



SINTOMA'24

PARCERIA **soho**
society of hematologic oncology

APOIO
INSTITUCIONAL

bp Educação
e Pesquisa

Como identificar se o meu paciente não está indo bem com TKI na LMC: o que fazer?

Monika Conchon

Flow Diagnostico

GBLMC

Alelys

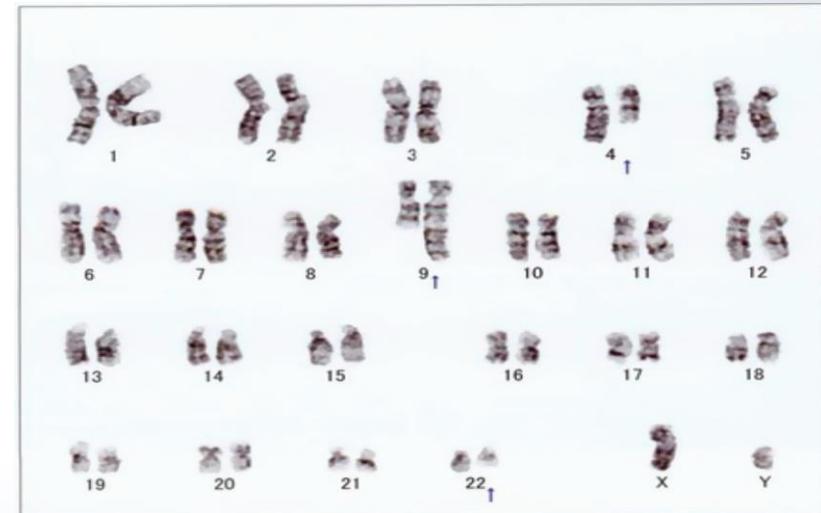
Primeira linha de tratamento na LMC

Qual ITK escolher?

- Alto risco: segunda geração
- Cuidado com elevação da estratificação de risco pela idade
 - Utilizar EUTOS score
- Custo: genérico
- Idoso: imatinibe

- Anormalidade citogenética adicional (ACA):

- +8, i(17), +Ph, 3q26.2, +19, +8, -7/7q-, 11q23\
- Cr Ph variante não é considerado alto risco



Quais os critérios de resposta? ELN 2020

| | Ideal | Aviso | Falha |
|--------------------|--------------|---|--|
| Avaliação Inicial | NA | ACA Alto risco Alto risco ELTS score | NA |
| 3 meses | $\leq 10\%$ | | $>10\%$ se confirmado entre 1 e 3 meses |
| 6 meses | $< 1\%$ | $> 1-10\%$ | $> 10\%$ |
| 12 meses | $\leq 0,1\%$ | $> 0,1-1\%$ | $> 1\%$ |
| A qualquer momento | $\leq 0,1\%$ | $> 0,1-1\%$ Perda RMM | $> 1\%$ Mutações ACA alto risco |

ACA= anormalidade citogenética adicional

LMC/BCR-ABL1 na escala internacional (IS)

Qual a real incidência de **falha** ao tratamento com ITK 1ª linha?

- Resultados superestimados por troca precoce de inibidores baseada nos marcos de resposta
 - comorbidades, toxicidade, TMO
 - Estudos clínicos mostram **10% de resistência primária** e **30% de secundária** sem dados de sobrevida global a longo prazo
- CML IV 1551 pts em FC CP com esquemas IM
 - SG em 10 anos foi de 82% e 92% a relativa (só relacionada à LMC)
 - Idade (60 a) não teve impacto na SG
 - Mesmo os que não atingiram critérios de RM (**<0.1%, 0.1–1%, >1–10% e >10% BCR::ABL1IS aos 3, 6, 12 e 24 meses**) tiveram benefícios com o tratamento contínuo

Baccarani M et al. Blood (2006); 108:1809-20.

Lauseker M et al. Leukemia (2023); 37:2231 – 2236.

Manejo da terapia inicial com inibidores

- Esperado qq resposta citogenética e BCR:ABL1 < 10%
- Falta de adesão é a causa principal de falha
- Cuidado com interação medicamentosa
- Manejo inadequado pode levar à troca precoce de inibidor podendo aumentar toxicidade
- Toxicidade hematológica é a mais comum
- Pesquisa de mutações é mandatória
- Comorbidades!
- Pacientes com LMC geralmente têm outras doenças que podem levar à morte , até mais do que a LMC
- 50% tem pela menos uma comorbidade
- Risco de eventos CV é 4x maior em pts tratados com nilotinibe 1ª linha quando comparados aos que receberam imatinibe

NCCN Guidelines Version 2024 CML

Senapati J et al. Blood Cancer Journal (2023)13:58

Lauseker M et al. Leukemia (2023); 37:2231 – 2236.

Shahrin NH et al. Current Hematologic Malignancy Reports (2022) 17:171-180

Resistencia pós TKI

BCR::ABL1 > 1% após 1 ano ou mais de terapia 1ª linha ou após terapia de 2ª linha adequada em dose ideal por 2 a 6 meses

- Não há estudos comparando os diferentes ITK 2ª ou 3ª G
- Droga disponível, custo, comorbidade, de preferencia guiado pela mutação
- Resistente a bosutinibe, dasatinibe ou nilotinibe
 - Pode trocar para outro 2ª G de
- F317L, V299L são resistentes ao dasatinibe
- E255K, F359V, Y253H são resistentes ao nilotinibe
- G250E, V299L são resistentes ao bosutinibe

ITK 3^a Geração

Ponatinibe

- primeiro ITK de 3^a G aprovado em 2016
 - Desenhado para contornar a mutação T315I e E255V na dose de 45 mg
 - Não há estudo comparativo com outros inibidores
 - Fase 2: PACE
 - 449 pts em todas as fases e LLA Ph+
 - 57% FC atingiram RCC e 35% RMM
 - OPTIC
 - Doses mais baixas apresentaram menor toxicidade e foi mais efetivo (diarreia)
 - Ajuste de dose 45mg/30mg/15mg

Asciminibe

- Aprovado em 2021
 - A inibição não compete com o substrato do sítio ativo da TK mas a uma região adjacente: estabiliza a TK em uma conformação inativa
 - Fase 3: ASCSEMBL asciminibe vx bosutinibe
- 80mg ou 40 mg 2x/dia

T315I

- Olverembatinib (aprovado na China)
- Asciminibe: 200 mg/dia
 - Quadruplica o preço quando comparado ao ponatinibe
- Melhores respostas com ponatinibe vs asciminibe
 - Estudos comparativos cruzados
- TMO x Ponatinibe
 - SG com ponatinibe comparado ao TMO (24 m: 84% vs 60.5%, respectively; P = .004; 48 m: 72.7% vs 55.8%, respectively; P = .013)
- INF-a como terapia após ITK ou com nilotinibe
 - 5 pacientes com T315I resistente a 2 ou 3 ITK sem acesso ao ponatinibe e sem doador para TMO
 - 4 com resposta molecular

Benefícios das reduções de dose dos inibidores

- Terapia 1ª linha com IMATINIBE e boa resposta molecular
 - Redução aceitável 300 mg/dia
 - Monitoramento BCR::ABL1 a cada 3/6 meses
- DASATINIBE
 - 50 mg diários como terapia inicial foi mais seguro e eficaz do que 100 mg (MD Anderson)
 - 20 mg em casos de toxicidades severas
 - > 80% dos pacientes permanecem no TKI de primeira linha após 5 anos de terapia
- NILOTINIBE
 - Redução de dose 400/300 mg 2x/dia até dose mais baixa 200 mg/dia
- BOSUTINIBE
 - Dose inicial de 200 mg depois reescalonamento
 - 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg

Em casos de toxicidade proibitiva não é recomendado redução de dose e sim troca de tratamento

PERGUNTA MAIS FREQUENTE NO MANEJO DA LMC:
MUDAR OU NÃO A TERAPIA COM TKI EM UM PACIENTE COM BCR-ABL1 (IS) < 1% MAS
NÃO EM MMR, DMR OU NÍVEIS INDETECTÁVEIS BCR-ABL1 (IS DE 0,1-1%)

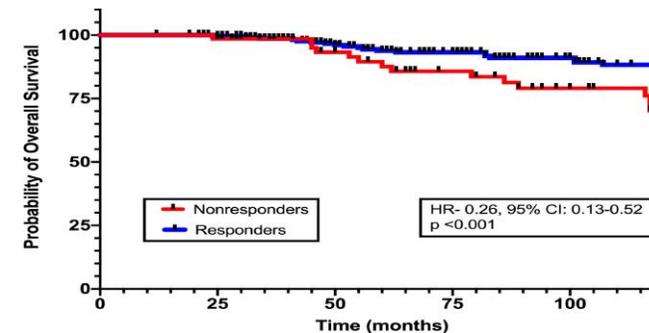
Baixo risco

Ausência de anormalidade citogenética adicional
de alto risco

TFR não é um objetivo

- é razoável continuar com o mesmo TKI na mesma dose, desde que o paciente tolere bem o medicamento, mantenha a adesão à terapia e seja monitorado a cada 3-6 meses.
- Mudar para um TKI de terceira geração em tais situações pode aumentar as toxicidades e os custos, sem melhorar o resultado a longo prazo

Late Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Initially Refractory to Tyrosine Kinase Inhibitors



A maioria dos pts (79%) atingiram CCyR aos 24 meses (respondedores)
Em um acompanhamento mediano de 8,1 anos a partir do início do TKI, a
SG entre respondedores foi significativamente maior do que entre os não
respondedores (93% vs. 85%, $P < .001$).
Progressão para CB foi mais comum em não respondedores (1.9% vs. 10.4%,
 $P = .004$).
Entretanto 34% dos não respondedores aos 24 meses atingiram CCyR inibidor

Novas perspectivas no manejo da resposta **não ideal**

1. À medida que os pacientes com LMC têm uma expectativa de vida quase normal com TKIs, tornou-se cada vez mais importante esclarecer os objetivos da terapia
 - Sobrevivência; TFR?
 - O que não era resposta ótima agora pode ser
2. Equilibrar benefício VS toxicidade (clínica e financeira) ao trocar de inibidor com mais frequência do que o necessário
 - Em pacientes com toxicidade não proibitiva de inibidor, a redução de dose deve ser o primeiro passo, uma ferramenta antes de uma troca de TKI
 - as reduções de dose no contexto correto eficazes e mais seguras, frequentemente levando a uma melhor adesão ao tratamento.
3. Vale a pena trocar o tratamento que pode acarretar maior toxicidade (TMO, ITK 3^a G)?
4. Necessidade de revisitar os marcos de tratamento que têm sido padrão nas últimas duas décadas.



PARCERIA **soho**
society of hematologic oncology

APOIO INSTITUCIONAL **bp** Educação e Pesquisa

Monika Conchon

+5511992774903

conchon@uol.com.br