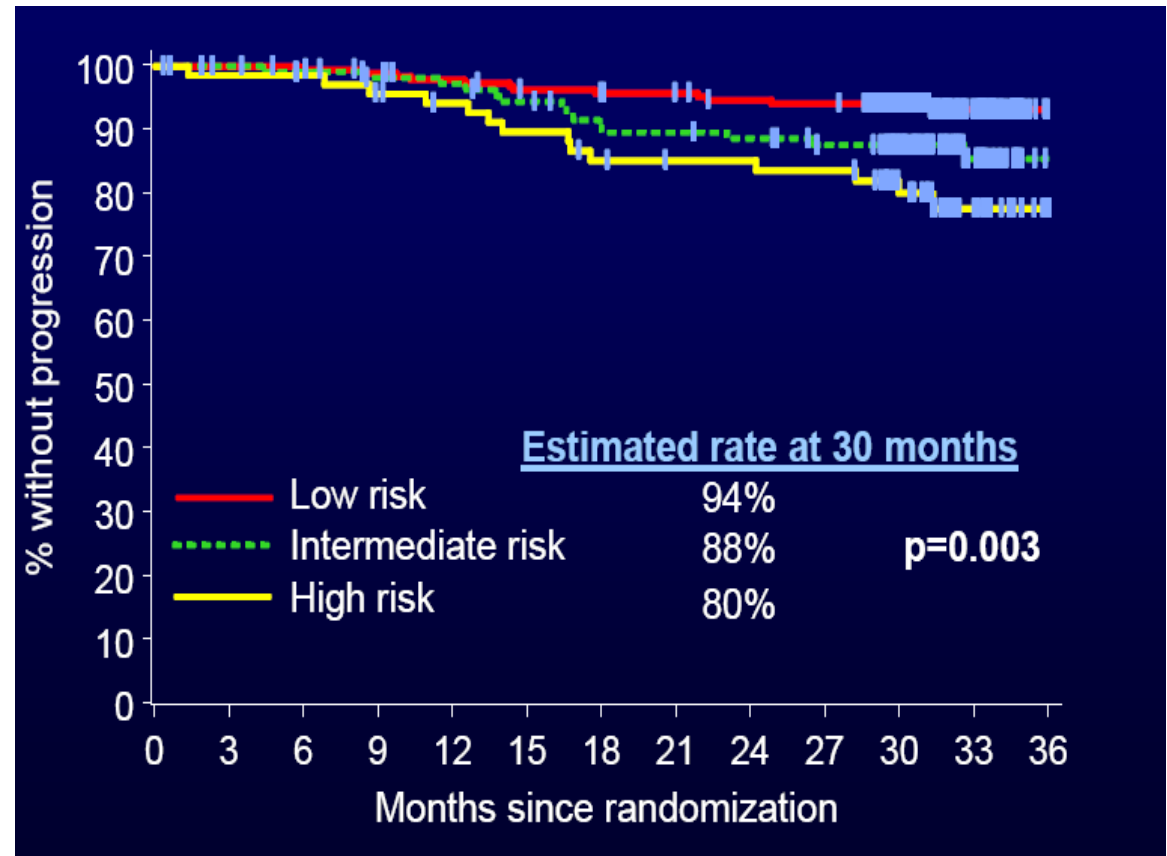


Indice Pronóstico de Sokal

| Característica | Factor Adverso |
|-------------------------|------------------------------|
| Edad | > 60 a |
| Plaquetas | > 700x10 ⁹ /L |
| Blastos SP Basófilos | Blastos >3% Basofilos >7% |
| Blastos MO | >5% |
| Bazo | > 10 cm DRC |

Grupos de Riesgo

- ✓ Bajo 0-1 factor
- ✓ Intermedio 2 factores
- ✓ Alto 3 factores



El paradigma en el manejo de la LMC está en constante cambio

- En los últimos años el objetivo de estos pacientes en tratamientos crónicos era la sobrevida libre de progresión a fases avanzadas.
- Múltiples opciones terapéuticas por lo que la decisión de la elección de la 1L continúa siendo un desafío.
- Hoy, la posibilidad de remisión libre de tratamiento es una realidad y el objetivo de mayor beneficio para los pacientes con LMC.
- Sin embargo en nuestra región, continúa el gap en el manejo de la LMC fuera de centros no académicos.

LMC: Interrogantes en 2023

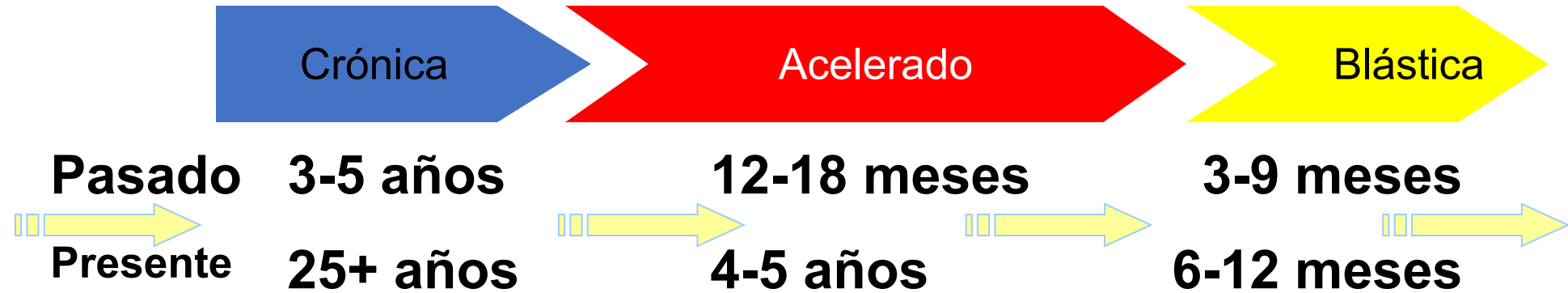
- El **objetivo primario** del tratamiento es lograr una SG similar a la de la población general.
- **Secundario**, lograr una RMP y duradera, permitiendo la discontinuación y RLT

El éxito del tratamiento en LMC no está basado solo en la indicación de un óptimo ITK

Cumplir con 3 herramientas principales:

- Acceso a tratamientos continuos y efectivos
- Disponibilidad de un monitoreo molecular para seguimiento de la respuesta
- Optima adherencia al tratamiento controlando eventos adversos.

Fases de la LMC



- **Asintomática (si se trata)**
- **Ninguno de los criterios para la fase acelerada o blástica**

- **Blastos $\geq 15\%$**
- **BI + pros $\geq 30\%$**
- **Basófilos $\geq 20\%$**
- **Plts $< 100,000/mcl$**
- **Evolución clonal**

- **Blastos $\geq 30\%$**
- **Enfermedad extramedular con blastos localizados**

¿Cuándo se debe hacer cada estudio?

Tiempos para monitorear

| Tiempos | Tipo de Estudio |
|------------------------|--|
| Al Diagnóstico | <ul style="list-style-type: none">- Citogenético y Biopsia de MO- FISH: si Phi (-), detectar variantes o traslocaciones cripticas- RT PCR (cualitativo) - RQ-PCR (opcional) |
| Durante el tratamiento | <ul style="list-style-type: none">- RQ-PCR cada 3 m hasta RMM, luego cada 6 meses.- Citogenético (MO) hasta RCC (0%).- Luego cada 1 a 4 años, pero puede no realizarse si hay un buen seguimiento molecular en lab confiable estandarizado (IS). |
| Falla o Progresión | <ul style="list-style-type: none">- Citogenético de MO- RQ.PCR BCR-ABL- Mutaciones- Citometria de flujo para evaluar fase avanzada |

Desafíos HOY en LMC

- Elección de la 1ra línea: Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib.
- Valor de respuestas tempranas a 3/6 meses
- **Nuevas toxicidades de los ITK.**
- ITK, MALA adherencia.
- Costos y disponibilidad !!
- Alcanzar respuestas profundas

LMC: Nuevos objetivos – Nuevos Tratamientos

Objetivo principal en la Era del Imatinib: Sobrevida Global

Con ITK la SG mejoró TKI (>90%), expectativa de vida normal en pacientes fase crónica



Objetivo principal en la Era ITK 2G: Remisión libre de tratamiento

Sin embargo:

Resistencia primaria

Resistencia Secundaria

Intolerancia

QOL

Se puede mejorar, considerar otros targets!

| Inhibitor | Imatinib | Nilotinib | Dasatinib | Bosutinib | Ponatinib | Asciminib |
|----------------------|--|--------------------------------------|----------------------|--|--------------|--------------------------------------|
| Chemical Structure | | | | | | |
| Crystal Structure | | | | | | |
| Binding Conformation | Inactive | Inactive | Active | Both | Inactive | Myristoyl Pocket |
| Resistance | Y253 Q252 E255 F317 T315 M351 M244 M355 L248 F359 G250 H396 | T315 L248 Y253 E255 F359 | T315 V299 F317 | T315 V299 L248 G250 E255 F317 | T315 E255 | A337 W464 P465 V468 I502 |

LMC: Personalizar el tratamiento

1ra Linea

Score Riesgo - Edad y expectativa de vida - Comorbilidades - Perfil de Toxicidad ITK- Objetivo

| | RMP a 5 a | Resistencia a 5 a |
|----------|-----------|-------------------|
| Imatinib | 5-10% RMP | > 30%-50% |
| ITK 2G | RMP 4.5 | 30%-40% |

40% cambio de ITK a 5 años

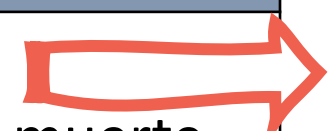
Control de Enfermedad: SV prolongada – Evitar FA-CB

Discontinuar Tratamiento: RMP – SV prolongada sin ITK

Hehlmann R. Hemasphere. 2020;4(5):e468.

Hochhaus A, Leukemia. 2016;30:1044–54. 14.

| | Resistencia a 2da Linea sin RMM |
|--------|------------------------------------|
| ITK 2G | 60%-70% a 2 años |
| | Resistencia a 3ra Linea |
| Otro | 10% -25% RCC |
| ITK 2G | Altas tasas de progresión y muerte |

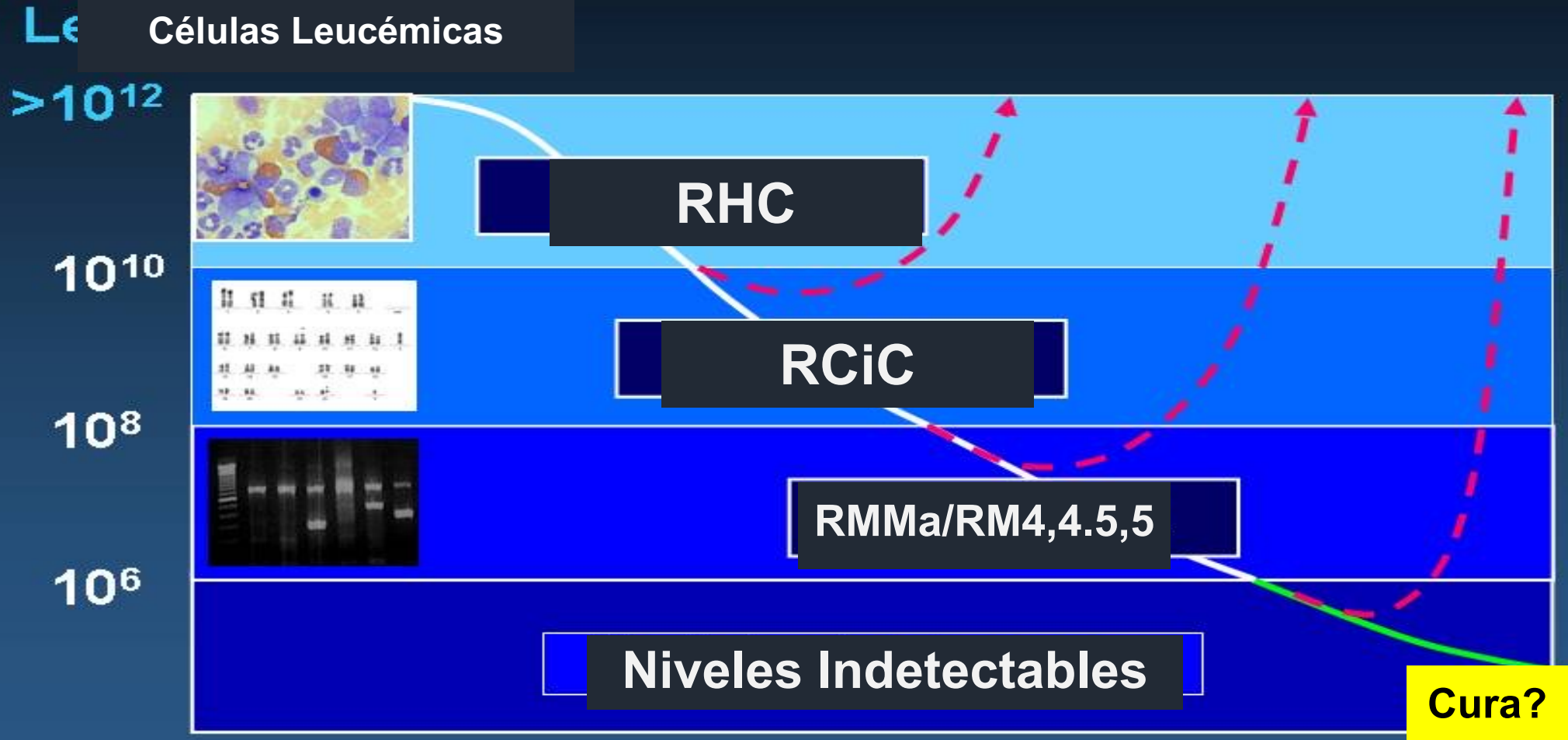


| | |
|-----------------|-------------------------------|
| Ponatinib 45 mg | 44% <1% BCR ABL (OPTIC study) |
|-----------------|-------------------------------|

| | |
|---------------------|----------------------------------|
| Asciminib 40 mg BID | 45% <1% BCR-ABL (ASCSEMBL study) |
|---------------------|----------------------------------|

Objetivos del tratamiento en LMC

Métodos con diferente sensibilidad

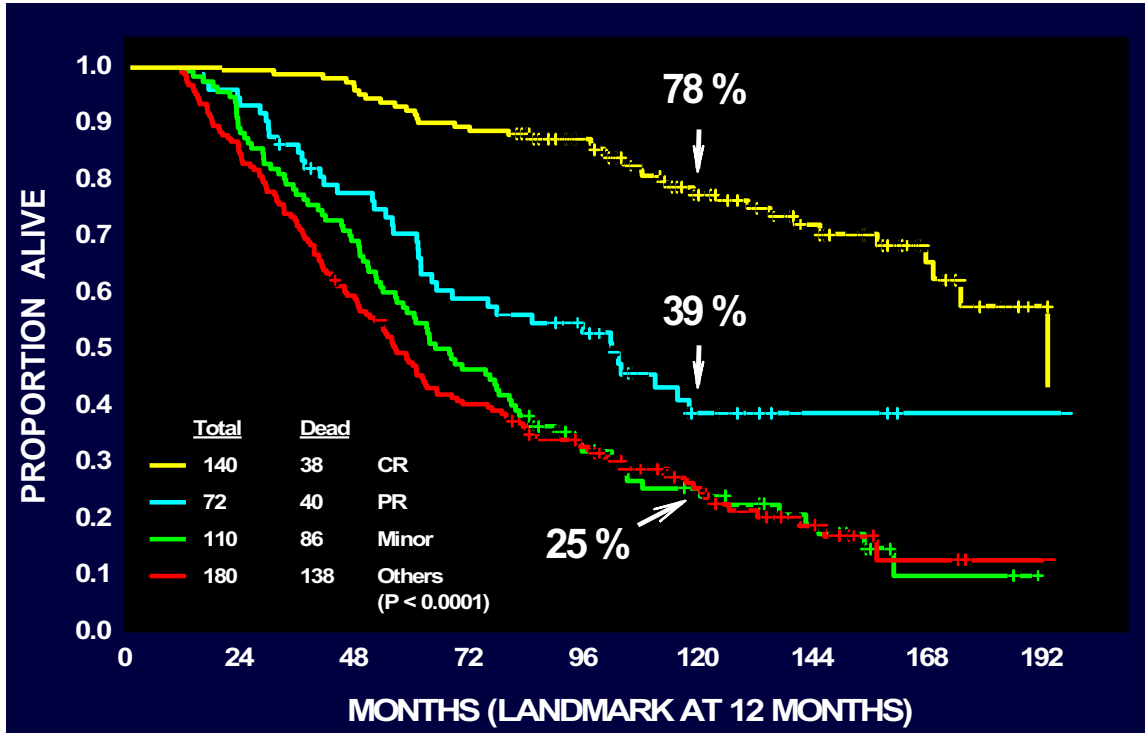


Como definimos las respuestas iniciales

| Respuesta | Criterio | |
|---------------------------------|--|-------|
| Respuesta Hematológica Completa | <ul style="list-style-type: none"> • Glóbulos blancos $<10 \times 10^9/L$ • Plaquetas $<450 \times 10^9/L$ • Mielos + metamielos en sangre $<5\%$ • No blastos + promielo en sangre • Basófilos en sangre $<20\%$ • No compromiso extramedular | |
| Citogenética* | % Ph+ Metafases | |
| Completa | 0 | Mayor |
| Parcial | 1-35 | |
| Menor | 36-95 | |

*Basado en el cariotipo estándar, 20 metafases. FISH puede dar resultados similares

RCC se correlaciona con aumento en SG



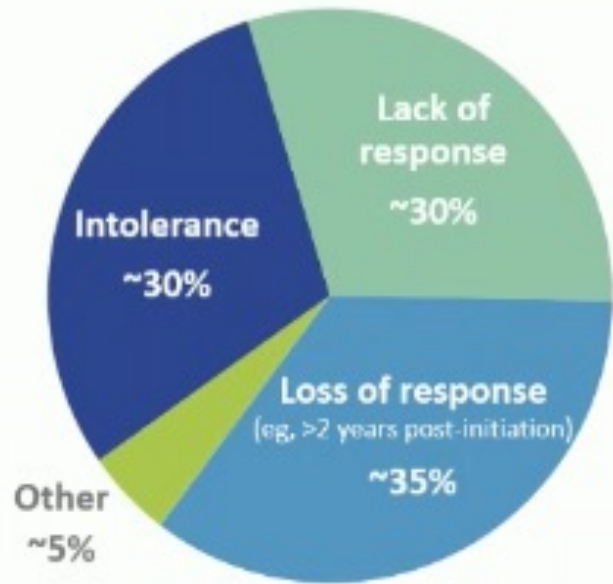
Cómo definimos respuesta molecular

- Respuesta molecular mayor asociada con ↓ recaída y ↑ sobrevida libre de eventos

| Tipo de Respuesta | Definición |
|-------------------------|-------------------------------|
| Molecular Mayor | BCR-ABL – ABL < 0,1% |
| Molecular MR4 | <0,01 |
| Molecular MR 4.5 | <0,0032 |
| Molecular MR 5 | <0,001 INDETECTABLE |

Porqué rotar a otro ITK?

Rationale for Treatment Switching

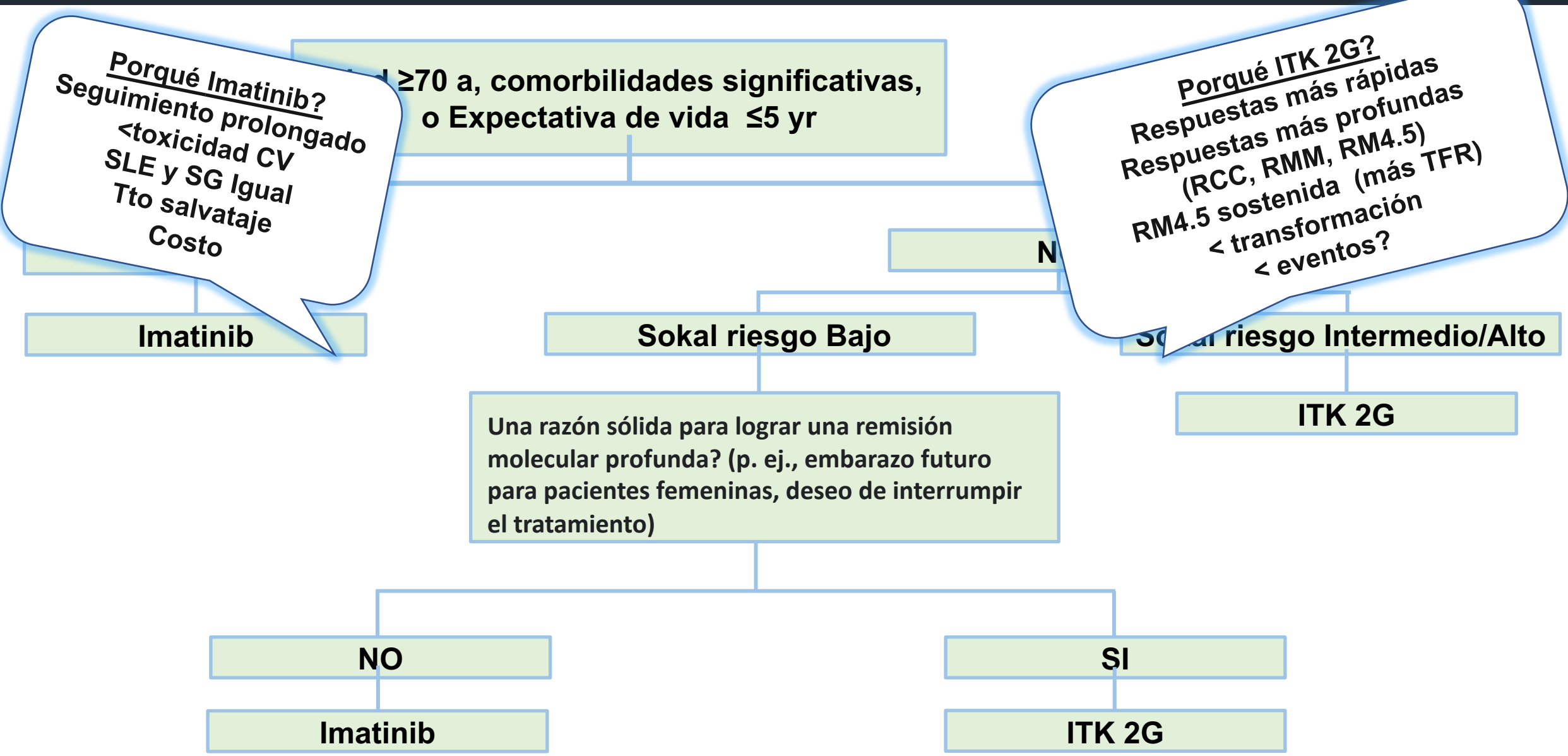


In the US and EU², majority of treatment switches across lines of therapy and TKIs are driven by intolerance or initial lack of response (~60% combined)

- 20% rotan el ITK el 1er año (1L - 2L)
- 40% rotan el ITK dentro de los primeros 5 años (1L-2L)
- >50% Requieren modificar las dosis debido a eventos adversos.
- Muchas de las toxicidades se deben a efectos de la inhibición off target como KDR, FGFR, KIT, RET, FLT3, PDGFR, CSFR1, SRC

1. Henk HJ et al., *J Clin Pathways*. 2020 2. Cortes JE et al. *J Clin Oncol*. 2016;34:2333-40. 3. Hochhaus A et al. *Leukemia*. 2016;30:1044-54. 4. Saglio G et al. *NEJM*. 2010;362:2251-9. 5. Shah et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:3204-12.

Algoritmo para selección inicial del ITK 1L en FC



>50% de los pacientes con LMC tienen ≥ 1 comorbilidad al Dx

Toxicidad de los ITK : impacto en las enfermedades preexistentes

Comorbilidad: % de pacientes con la condición

| | | |
|------|---|---------------------------|
| 25.7 | ▶ | Hipertensión arterial |
| 17.2 | ▶ | Enfermedades CV |
| 9.5 | ▶ | Diabetes mellitus |
| 6.9 | ▶ | Enfermedades Neurológicas |
| 2.3 | ▶ | Patología Psiquiátrica |
| 2.6 | ▶ | IRC |
| 2.2 | ▶ | Enf. Hepática crónica |
| 31.7 | ▶ | Otros |

Morbilidad: % of pacientes con comorbilidades

| | | |
|------|---|-------------------|
| 44.5 | ▶ | 0 comorbilidades |
| 28.7 | ▶ | 1 comorbilidad |
| 15.3 | ▶ | 2 comorbilidades |
| 11.5 | ▶ | >2 comorbilidades |

Eventos adversos y dosis de los ITK

| Issue | Imatinib | Nilotinib | Dasatinib | Bosutinib | Ponatinib |
|----------------------------|------------------------------|---|---|--|--|
| Dosing | QD/BID, with food | BID, without food (2h) | QD, w/ or w/o food | QD, with food | QD, w/ or w/o food |
| Long term safety | Most extensive | Extensive; Emerging toxicity | Extensive; Emerging toxicity | Extensive, No emerging toxicity | More limited but increasing; Emerging toxicity |
| Heme toxicity | intermediate | least | Most severe; ASA-like effect; lymphocytosis | ~dasatinib in 2 nd , 3 rd line; ~nilotinib in 1 st line | ↑thrombocytopenia ASA-like effect |
| Non-Heme toxicity | Edema, GI effects, ↓Phos | ↑lipase, ↑bili, rash Black box: QT prolongation; screening req'd | Pleural / pericardial effusions | Diarrhea; transaminitis; | ↑lipase, pancreatitis; rash; hypertension; Black box: vascular occlusion, heart failure, and hepatotoxicity |
| Emerging toxicities | None; early question re: CHF | Vascular events (ICVE, IHD, PAD) | PAH (pulmonary arterial hypertension) | None | Vascular events (ICVE, IHD, PAD, VTE) |

Dosis aprobadas de ITK para LMC

| | Frontline | Salvage | AP | BP |
|------------------------|------------------------|--|--|---|
| Imatinib ^a | 400 mg QD | 400 mg QD (IFN failure) | 600 mg QD (IFN failure) | 600 mg QD (IFN failure) |
| Dasatinib ^b | 100 mg Qd ^e | 100 mg QD 40-100 mg QD (by body weight) ^d (Resistance or intolerance prior Rx including imatinib) ^f | 140 mg QD (Resistance or intolerance prior Rx including imatinib) | 140 mg QD (Resistance or intolerance prior Rx including imatinib) |
| Nilotinib ^c | 300 mg BID | 400 mg BID (Resistance or intolerance prior Rx that included imatinib) | 400 mg BID (Resistance or intolerance prior Rx that included imatinib) | -- |
| Bosutinib ^a | 400 mg QD ^e | 500 mg QD (Resistance or intolerance prior Rx) | 500 mg QD (Resistance or intolerance prior Rx) | 500 mg QD (Resistance or intolerance prior Rx) |
| Ponatinib ^b | -- | 45 mg → 15 mg QD (Resistance or intolerance to ≥2 TKI or with T315I) | 45 mg QD (For whom no other TKI indicated) | 45 mg QD (For whom no other TKI indicated) |
| Asciminib ^c | -- | 40 mg BID or 80 MG QD (Previously treated with ≥TKI) 200 mg BID (T315I) | -- | -- |

^a With food; ^b With or without food; ^c Avoid food 2 hrs before and 1 hr after; ^d Adult & pediatric, respectively; ^e Adults only; ^f Not specified in pediatric

Individualizar el tratamiento del ITK según comorbilidades

Considerar las comorbilidades del paciente, edad, perfil de eventos adversos

| ITK | Tratar de evitar : |
|--------------|--|
| Imatinib | Significant renal impairment |
| Dasatinib 1L | Respiratory failure and previous or concomitant pleuropulmonary diseases |
| Nilotinib 1L | Previous or concomitant arteriovascular disease |
| Bosutinib | Renal impairment |
| Ponatinib 2L | Previous or concomitant arteriovascular disease |

Evolución y respuesta al tratamiento con ITK 2G vs Imatinib

| | First-line dasatinib | Imatinib control | First-line nilotinib | Imatinib control | First-line bosutinib | Imatinib control |
|---|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|
| BCR-ABL1 \leq 10% at 3 months | 84.0% | 64.0% | 91.0% | 67.0% | 75.0% | 57.0% |
| Complete cytogenetic response at 12 months | 83.0% | 72.0% | 80.0% | 65.0% | 77.0% | 66.0% |
| Major molecular response at 12 months | 46.0% | 28.0% | 44.0% | 22.0% | 47.0% | 37.0% |
| Treatment discontinuation by 24 months | 23.0% | 25.0% | 26.0% | 33.0% | 29.0% | 34.0% |
| Transformation to accelerated or blast phase at 24 months | 3.5% | 5.8% | 0.7% | 4.2% | 2.2% | 2.6% |

Evolución y respuesta al tratamiento con ITK 2G vs Imatinib

| | First-line dasatinib | Imatinib control | First-line nilotinib | Imatinib control | First-line bosutinib | Imatinib control |
|---|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|
| BCR-ABL1 \leq 10% at 3 months | 84.0% | 64.0% | 91.0% | 67.0% | 75.0% | 57.0% |
| Complete cytogenetic response at 12 months | 83.0% | 72.0% | 80.0% | 65.0% | 77.0% | 66.0% |
| Major molecular response at 12 months | 46.0% | 28.0% | 44.0% | 22.0% | 47.0% | 37.0% |
| Treatment discontinuation by 24 months | 23.0% | 25.0% | 26.0% | 33.0% | 29.0% | 34.0% |
| Transformation to accelerated or blast phase at 24 months | 3.5% | 5.8% | 0.7% | 4.2% | 2.2% | 2.6% |

Evolución y respuesta al tratamiento con ITK 2G vs Imatinib

| | First-line dasatinib | Imatinib control | First-line nilotinib | Imatinib control | First-line bosutinib | Imatinib control |
|---|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|
| BCR-ABL1 \leq 10% at 3 months | 84.0% | 64.0% | 91.0% | 67.0% | 75.0% | 57.0% |
| Complete cytogenetic response at 12 months | 83.0% | 72.0% | 80.0% | 65.0% | 77.0% | 66.0% |
| Major molecular response at 12 months | 46.0% | 28.0% | 44.0% | 22.0% | 47.0% | 37.0% |
| Treatment discontinuation by 24 months | 23.0% | 25.0% | 26.0% | 33.0% | 29.0% | 34.0% |
| Transformation to accelerated or blast phase at 24 months | 3.5% | 5.8% | 0.7% | 4.2% | 2.2% | 2.6% |

Definiciones de respuesta: ELN 2020

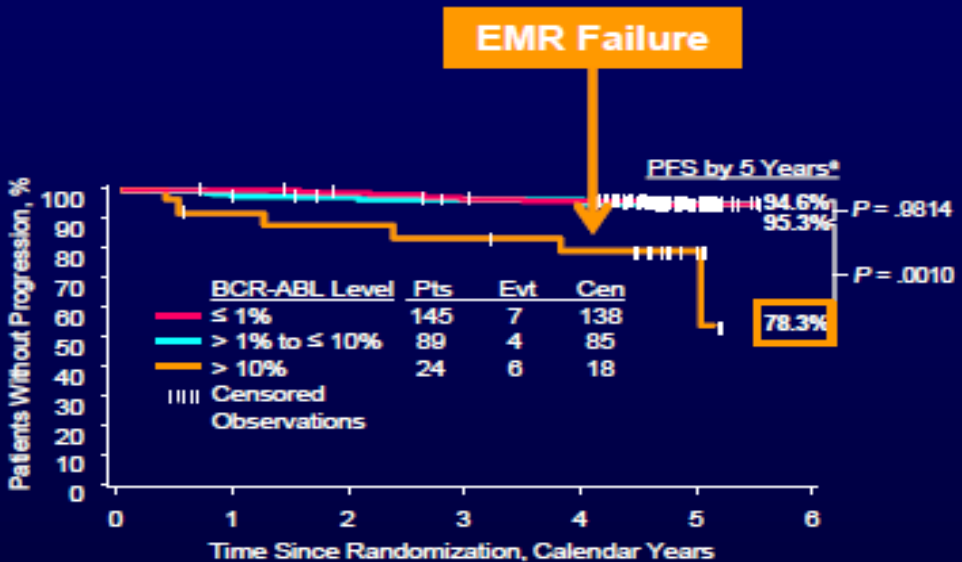
Continuar mismo
tratamiento

Monitoreo cercano

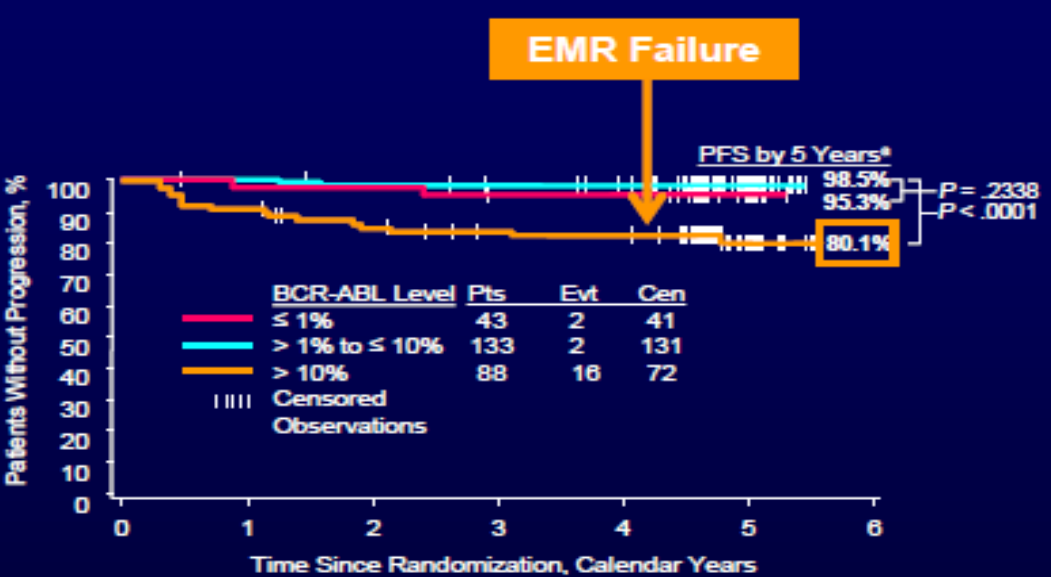
| | Optimal | Warnings | Failure | Cambio de ITK |
|-------------------|----------------------|---|---|---------------|
| Baseline | NA | High-risk ACA, high-risk ELTS score | NA | |
| 3 months | BCR-ABL1 \leq 10% | BCR-ABL1 >10% | BCR-ABL1 >10% if confirmed within 1-3 months | |
| 6 months | BCR-ABL1 \leq 1% | BCR-ABL1 >1%-10% | BCR-ABL1 >10% | |
| 12 months | BCR-ABL1 \leq 0.1% | BCR-ABL1 >0.1%-1% | BCR-ABL1 >1% | |
| Then, at any time | BCR-ABL1 \leq 0.1% | BCR-ABL1 >0.1%-1% Loss of \leq 0.1% (MMR) ^a | BCR-ABL1 >1%, resistance mutations, high-risk ACA | |

PFS (AP/BC or Death) on Study by BCR-ABL Levels at 3 Months

Nilotinib 300 mg BID



Imatinib 400 mg QD

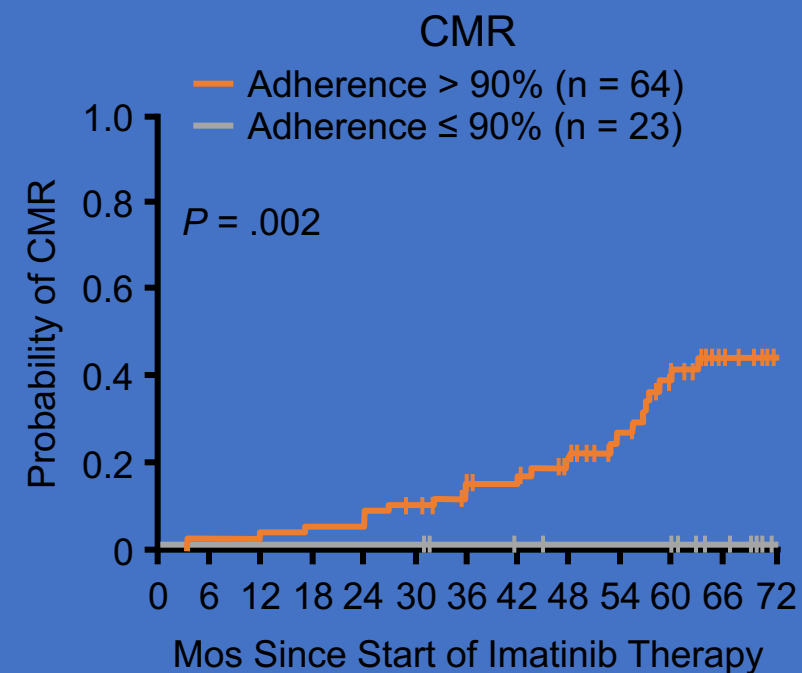
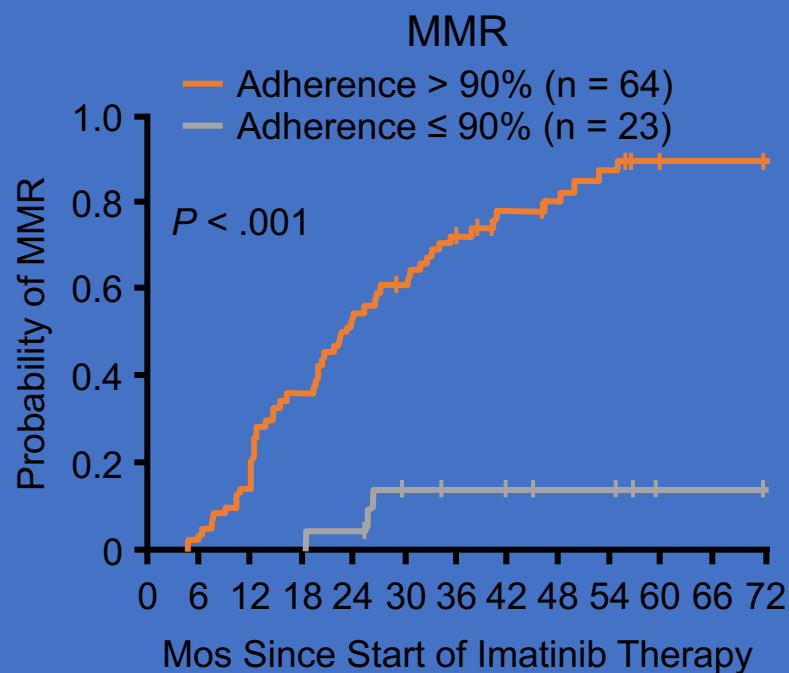


- Patients with EMR failure (BCR-ABL > 10% at 3 months) have significantly worse 5-year PFS
- Rates of EMR failure are lower on nilotinib 300 mg BID vs imatinib

Cen, censored; EMR, early molecular response; Evt, events; Pts, patients.
 * PFS rates reported consider each year to consist of twelve 28-day cycles.

La constante Adherencia al Imatinib es crucial para alcanzar respuestas profundas

- Adherence to imatinib tracked for 3 mos in 87 consecutive CML patients with CCyR using microelectronic monitoring devices



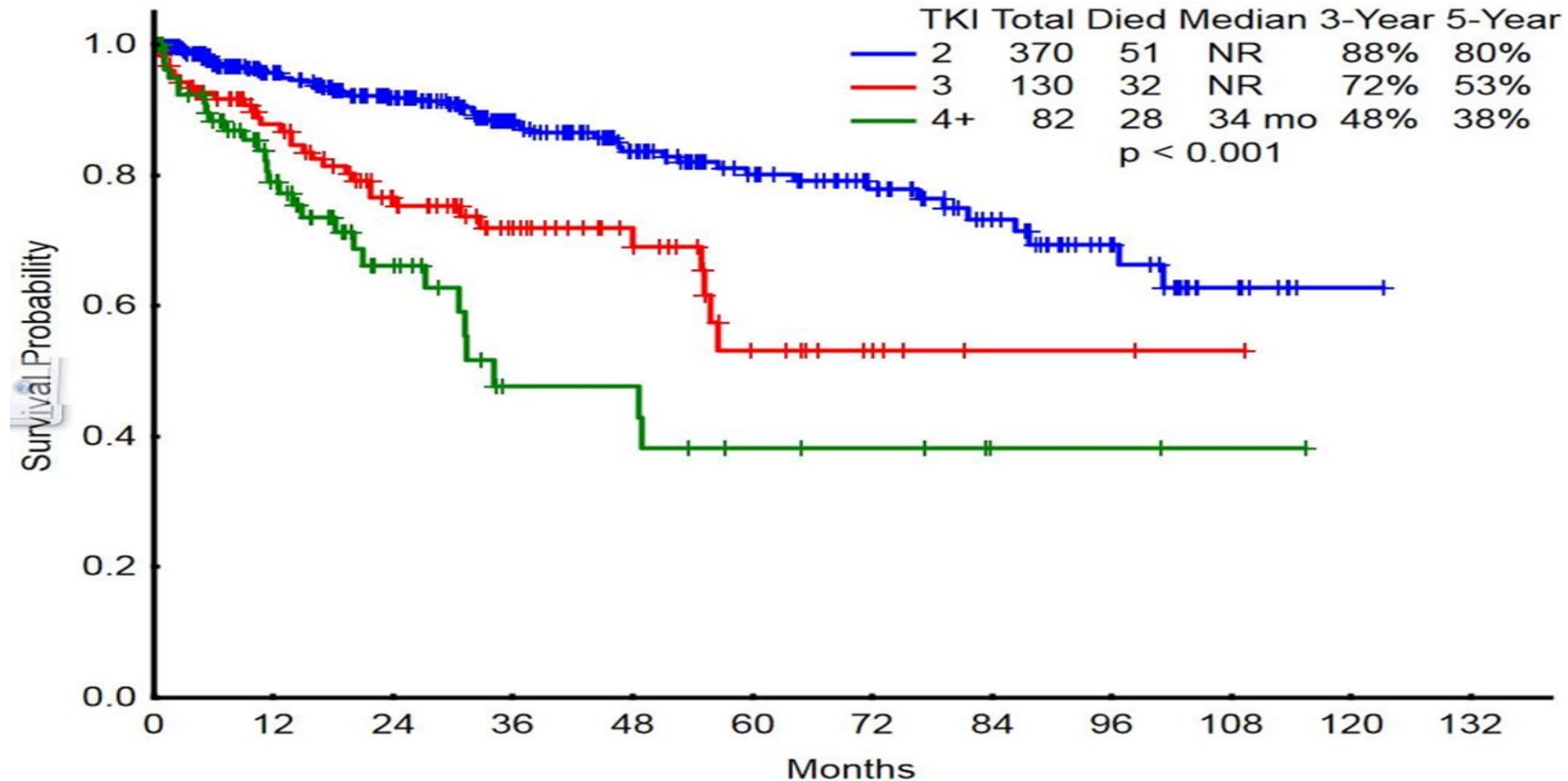
La eleccion del segundo tratamiento

- ➔ **Según edad, comorbilidades**
- ➔ **Por el tipo de eventos adversos que tuvo con el primer ITK**
- ➔ **Según la presencia de Mutaciones**
- ➔ **Según disponibilidad de la droga y costos**
- ➔ **Según la experiencia del medico**

Causas de FALLA



Sobrevida prolongada con la constante Inhibición del BCR-ABL1 por ITK



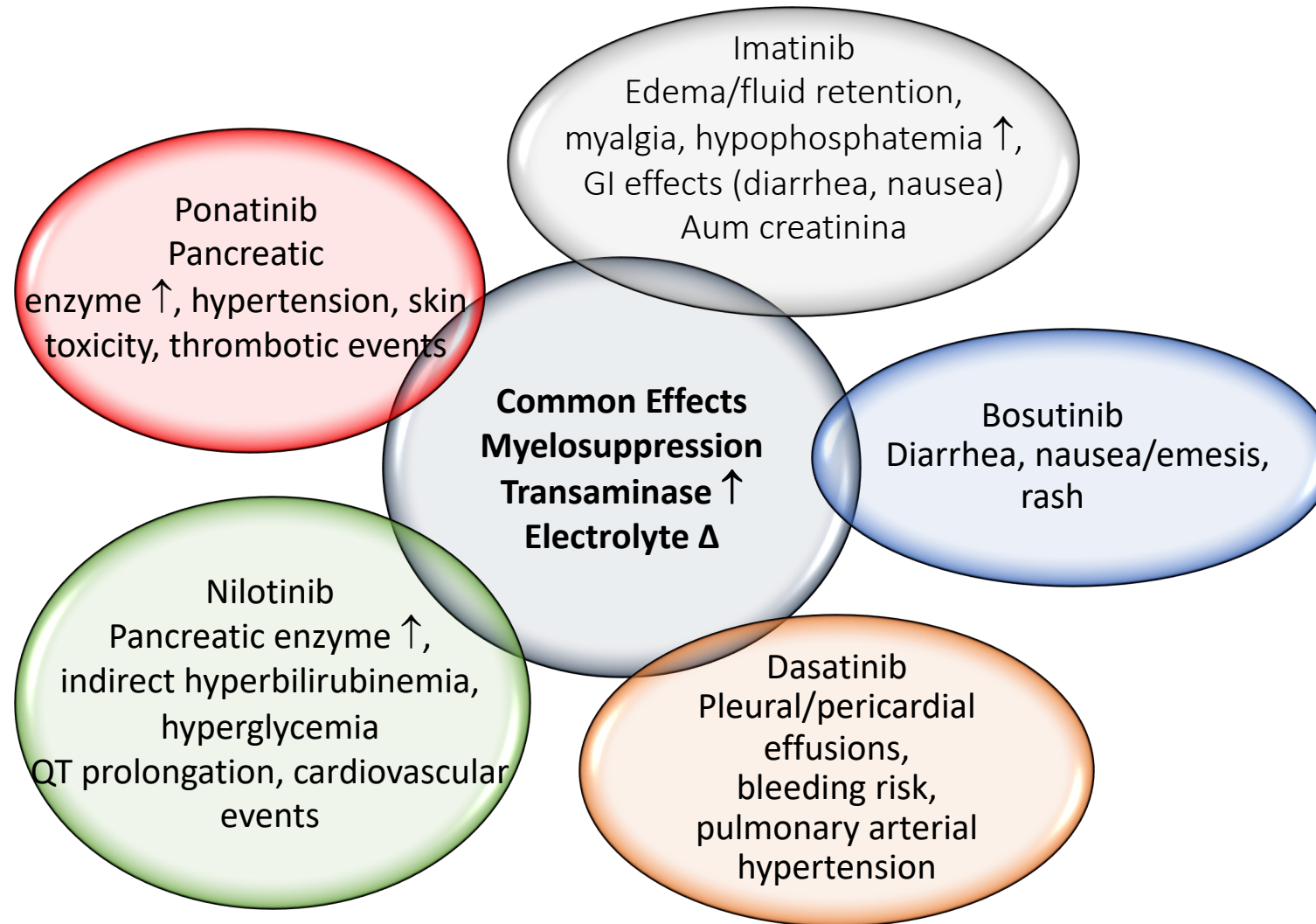
La tasa de falla al tratamiento aumenta con cada línea de ITK, siendo de hasta un 80% con la 3ra línea de ITK.

Resistencia a Imatinib:Cuál sería la mejor opción en 2da linea?

| Response | Percentage | | |
|------------|------------------------|------------------------|-----------|
| | Dasatinib [†] | Nilotinib [‡] | Bosutinib |
| Mo | >24 | >24 | >24 |
| MCyR | 59 | 56 | 57 |
| CCyR | 44 | 41 | 41 |
| 24 mo PFS* | 80% | 64% | 79% |
| 24 mo OS* | 91% | 87% | 92% |

[†] 7-yr MMR 43%, PFS 42%, OS 65%; discontinued 78%
[‡] 4-yr PFS 57%, OS 78%; discontinued 70%
 * All patients (resistant + intolerant)

Seleccionar el ITK según el perfil de eventos



Relevant toxicities and comorbidities

- Dasatinib: Pleural effusion:

- By 5 years: 28% incidence
- Comorbidities associated
 - 1st line: Previous CV disorders
 - 2nd line: Cardiac disease, HT, ↑ Chol, Autoimmunity, Rash, CCI > 6oy



- Nilotinib and PAOD:

- True incidence unknown: 1,5% - 15%
- Most patients had previous CV risks
- Nilotinib increases glucose and cholesterol levels



1. Saglio G, et al. Blood 2011;118:452. [Oral presentation at ASH 2011]
2. Reviewed in : Steegmann JL, et al Leuk Lymphoma 2012, 53:2351-2361.
3. Reviewed in : Breccia, M. and G. Alimena (2013). Leuk Res 37(6): 713-720.
4. Rosti G, et. AIASH Annual Meeting Abstracts 2012 November 16, 2012; 120(21): 3784-.
5. Quintas-Cardama A, et al. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2012 Oct; 12(5): 337-340.
6. Aichberger KJ, et al . American journal of hematology 2011 Jul; 86(7): 533-539.
7. Giles FJ, et al.. Leukemia, 2013 Jun;27(6):1310-5. doi: 10.1038/leu.2013.69. Epub 2013 Mar 5.
8. 12. Francis J Giles, et al American Society of Hematology, Annual Meeting, 2013, abstract
9. Kim TD, et al. Leukemia: 2013 Jun;27(6):1316-21. doi: 10.1038/leu.2013.70. Epub 2013 Mar 5.

ITK y Cardiotoxicidad

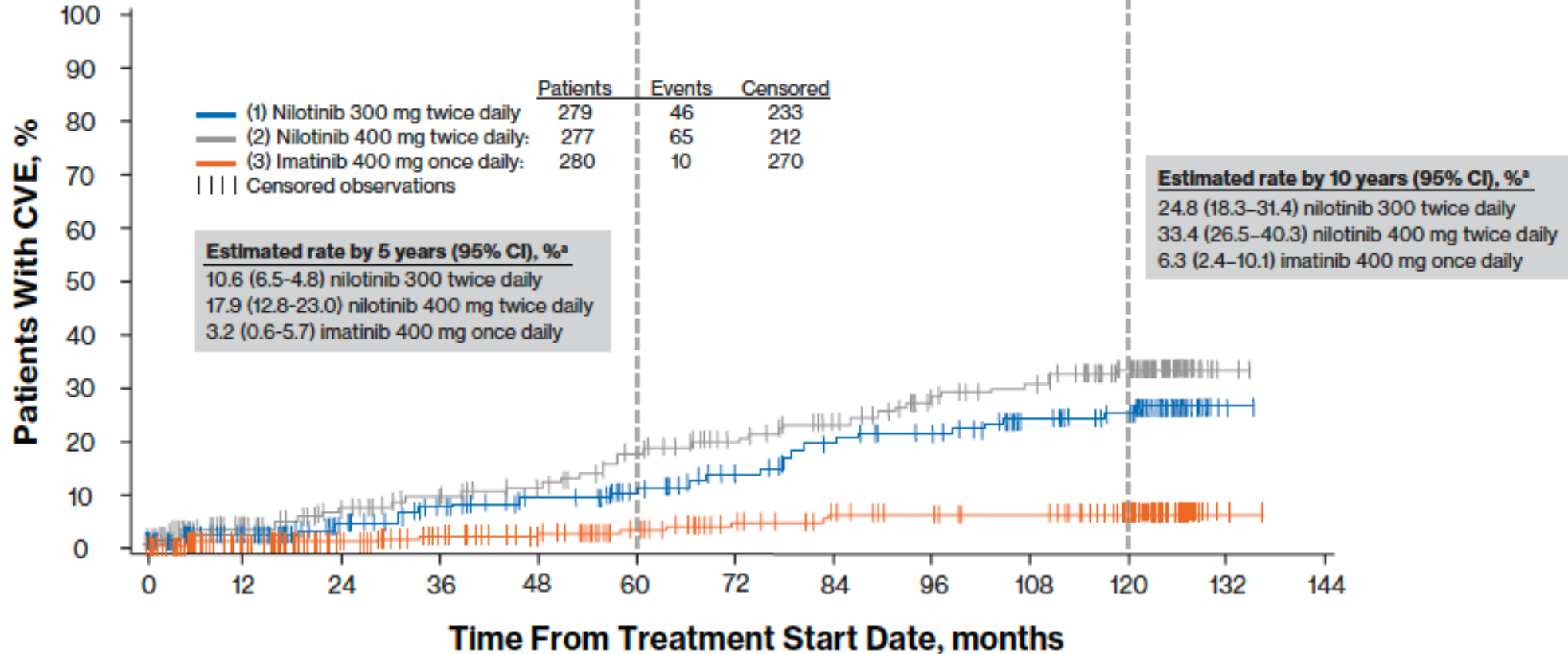
Los inhibidores de la tirosina kinasa han revolucionado el tratamiento de la LMC

Sin embargo, la cardiotoxicidad de estos agentes sigue siendo un tema no resuelto aún.

- Los ITK tienen una afinidad muy alta por el bolsillo de unión de ATP del TK. Actúan inhibiendo la transferencia de un grupo fosfato de ATP a un residuo de tirosina.
- Su acción sobre los tejidos normales explica sus efectos secundarios: diarrea, rash, edemas entre otros. La toxicidad cardíaca es menos común, pero más grave y difícil de diagnosticar en las primeras etapas.
- Los EA cardiovasculares de los ITK: la insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, anomalías en la conducción, prolongación del intervalo QT, síndromes coronarios agudos, lesión miocárdica, trombosis arteriales e hipertensión.
- Esto ocurre a menudo porque las vías que inducen la supervivencia patológica y la proliferación anormal de células cancerosas también puede regular la supervivencia de las células normales, incluidos los cardiomiocitos.

ENESTnd seguimiento a 10 años

Cumulative Incidence of CVEs



No. at risk:events

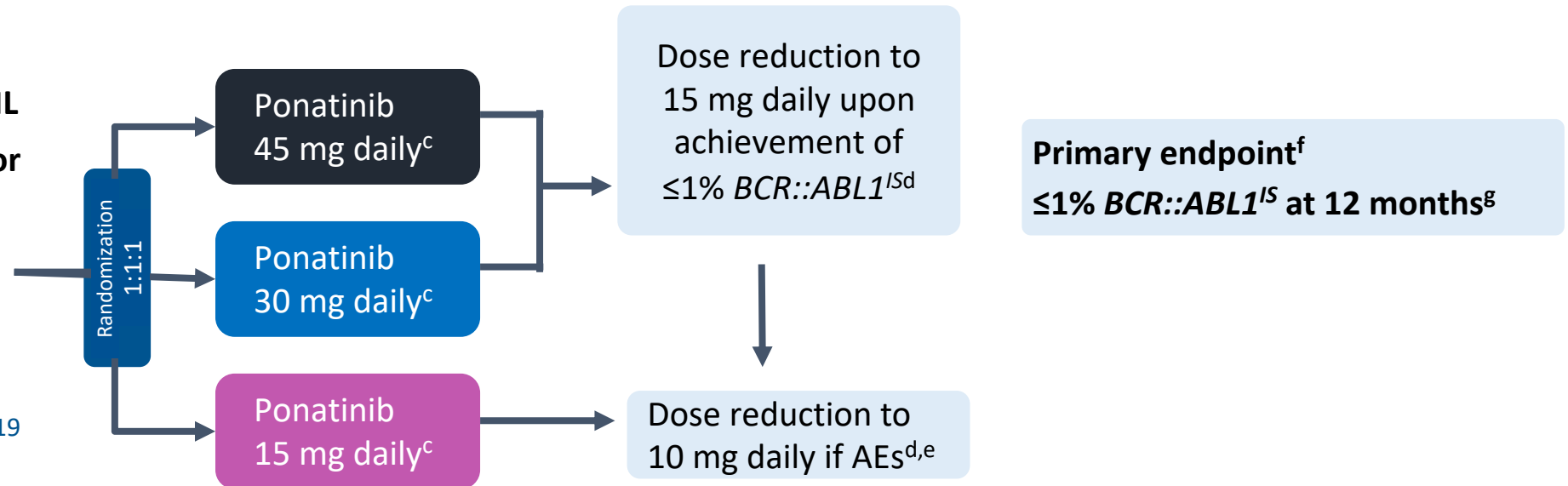
| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|------|------|
| (1) | 279:0 | 240:4 | 208:10 | 191:17 | 177:20 | 158:23 | 139:28 | 126:37 | 118:40 | 102:43 | 88:45 | 1:46 | 0:46 |
| (2) | 277:0 | 232:10 | 209:17 | 196:22 | 185:26 | 160:40 | 143:44 | 127:50 | 110:57 | 101:61 | 80:65 | 2:65 | 0:65 |
| (3) | 280:0 | 227:2 | 196:2 | 173:4 | 159:5 | 141:6 | 125:8 | 114:10 | 109:10 | 104:10 | 86:10 | 2:10 | 0:10 |

Three-year update from the OPTIC trial: A dose-optimization study of 3 starting doses of ponatinib

- Adult patients with CP-CML
- Resistant to 2 or more prior TKIs or BCR::ABL1 T315I mutation-positive
- >1% BCR::ABL1^{ISa}

Enrolled N=283^b

Enrollment completed in May 2019
(NCT02467270)



- Median (range) duration of follow-up was 54 months (0–80)

^a As shown by quantitative real-time polymerase chain reaction

^b 99% of patients were TKI-resistant; 61% had a best response to their last prior therapy of complete hematologic response or worse; 84% had a best response to prior therapy of >10% BCR::ABL1^{IS}

^c Dose reductions due to AEs were permitted

^d Escalation to the starting dose was allowed for patients who lost their response following dose reduction; no dose escalation was allowed beyond starting dose

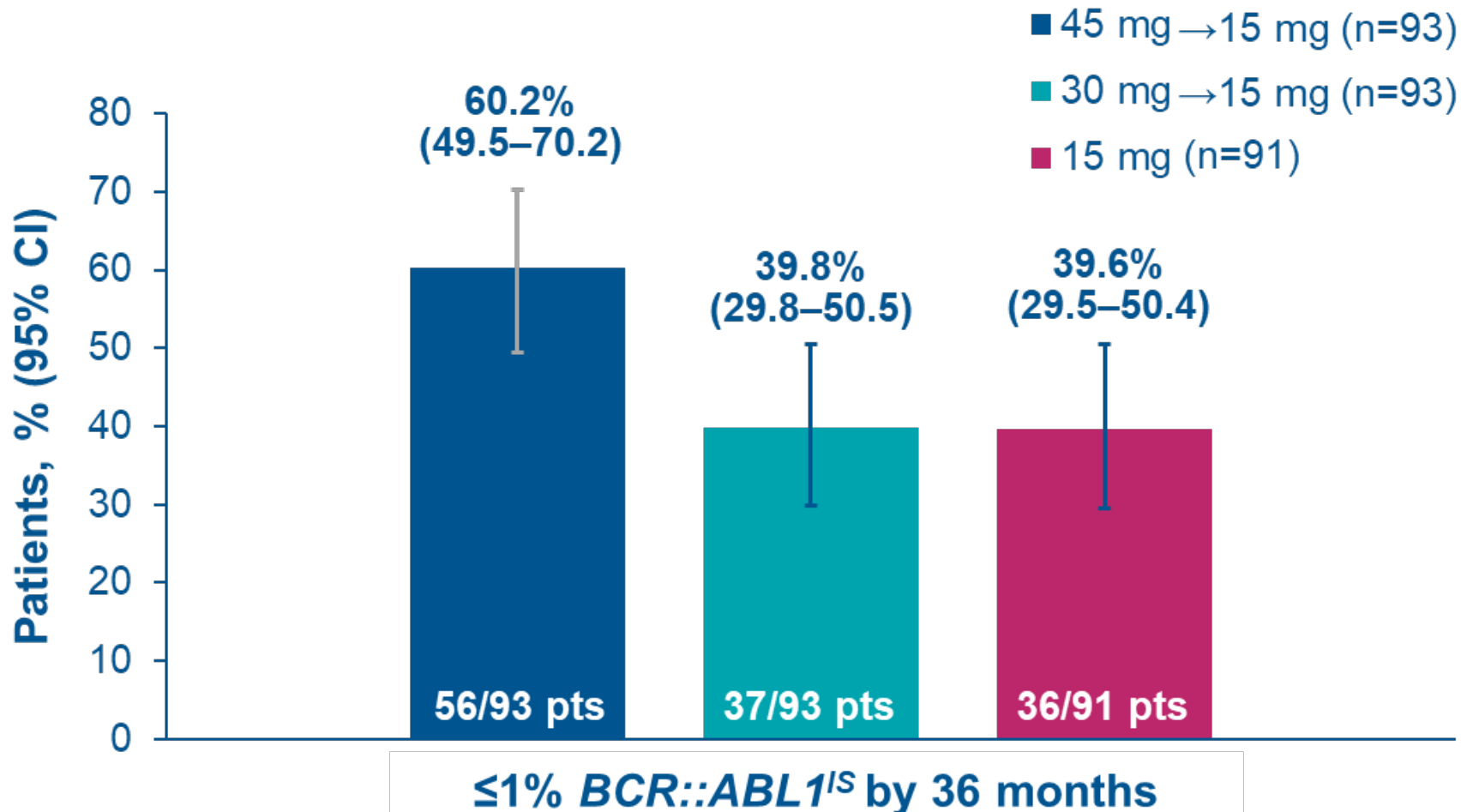
^e Dose reduction below 10 mg was not permitted during the main treatment period, but reduced dosing frequency was permitted during the treatment continuation period

^f Secondary endpoints: MMR rate at 12 and 24 months, and MCyR rate by 12 months, duration of MMR, and safety across the 3 doses

^g Statistical analysis: n ≥92 patients/cohort distinguished a favorable ≤1% BCR::ABL1^{IS} rate of 35% from a null or uninteresting rate of 20% with a nominal 80% power and 1-sided type I error rate of 0.0083 (exact binomial test)

AE, adverse event; IS, International Standard ratio; MCyR, major cytogenetic response; MMR, major molecular response

OPTIC Trial (Ponatinib): $\leq 1\%$ *BCR::ABL1^{IS}* respuesta a 36 meses



- At the first interim analysis of OPTIC, the primary endpoint of $\leq 1\%$ *BCR::ABL1^{IS}* at 12 months was highest with the 45 mg \rightarrow 15 mg regimen (44.1% [98.3% CI: 31.7–57.0]), which met the prespecified statistical endpoint (equivalent to P -value < 0.017)
- As of May 9, 2022, median duration of response was not reached for patients in any treatment arm

Ponatinib

- TKI de 3° generación con actividad sobre múltiples kinasas:
 - BCR-ABL
 - PDGFR
 - VEGFR (Receptor de factor de crecimiento endotelial)
- Único con actividad contra Mut T315I
- Toxicidad CV
 - Cardiopatía isquémica 10%
 - Isquemia cerebrovascular 7%
 - Isquemia arterial periférica 7%
 - Los pacientes con factores de riesgo CV tradicionales tienen mayor riesgo
 - Toxicidad dosis dependiente

OPTIC: Perfil de seguridad con Ponatinib diferentes dosis

| TEAE/TE-AOE, n (%) | 45 mg → 15 mg (N=94) | 30 mg → 15 mg (N=94) | 15 mg (N=94) |
|--|-------------------------|-------------------------|-----------------|
| Any TEAE | 94 (100) | 88 (94) | 89 (95) |
| Grade ≥3 TEAE | 64 (68) | 58 (62) | 60 (64) |
| Serious TEAE | 32 (34) | 24 (26) | 31 (33) |
| Grade 5 TEAE | 2 (2) | 0 | 2 (2) |
| Dose modifications ^a for TEAE | 69 (73) | 61 (65) | 57 (61) |
| Any TE-AOE | 9 (10) | 5 (5) | 3 (3) |
| Serious TE-AOE | 4 (4) | 4 (4) | 3 (3) |
| Grade ≥3 TE-AOE | 5 (5) | 5 (5) | 3 (3) |
| Dose modifications ^a for TE-AOE | 5 (5) | 5 (5) | 2 (2) |

^a Includes discontinuation, dose reduction, or dose interruption

^a Includes discontinuation, dose reduction, or dose interruption

AE, adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event; TE-AOE, treatment-emergent arterial occlusive event

AE, adverse event, TEAE, treatment-emergent adverse event; TE-AOE, treatment-emergent arterial occlusive event

Manejo clínico de pacientes de bajo y alto riesgo con LMC tratados con Nilotinib- Ponatinib

Evaluar a los pacientes por factores de riesgo cardiovasculares o enfermedad cardiovascular: diabetes, hipertensión, > 60 años, hiperlipidemia, uso activo de tabaco

**0 Factores de riesgo
RIESGO BAJO**

Controle y trate los factores de riesgo cardiovascular.
Siga las recomendaciones clínicas según sea necesario y evalúe los efectos secundarios específicos del medicamento.

**≥1 Factor de riesgo
Enfermedad CV
RIESGO ALTO**

Siga y trate la enfermedad cardiovascular o los factores de riesgo.
El curso clínico depende del riesgo asociado de la terapia.
Examine la enfermedad CV pre tratamiento, controle cada 3-6 meses y considere la modificación del medicamento cuando sea necesario.

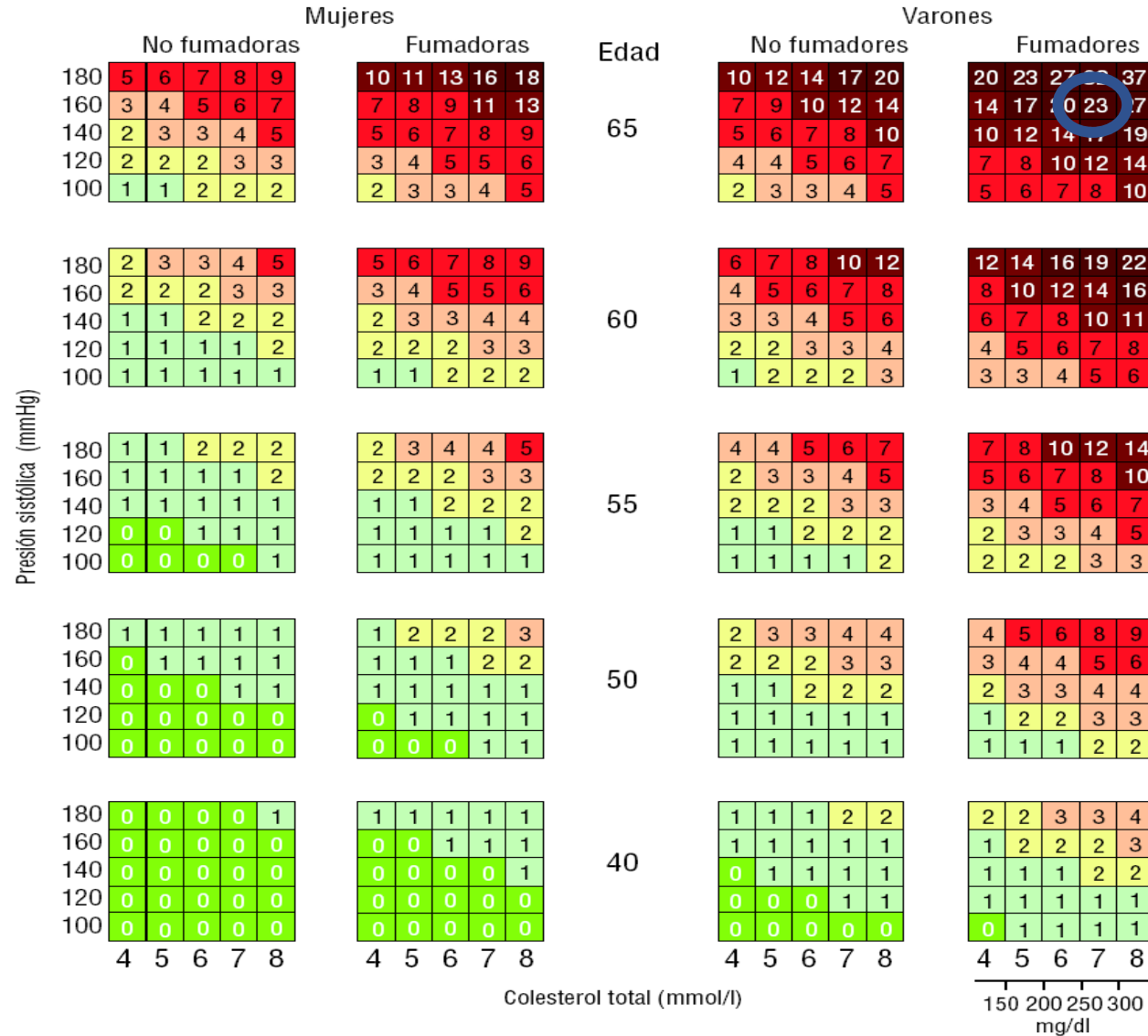
Evaluación para detectar cardiotoxicidad

| Basal | 1 mes | 3-6 meses seguimiento |
|---|------------------------------------|---|
| Evaluación CV Control de TA Dosaje de glucemia y lípidos ECG Ecocardiograma Índice tobillo-brazo | Evaluación CV Control de TA | Evaluación CV Control de TA Dosaje de glucemia y lípidos ECG Ecocardiograma Índice tobillo-brazo |

Paciente (FM)

- Hombre, 67 años
- **PRE PONATINIB**
 - ECOG 0
 - Función renal normal
 - Pro BNP Resultado normal
 - Ecocardiograma normal / ECG normal
- **Factores de riesgo:**
 - **HTA hace 20 años (Amlodipina 10mg/d + CVL)**
 - **DLP hace 3 años**
 - **Ex tabaquista**

SCORE – Estima riesgo CV fatal a 10 años



Paciente (FM)

Paciente ♂ (FM)

- 19/7/17 Inicia PONATINIB **30mg/día**
- **Visita 1:** CONTROL TA normal / BEG
- **Visita 2:** Epigastralgia, dispepsia (ranitidina)- Lipasa elevada (grado 2)

| Paciente (ZA) | Factores de riesgo /eventos | Acción |
|----------------|--|---|
| Basal | <p>TA 133/83 BMI 24 Glucemia en ayuno 113mg/dl Colesterol total 271mg/dl LDL 206mg/dl</p> | <p>Atorvastatina 40mg Dieta DBT</p> |
| Ciclo 1 día 5 | <p>TA 120/76 Dolor retroesternal (epigastralgia) Lipasa elevada Grado 2</p> | <p>Suspende PONA x lipasa</p> |
| Ciclo 1 día 10 | <p>Lipasa normal Sin epigastralgia</p> | <p>Reinicia PONA 30mg</p> |
| Ciclo 3 | <p>TA 120/70 Colesterol total 144mg/dl Glucemia en ayuno 95mg/dl</p> | |
| Ciclo 4 | <p>EVENTO CORONARIO</p> | |

| Paciente 2 (FM) | Factores de riesgo /eventos | Acción |
|-----------------|-----------------------------|--------|
| Ciclo 4 | EVENTO CORONARIO | |

Dolor precordial opresivo de intensidad 9/10 con irradiación a M. Sup. Izq.
Asociado a disnea de 12hs duración.
Al ingreso TA 170/90 sin insuficiencia cardíaca.
Troponina POSITIVA.
IAM sin elevación del ST
CCG: Lesión severa en tercio medio de DA (Colocación de **STENT**).

PONATINIB SUSPENDIDO

Control activo de factores de riesgo CV

| Factor de riesgo | Hallazgo | Acción |
|-------------------------------|-------------------------|---|
| Presión Arterial | TA elevada | Dieta hiposódica Iniciar ENL o LOSARTAN IC con cardiología |
| | TA permanece elevada | IC con cardiología |
| | | Agregar Segundo antihipertensivo Control diario de TA en reporte ambulatorio |
| Dislipemia | Colesterol Elevado | Dieta - Estatinas |
| | Triglicéridos Elevados | Dieta - Fibratos |
| IMC > 24 | Sobrepeso/Obesidad | DIETA EJERCICIO PESO en cada visita |
| Glucemia elevada en ayuno DBT | Glucemia > 110 | DIETA |
| | Glucemia > 110 persiste | Metformina /Especialista |

ASCEMBL

Study Design

- Multicenter, open-label, phase 3, randomized study of asciminib vs bosutinib in patients with CML-CP, previously treated with ≥ 2 TKIs

Treatment duration: 96 weeks[†]

ASCEMBL
(NCT03106779)

Randomized 2:1
(stratified by
MCyR vs no
MCyR at
baseline*)

N = 233

Asciminib 40 mg twice daily
n = 157

Switch to asciminib allowed only for
patients meeting treatment failure
criteria on bosutinib[‡]

Bosutinib 500 mg once daily
n = 76

Survival
follow-up[§]

- Data cutoff for current analysis: May 25, 2020
- Median duration of follow-up: 14.9 months from randomization to cutoff

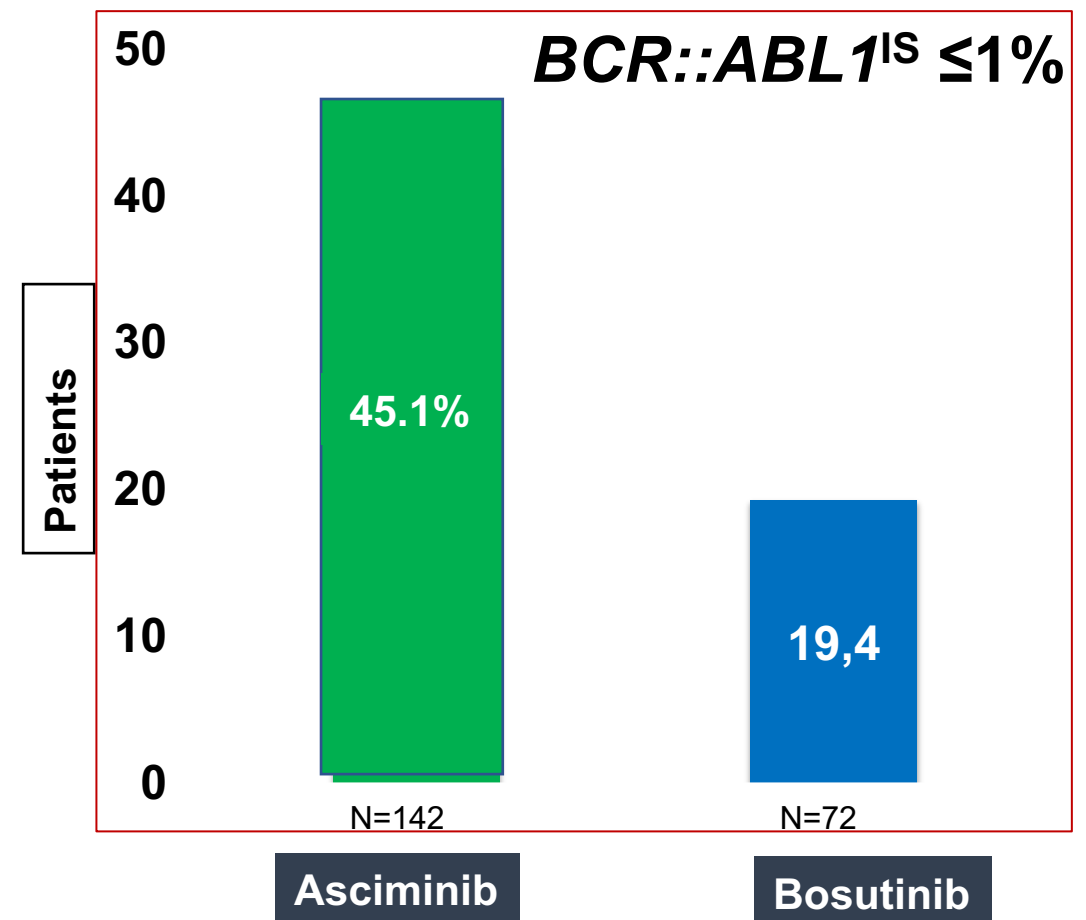
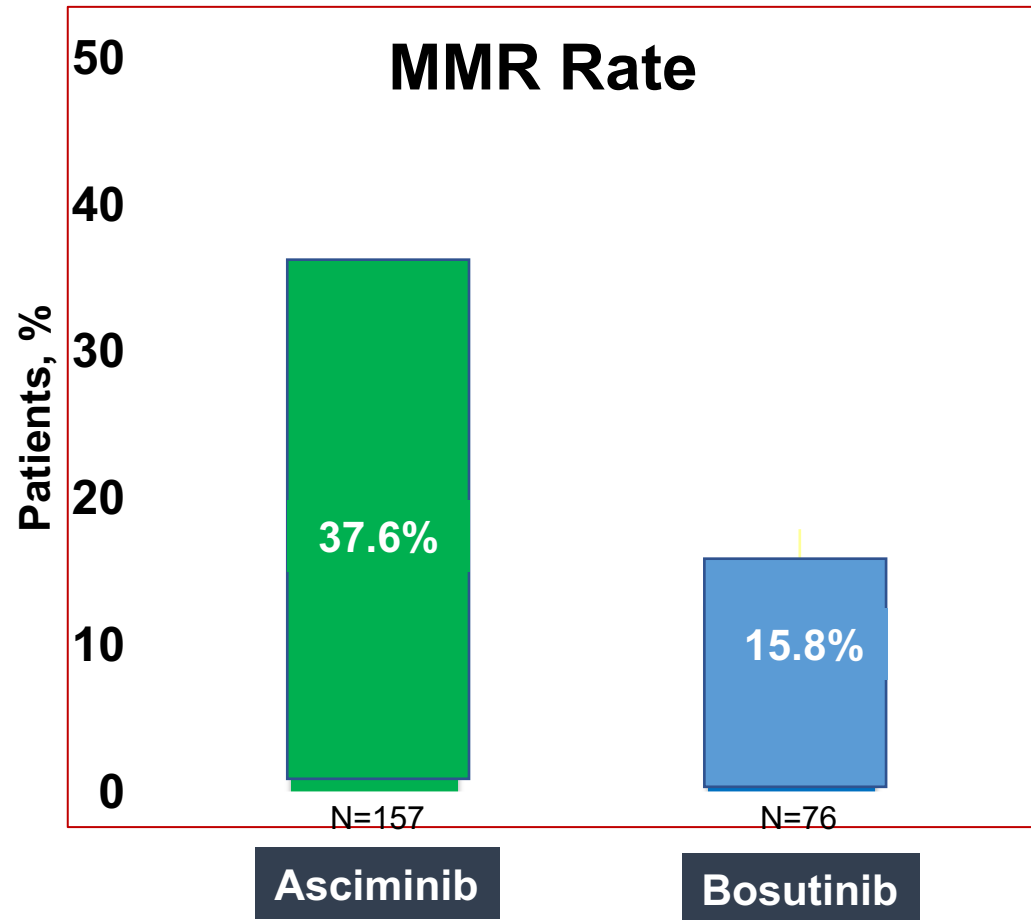
* At baseline, 68 (29.3%) patients were in MCyR: 46 (29.3%) patients in the asciminib arm and 22 (28.9%) in the bosutinib arm were in MCyR at baseline.

[†] Patients will continue to receive study treatment for up to 96 wks after the last patient's 1st dose or 48 wks after the last patient switches to asciminib, whichever is longer.

[‡] Must meet the definition of treatment failure per the 2013 European LeukemiaNet recommendations.

[§] Patients who discontinue study treatment at any time will be followed-up for survival and progression to AP/BC for up to 5 years after the last patient's first dose.

ASCEMBL: Response Rates at Week 96



Eventos adversos independientemente de la relación con el fármaco del estudio

| Event, n (%) ^{*,†} | <u>Asciminib 40 mg twice daily (n = 156)</u> | | <u>Bosutinib 500 mg once daily (n = 76)</u> | |
|---------------------------------------|--|-----------|---|-----------|
| | All grades | Grade ≥3 | All grades | Grade ≥3 |
| No. of patients with ≥1 adverse event | 140 (89.7) | 79 (50.6) | 73 (96.1) | 46 (60.5) |
| Thrombocytopenia [‡] | 45 (28.8) | 34 (21.8) | 14 (18.4) | 7 (9.2) |
| Neutropenia [§] | 34 (21.8) | 28 (17.9) | 16 (21.1) | 11 (14.5) |
| Headache | 25 (16.0) | 3 (1.9) | 10 (13.2) | 0 |
| Diarrhea | 18 (11.5) | 0 | 54 (71.1) | 8 (10.5) |
| Hypertension | 18 (11.5) | 9 (5.8) | 3 (3.9) | 3 (3.9) |
| Nausea | 18 (11.5) | 1 (0.6) | 35 (46.1) | 0 |
| Fatigue | 16 (10.3) | 0 | 7 (9.2) | 1 (1.3) |
| Anemia | 15 (9.6) | 2 (1.3) | 6 (7.9) | 3 (3.9) |
| Nasopharyngitis | 15 (9.6) | 0 | 2 (2.6) | 0 |
| Arthralgia | 14 (9.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Rash | 11 (7.1) | 0 | 18 (23.7) | 3 (3.9) |
| Upper respiratory tract infection | 11 (7.1) | 1 (0.6) | 4 (5.3) | 0 |
| Vomiting | 11 (7.1) | 2 (1.3) | 20 (26.3) | 0 |
| Back pain | 10 (6.4) | 1 (0.6) | 1 (1.3) | 1 (1.3) |

Mensajes para llevar a casa

- El desafío hoy, no solo es la selección del ITK adaptado a cada paciente, sino el monitoreo de la respuesta y el manejo de los eventos adversos para optimizar la calidad de vida.
- Reforzar el trabajo interdisciplinario hematólogo – clínico y cardio oncólogo es una herramienta que optimizará los resultados del tratamiento y mejorará su calidad de vida.
- Algunas complicaciones serias y no predecibles han surgido especialmente con TKI de nueva generación, como anomalías metabólicas que pueden predisponer a ECV y toxicidad cardiovascular y pulmonar.
- El riesgo de desarrollar estas complicaciones parece estar influido por factores personales y por el tipo de TKI en uso.
- La evaluación de riesgos individualizada que integra tanto la LMC como las características del paciente deben influir fuertemente en las opciones de tratamiento y el manejo clínico.
- La educación del paciente es clave para intentar minimizar el riesgo de exacerbación de sus comorbilidades.

Por qué Investigar?

- Participar de protocolos con nuevos tratamientos con el fin de mejorar la sobrevida y calidad de vida de nuestros pacientes.
- Mejorar los tratamientos oncohematológicos.
- Pacientes en protocolos reciben tratamiento completo y mejor calidad del mismo.
- Acceso a medicamentos de alto costo.
- Reunir datos de nuestros pacientes, elaborar conclusiones

Proceso largo y complejo, gran esfuerzo y mucha responsabilidad por parte de los investigadores quienes deben cumplir altísimos niveles de eficiencia respecto a normativas legales, reglas operativas y principios éticos.

Participantes en el proceso de Investigación



Protocolo de Investigación o Ensayo Clínico

Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar:

- ✓ **Los efectos clínicos, farmacológicos, farmacodinámicos y/o**
- ✓ **Detectar las reacciones adversas y/o**
- ✓ **Estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación**

Con el fin de determinar su seguridad y/o eficacia

Investigación Clínica: Fases hasta la aprobación de una droga

- **Fase I:** determinar seguridad y tolerabilidad. Toxicidad limitante de dosis y dosis max tolerada.
- **Fase II:** Obtener los primeros datos de eficacia y seguridad del nuevo fármaco con el Fin de pasar Fase III
- **Fase III:** beneficio clínico, capacidad para modificar sustancialmente la historia natural de la enfermedad. Comparan tratamientos Investigación vs Standard.

Consentimiento Informado

- Punto de partida de la participación del sujeto en todas las formas de investigación en humanos
- Eje pivotal de toda la regulación

Recomendaciones:

- Pleno conocimiento del documento por parte del staff
- Criterios profundamente revisados
- Acreditación de ID del paciente
- Tiempo necesario para el proceso y documentación del CI
- Inmediata revisión de paginas de firma con Coordinación
- Archivo adecuado

Reporte de Eventos Adversos

- En las fases preliminares conformaran el Brochure para fases siguientes
- La estandarización de los eventos hace posible el análisis certero de la incidencia del evento
- El correcto reporte con lleva a que se establezca en el protocolo, la suspensión o modificación del PI
- La incidencia de los eventos reportados a lo largo de la investigación impactara en la formación del prospecto de la droga



**Common Terminology Criteria
for Adverse Events (CTCAE)**
Version 5.0
Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Cancer Institute

Gador **VEKLURY™ REMDESIVIR 100 mg**
Píldora para concentración para solución para perfusión

COMPOSICIÓN CALIENTERA Y CUANTITATIVA
Cada mil contiene 100 mg de remdesivir. Después de la reconstitución, cada mil contiene 1 mg de solución de remdesivir.

Exposición con efecto secundario
Cada mil contiene 1 g de este sulfonamida de base ciclobutano sódica.

Píldora para concentración para solución para perfusión (solos para concentración)
Píldora para concentración para solución para perfusión (solos para concentración).

Indicaciones terapéuticas
REMEDSIVIR 100 mg (CTCAE) es un medicamento de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) que se administra por vía intravenosa en un curso de 5 días. El medicamento es un fármaco de acción directa que se administra en un curso de 5 días. El medicamento es un fármaco de acción directa que se administra en un curso de 5 días. El medicamento es un fármaco de acción directa que se administra en un curso de 5 días.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
El medicamento es un fármaco de acción directa que se administra en un curso de 5 días. El medicamento es un fármaco de acción directa que se administra en un curso de 5 días. El medicamento es un fármaco de acción directa que se administra en un curso de 5 días.

Propiedades farmacocinéticas
El medicamento es un fármaco de acción directa que se administra en un curso de 5 días. El medicamento es un fármaco de acción directa que se administra en un curso de 5 días. El medicamento es un fármaco de acción directa que se administra en un curso de 5 días.

Estudio clínico de seguridad
El estudio clínico de seguridad se realizó en un curso de 5 días. El medicamento es un fármaco de acción directa que se administra en un curso de 5 días. El medicamento es un fármaco de acción directa que se administra en un curso de 5 días.

| Dosis diaria de remdesivir | |
|---------------------------------|------------------|
| Nombre de medicación | 200 |
| Nombre (Código de fármaco) | 100 (100) |
| Fecha de inicio de recuperación | 1.37 (1.75) 1.83 |

Reporte de Eventos Adversos

Requerimientos mínimos:

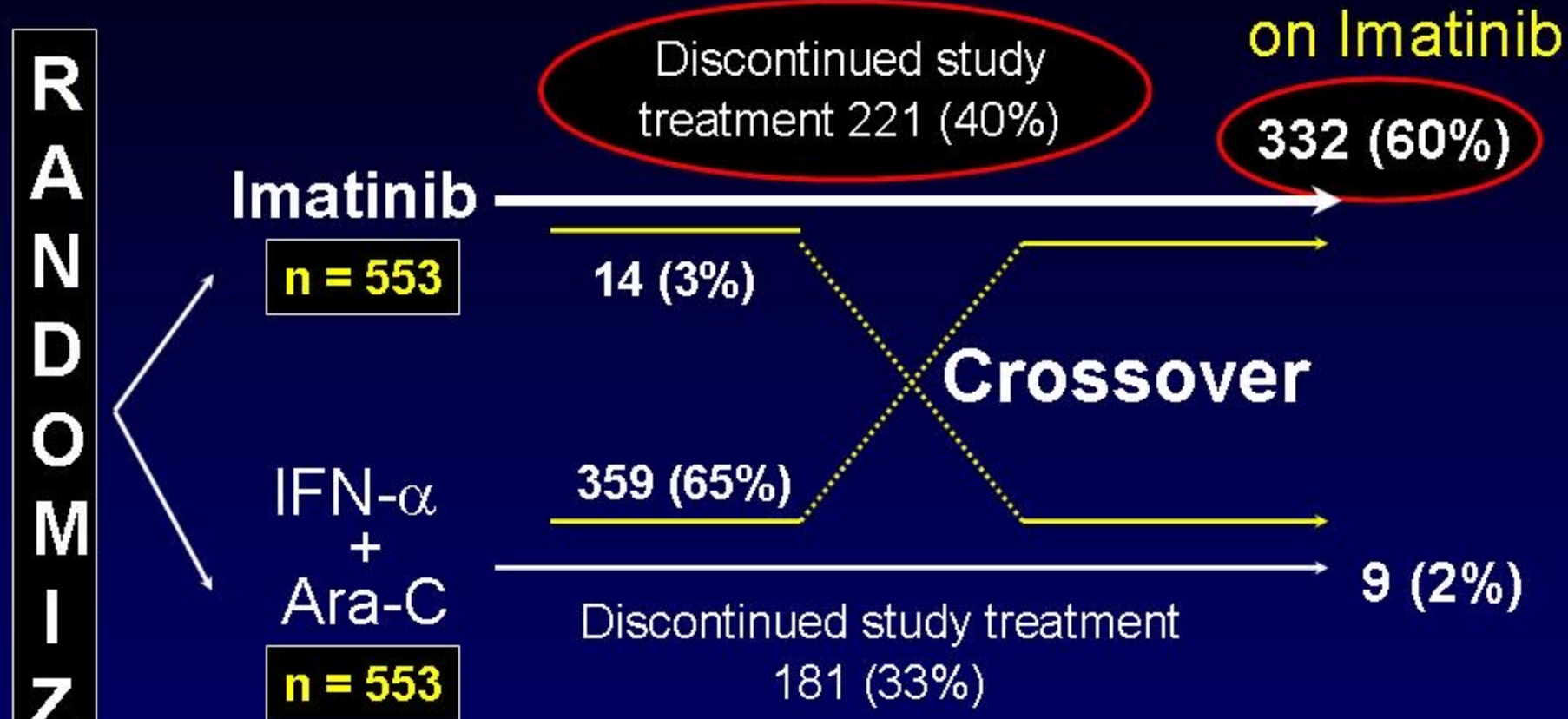
- Diagnóstico
- Fecha de Inicio
- Severidad
- Relación con la medicación en estudio; cobertura del Evento
- Tratamiento
- Seriedad
- Hacer seguimiento periódico hasta resolución del EA

Tratamientos Concomitantes

Requerimientos mínimos:

- Medicación Prohibida: descrita en el Protocolo
- Medicación Permitida
- Documentar Indicación completa

Estudio IRIS: LMC de reciente diagnóstico en Fase crónica . Evolución a a 7 años

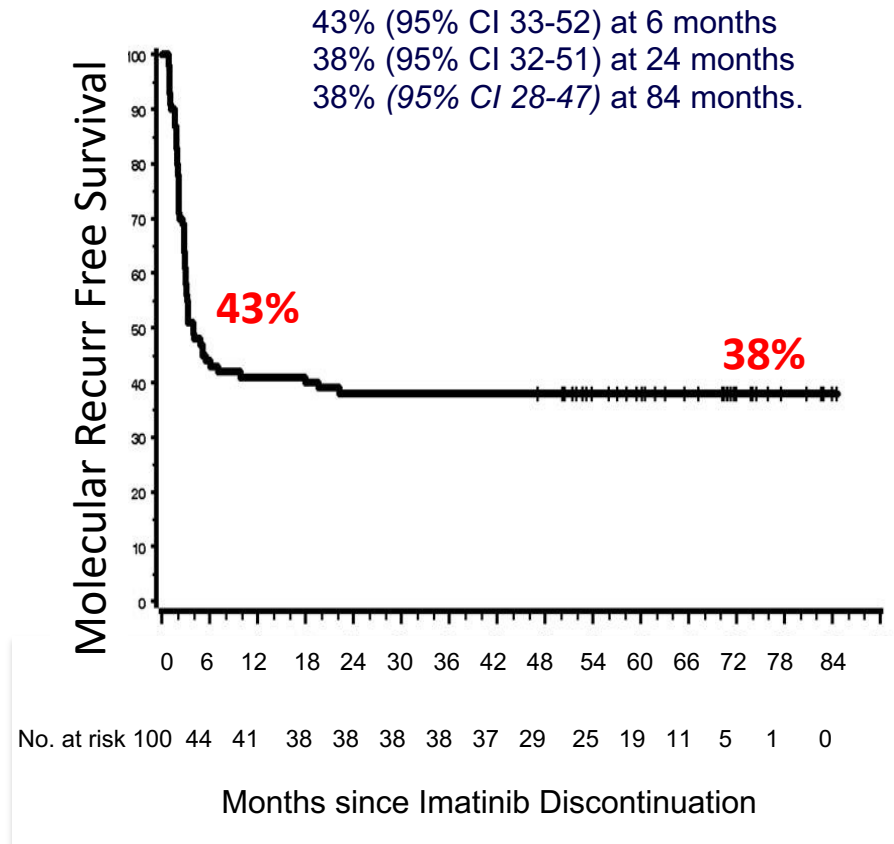


After patients discontinued study treatment,
only survival and SCT information were collected.

Ara-C, cytarabine; INF- α , interferon alpha; SCT, stem cell transplantation.

O'Brien et al. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112: Abstract 186. Oral presentation.

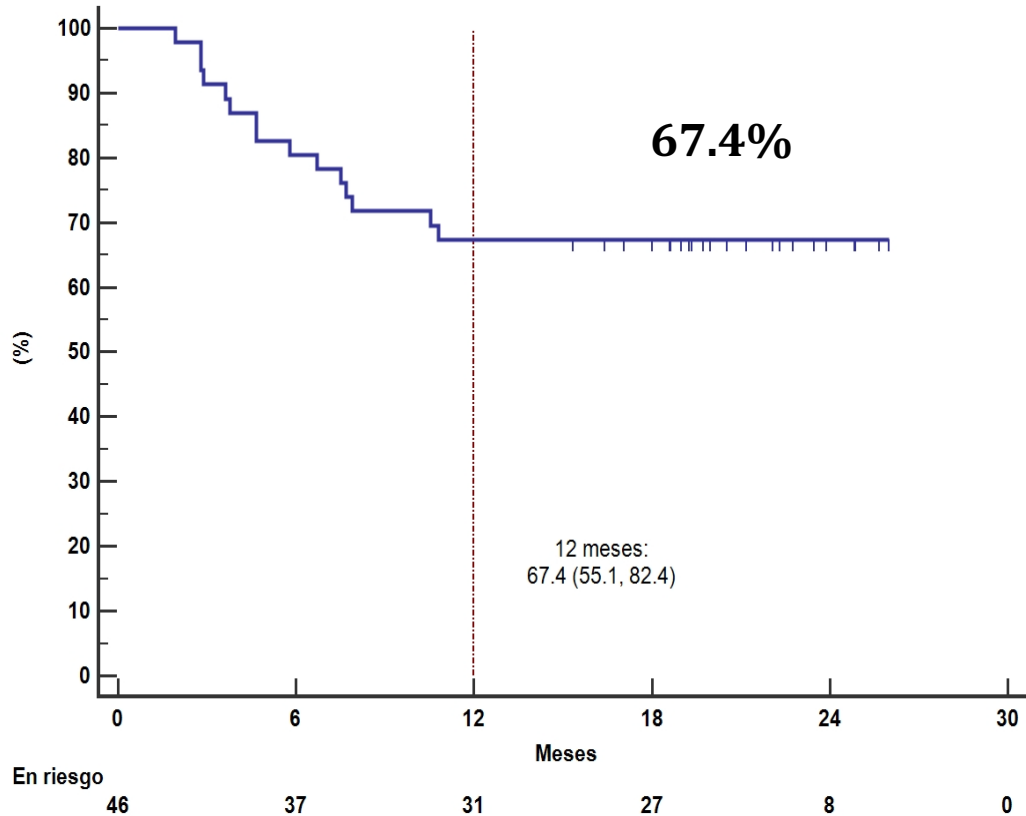
Protocolo Frances STIM – Sobrevida libre de Tratamiento



Etienne G, et al. *J Clin Oncol* . 2017, vol 35 298-307].

- Mediana de seguimiento 77 meses en 100 pacientes que suspendieron tratamiento según criterios estrictos
- 61 perdieron respuesta molecular profunda (3 pts 5% m18 - m22)
- 17 perdieron R Mol Mayor
- 57 re-iniciaron tratamiento
 - 55 pts en R Mol Profunda nuevamente

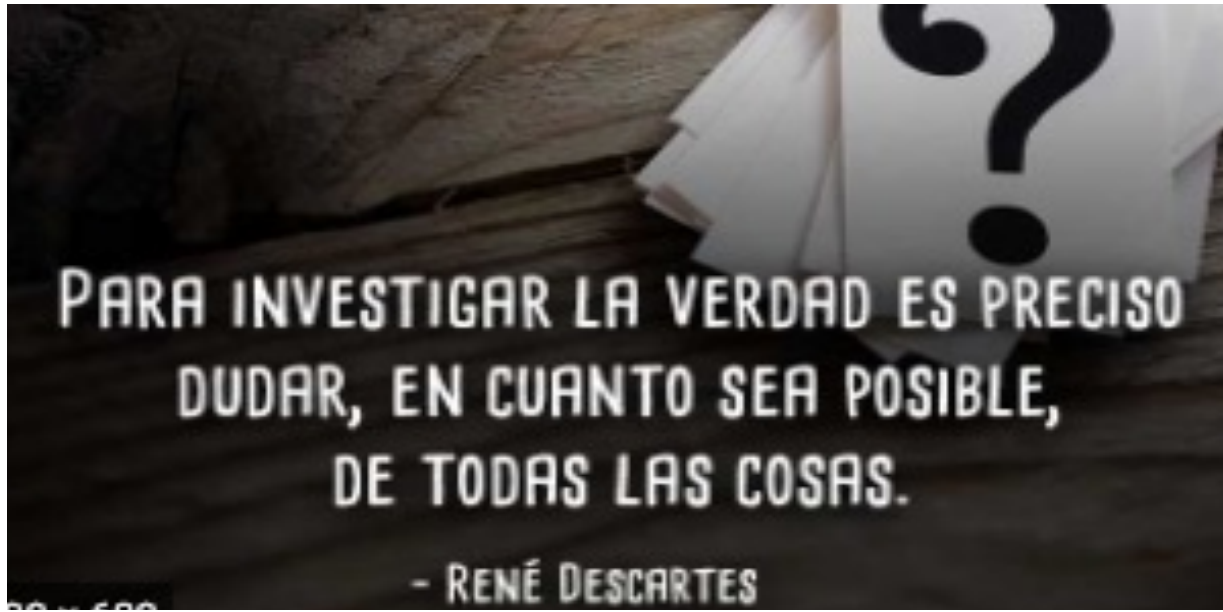
Discontinuación de tratamiento con inhibidores de tirosina kinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica: Protocolo AST- Argentina Stop Trial . Parte 1



- Ingresaron 46 pacientes
- Todos > 4 años en tratamiento
- > 2 años en respuesta profunda
- 67.4% (31/46) permanecieron libres de tratamiento a 24 meses
- El 32,6% (15/46) perdió la respuesta RMM luego de discontinuar.
- Todos cumplieron 24 meses de seguimiento

PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN ABIERTOS EN FUNDALEU a AGOSTO 2023

| PATOLOGIA | POBLACION |
|-----------------------------------|--|
| LINFOMA NO HODGKIN RECAIDO | MK1026: “Estudio de fase 2 para evaluar la eficacia y la seguridad de MK-1026 , inhibidor no covalente de BTK, en participantes con neoplasias hematológicas en las siguientes cohortes”: A: CLL/SLL R/R a BTKi, , BCL2i y PI3Ki B: CLL/SLL R/R al menos, a 1 línea de tratamiento y que no hayan recibido BTKi C: CLL/SLL con deleción de 17p R/R al menos 1 línea de tratamiento previo D: Richter R/R al menos, 1 línea de tratamiento previo E: MCL R/R a QT + BTKi F: MZLR/R a QT + BTKi G: FL R/R a QT+ IMiD (es decir, lenalidomida + rituximab) H: WM R/R a QT + BTKi I: CLL/SLL R/R después de al menos 1 línea de tratamiento |
| MIELOMA MULTIPLE RECAIDO | C1071005- MAGNETISM 5: “Estudio abierto, de 3 grupos, multicéntrico, aleatorizado de fase 3 para evaluar la eficacia y la seguridad de elranatamab (pf-06863135) como monoterapia y elranatamab + daratumumab frente a daratumumab + pomalidomida + dexametasona en participantes con mieloma múltiple en recaída/resistente al tratamiento que han recibido al menos 1 línea de tratamiento anteriores, incluidos lenalidomida y un inhibidor del proteasoma “ |
| LMC PRIMERA LINEA | ASC4START: Estudio de fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de la tolerabilidad y eficacia de asciminib oral frente a nilotinib en pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica en fase crónica. |
| LINFOMA FOLICULAR RECIADO | M20-638: Estudio abierto de Fase 3 para evaluar la seguridad y eficacia de Epcoritamab en combinación con rituximab y lenalidomida (R2) en comparación con R2 en sujetos con Linfoma Folicular recidivante o refractario (EPCORE™ FL-1) |



Muchas gracias !
cpavlovsky@fundaleu.org.ar

Twitter caropavlovsky