

Slide 1: VIVENDO COM A LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)

Olá! Bem-vindos ao programa educacional Vivendo com a Leucemia Mieloide Crônica (LMC), oferecido por telefone e on-line.

Tenho o prazer de apresentar a moderadora do programa, Lizette Figueroa-Rivera.



WELCOMING REMARKS
Living With Chronic Myeloid Leukemia (CML)



Lizette Figueroa-Rivera
Sr. Director, Education & Support
The Leukemia & Lymphoma Society

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

 LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY® 2

Slide 2: BOAS-VINDAS E APRESENTAÇÕES

Olá! Em nome da Sociedade de Leucemia e Linfoma (Leukemia & Lymphoma Society, LLS), gostaria de dar as boas-vindas a todos os participantes.

Queremos agradecer e expressar nosso reconhecimento à Abrale (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia), à Bristol Myers Squibb e à Novartis pelo patrocínio deste programa.

Agora, vamos ouvir alguns comentários de Mel Mann, um sobrevivente da LMC.

WELCOMING REMARKS
Living With Chronic Myeloid Leukemia (CML)



Mel Mann, MBA, M.ED
CML Patient since 1995

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

3

Slide 3: BOAS-VINDAS E APRESENTAÇÕES

Mel Mann:

Obrigado, Lizette. Também gostaria de dar as boas-vindas aos pacientes, cuidadores e profissionais de saúde que estão conosco hoje.

Meu nome é Mel Mann. Tenho LMC e recebi o diagnóstico em janeiro de 1995. Minha expectativa de vida no momento do diagnóstico era de três anos, a menos que houvesse um doador de medula óssea. Não consegui encontrar um doador. Não havia ninguém na minha família nem no registro de doadores que fosse compatível. E, mesmo fazendo várias campanhas de medula óssea, não consegui encontrar um doador compatível.

Também participei de estudos clínicos, inclusive tive muita sorte de participar do estudo clínico Gleevec® em agosto de 1998. Esse foi o medicamento que salvou minha vida. Comecei a tomá-lo três anos e meio depois do meu diagnóstico. Passados alguns meses, pude começar a correr. Dez meses depois, corri uma maratona de 42 quilômetros para a Sociedade de Leucemia e Linfoma e também participei de uma corrida de bicicleta de 179 quilômetros de distância para a *Team in Training*, uma iniciativa deles que angaria dinheiro para pesquisas futuras. A Sociedade de Leucemia e Linfoma desempenhou um papel muito importante no financiamento do Gleevec.

Minha leucemia foi totalmente revertida e aqui estou hoje, 26 anos e meio depois. A Sociedade de Leucemia e Linfoma existe para encontrar curas e garantir que pacientes com leucemia tenham acesso a tratamentos. Nossa visão é um mundo sem leucemia. Até que exista uma cura, a LLS continuará a financiar pesquisas promissoras desde o trabalho em laboratórios de pesquisa até o atendimento clínico de pacientes. Hoje é o Dia Mundial da LMC e somos um dos muitos grupos de todo o mundo a reconhecer a importância da conscientização e da pesquisa contínua sobre essa doença. A LLS também atua como porta-voz de todos os pacientes com leucemia. Em homenagem ao Dia Mundial da LMC, a LLS está lançando seu 100º podcast no *The Bloodline*, o podcast de pacientes da LLS, apresentando o Dr. Brian Druker e eu, no qual conto a minha história com câncer. Falamos de como o trabalho do Dr. Druker com a LMC mudou completamente a nossa vida. Visitem www.TheBloodline.org para ouvir o podcast (em inglês).

É um privilégio para nós ter como palestrante o Dr. Charles Schiffer, que dedicou muitos anos de sua carreira ao tratamento da LMC. Agradecemos sua dedicação em apoiar nossa missão. Gostaria de agradecer ao Dr. Schiffer por nos trazer essas importantes informações sobre a LMC.

Nossos agradecimentos a todos. Agora, passo a palavra para Lizette.

Sra. Figueroa-Rivera:

Obrigada, Mel! Espero que todos tenham a oportunidade de escutar o nosso podcast com o Mel.

Se estiverem participando por computador, vocês verão os slides do Dr. Schiffer durante a apresentação e poderão vê-lo e ouvi-lo ao mesmo tempo. Vocês também podem ver ou imprimir os slides a partir de nosso site www.LLS.org/Programs (em inglês). Ou vocês podem baixar e imprimir os slides na seção *Program Materials* da plataforma on-line do programa.

Depois da apresentação, vamos responder às perguntas do público.

Agora, tenho o prazer de apresentar o Dr. Charles Schiffer, Professor Emérito de Oncologia da Wayne State University School of Medicine do Karmanos Cancer Institute, em Detroit (Michigan, EUA). Dr. Schiffer, para mim é um privilégio passar às suas mãos o programa.



DISCLOSURES
Living With Chronic Myeloid Leukemia (CML)

Charles A. Schiffer, MD, has affiliations with Agios, BMS, Merck, Novartis (*Consultant*); Takeda (*Grant Support*); Astellas, BMS/Celgene, Kartos, Syndax (*Data and Safety Monitoring Board*).

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



4

Slide 4: TRANSPARÊNCIA PROFISSIONAL

Muito obrigado.

Este slide menciona que já trabalhei com muitas das empresas que foram importantes para o desenvolvimento de tratamentos para a LMC.

AFTER 20+ YEARS OF IMATINIB, WHERE DO THINGS STAND IN CML?

Charles A. Schiffer, MD
Professor Emeritus of Oncology
Karmanos Cancer Institute
Wayne State University School of Medicine

5

Slide 5: FAZ MAIS DE 20 ANOS QUE UTILIZAMOS O IMATINIBE: QUAL A SITUAÇÃO ATUAL DA LMC?

É um grande privilégio para mim estar falando para vocês, especialmente nesta data, 22 de setembro, ou 22/9, em que comemoramos o Dia Mundial da LMC. Explicarei a importância do 22/9 em instantes.

Venho trabalhando no tratamento da leucemia há quase 50 anos. Fomos um dos primeiros, se não o único, centro no centro-oeste dos Estados Unidos com acesso ao imatinibe (Gleevec) e, se não me engano, tratei meu primeiro paciente em dezembro de 1999. Isso foi há muito tempo. Hoje, a realidade é muito diferente. Fico muito feliz em ter a oportunidade de descrever a trajetória de sucesso e abordar diversos assuntos, que espero ser de relevância clínica para vocês, e, ao final, teremos bastante tempo para discussão.



A Minute Chromosome in Human Chronic Granulocytic Leukemia

In seven cases thus far investigated (five males, two females), a minute chromosome has been observed replacing one of the four smallest autosomes in the chromosome complement of cells of chronic granulocytic leukemia cultured from peripheral blood. No abnormality was observed in the cells of four cases of acute granulocytic leukemia in adults or of six cases of acute leukemia in children. There have been several recent reports of chromosome abnormalities in a number of cases of human leukemia [including two of the seven cases reported here: Nowell and Hungerford, *J. Natl. Cancer Inst.* 25, 85 (1960)], but no series has appeared in which there was a consistent change typical of a particular type of leukemia. Cells of the five new cases were obtained from peripheral blood (and bone marrow in one instance), grown in culture for 24-72 hours, and processed for cytological examination by a recently developed air-drying technique (Moorhead, *et al.*, *Exp. Cell Research*, in press). The patients varied from asymptomatic untreated cases to extensively treated cases of several years duration in terminal myeloblastic crisis. All seven individuals showed a similar minute chromosome, and none showed any other frequent or regular chromosome change. In most of the cases, cells with normal chromosomes were also observed. Thus, the minute is not a part of the normal chromosome constitution of such individuals. The findings suggest a causal relationship between the chromosome abnormality observed and chronic granulocytic leukemia.

PETER C. NOWELL
*School of Medicine,
University of Pennsylvania*

DAVID A. HUNGERFORD
Institute for Cancer Research

1960

A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science* 132, 1960, 1497.

P.C. Nowell, D.A. Hungerford, University of Pennsylvania in Philadelphia

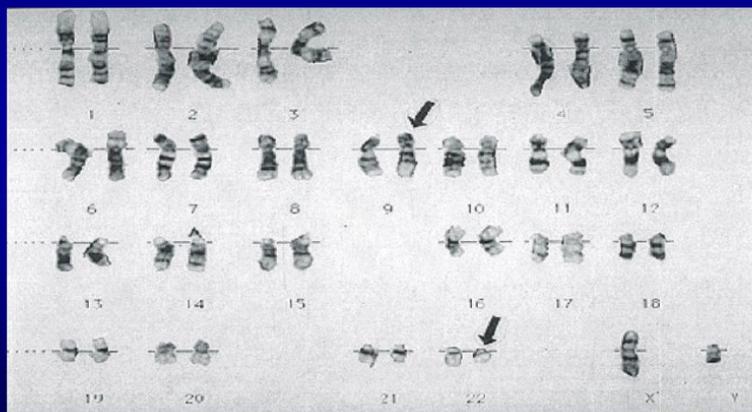
...the findings suggest a causal relationship between the chromosome abnormality observed and chronic granulocytic leukemia...

6

Slide 6: PRIMEIRO ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO EM 1960

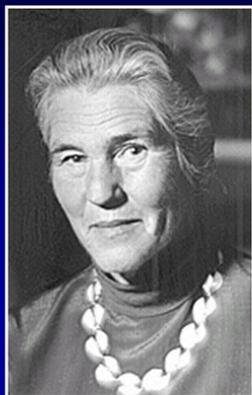
Este é o primeiro artigo científico, publicado em 1960, que descreveu o cromossomo Philadelphia. O cromossomo tem esse nome por ter sido descoberto por pesquisadores da University of Pennsylvania. Este é o artigo completo. Normalmente, os artigos científicos são densos, herméticos, longos e de leitura pesada. Mas quando se tem algo a dizer, pode-se dizê-lo em poucas palavras. E foi isso que fizeram.

Cytogenetic Abnormality of CML: The Philadelphia Chromosome



Slide 7: Alteração citogenética da LMC: o cromossomo Philadelphia

A citogenética era algo novo na época. Os pesquisadores concluíram que os achados indicavam uma relação causal entre a alteração cromossômica observada e a leucemia granulocítica crônica. Eles observaram a presença de um cromossomo muito pequeno, indicado pela seta no slide.



1973: translocation of chromosomal material

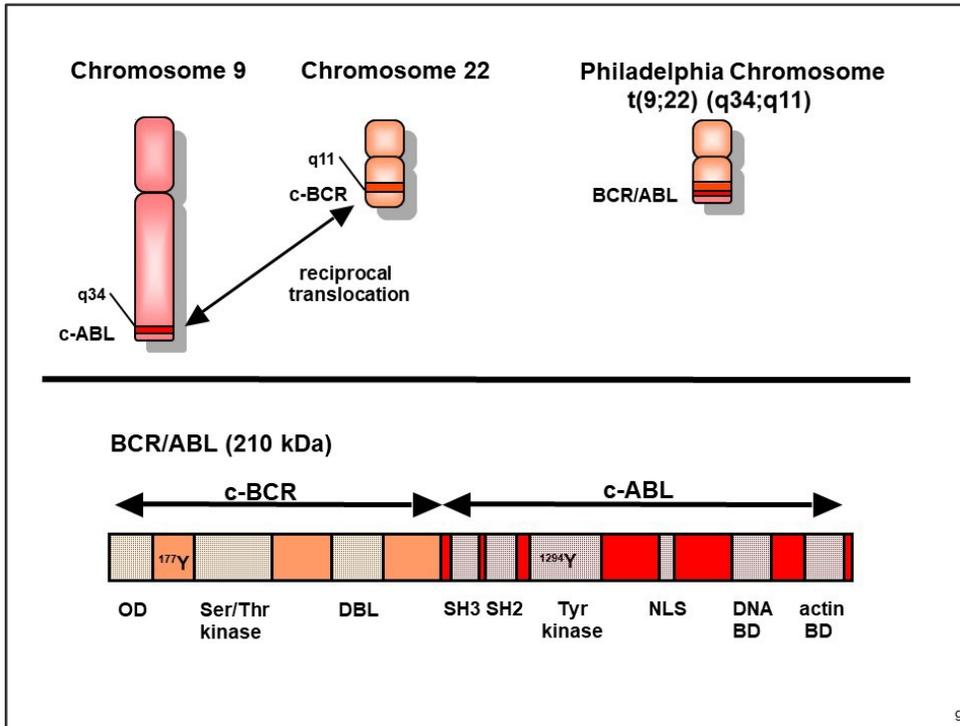
- Rowley JD: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 243, 290-293, 1973

- ...suggesting that there may be a hitherto **undetected translocation** between the long arm of **22** and the long arm of **9**, producing the **9q+** chromosome...

8

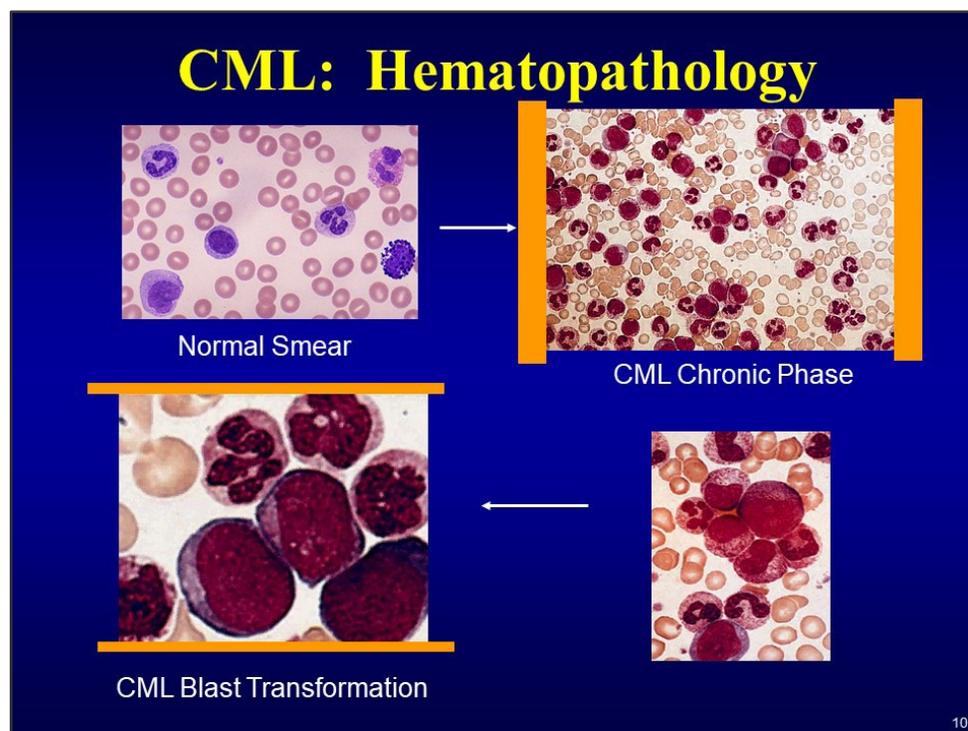
Slide 8: 1973: translocação de material cromossômico

O próximo passo importante era refinar essas informações. Não se tratava apenas desse pequeno cromossomo. Em 1973, uma cientista e pessoa extraordinária chamada Janet Rowley, usando técnicas mais sofisticadas, observou que não era apenas a ausência de material que dava origem a um cromossomo pequeno, mas a transferência de material do cromossomo 9 para o cromossomo 22 e vice-versa. Essa transferência é chamada de translocação recíproca. Por isso o dia 22/9 é o Dia Mundial da LMC.



Slide 9: Conhecendo a fundo a genética e a bioquímica

Essa descoberta deu origem a muitos estudos para tentar entender de verdade os mecanismos genéticos e bioquímicos responsáveis por aquela alteração. Isso é um pouco complicado, mas, simplificando, um pedaço do cromossomo 9 contendo o gene Abelson (ABL) é translocado para um pedaço do cromossomo 22, a região BCR. Daí o nome BCR/ABL. Já que essa translocação junta dois pedaços de DNA em lugares aos quais não pertencem, o resultado é uma proteína anormal. Essa proteína anormal estimula o crescimento e a proliferação de glóbulos brancos.



Slide 10: LMC: hematopatologia

A imagem na parte superior esquerda deste slide mostra um valor normal aproximado de glóbulos brancos. Na fase crônica da LMC, esse valor aumenta drasticamente. Se o valor normal de glóbulos brancos for de cerca de 5 mil, ele pode subir para 50 mil a 500 mil. Mas, na fase crônica, esse aumento é de células normais.

Costumo fazer uma analogia com a função do termostato em um forno. Por causa da mutação, o forno nunca desliga e continua produzindo células anormais.

Infelizmente, esse é um estado geneticamente instável. Em média, em um período de 3 a 5 anos — e foi o Sr. Mann que nos disse por que um transplante foi recomendado —, esse estado se transforma em leucemia aguda. É muito difícil de tratar e invariavelmente resulta em morte, às vezes até mesmo com um transplante de medula óssea.

Antes de o imatinibe estar disponível, o que acontecia com as pessoas era basicamente o seguinte: elas recebiam quimioterapia e medicamentos chamados hidroxiureia ou bussulfano. Com esse tratamento, conseguia-se elevar a taxa de glóbulos brancos, mas nunca eliminar o cromossomo Philadelphia. Era como se baixássemos o controle do termostato, mas não o desligássemos.

Os resultados eram um pouco melhores quando era usado o interferon, um medicamento bastante tóxico, mas que, infelizmente, não afetava o padrão de pessoas morrendo por causa dessa doença. As pessoas morriam devido à transformação da leucemia para a fase blástica.

Italian Cooperative Study Group

- Allogeneic transplantation from HLA fully matched siblings was the only available curative therapy
- But...
 - Age limit of 45-50 years
 - ~ 25% TRM
 - Results were better when done soon after diagnosis such that an unsuccessful transplant could actually shorten survival

Years

IFN	218	203	188	162	137	117	101	83	68	49	17
CHT	104	99	88	74	56	45	31	26	22	17	5

Blood. 1998; 92:1541.

11

Slide 11: Italian Cooperative Study Group

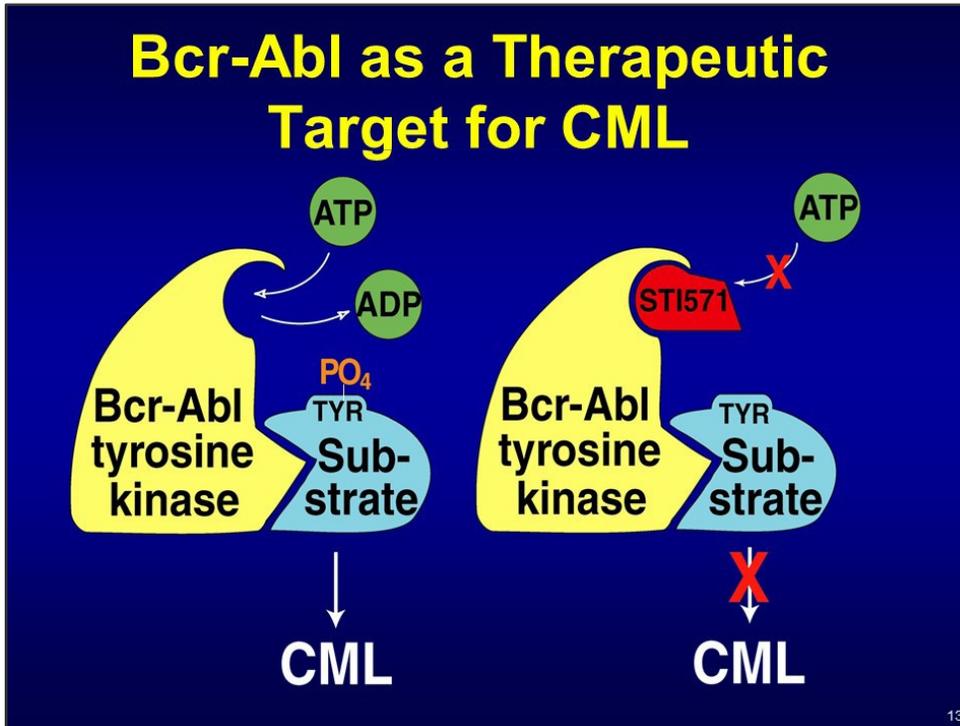
Observem que esse artigo é de 1998 e a pesquisa com imatinibe teve início em 1999. Na época, a única terapia curativa disponível era o transplante entre irmãos totalmente compatíveis. A maioria das pessoas não tinha irmãos doadores com compatibilidade HLA. A sigla HLA (em inglês) significa antígeno leucocitário humano. Agora, temos diversas fontes de doadores para transplante. Mas, naquela época, não tínhamos e, muito vezes, elas eram limitadas.

Também havia o limite de idade, que era de 45 a 50 anos. Não éramos muito bons nisso naquela época. Cerca de 25% das pessoas morriam por causa do transplante nos primeiros 2 a 3 meses. As pessoas diziam: “isso é horrível, prefiro fazer o transplante um dia antes de entrar na fase blástica”. Infelizmente, os resultados eram muito ruins quando a pessoa tomava essa decisão, e muito melhores quando se fazia o transplante perto do momento do diagnóstico. É possível que algumas pessoas teriam morrido mais cedo se tivessem sido submetidas a um transplante malsucedido. As discussões que tínhamos com os pacientes naquela época eram muito difíceis porque, em geral, eles não tinham sintomas relacionados à LMC.



Slide 12: A revista Time

E aí surgiu o imatinibe, uma das descobertas mais aclamadas em termos de medicamentos para o câncer. Esta é uma edição da revista *Time* de 2001, e esta capa foi reproduzida em dezenas de revistas. Os estudos iniciais, como vocês ouviram do Sr. Mann, foram realizados entre 1998 e 1999. Estudos maiores foram conduzidos em 2000.

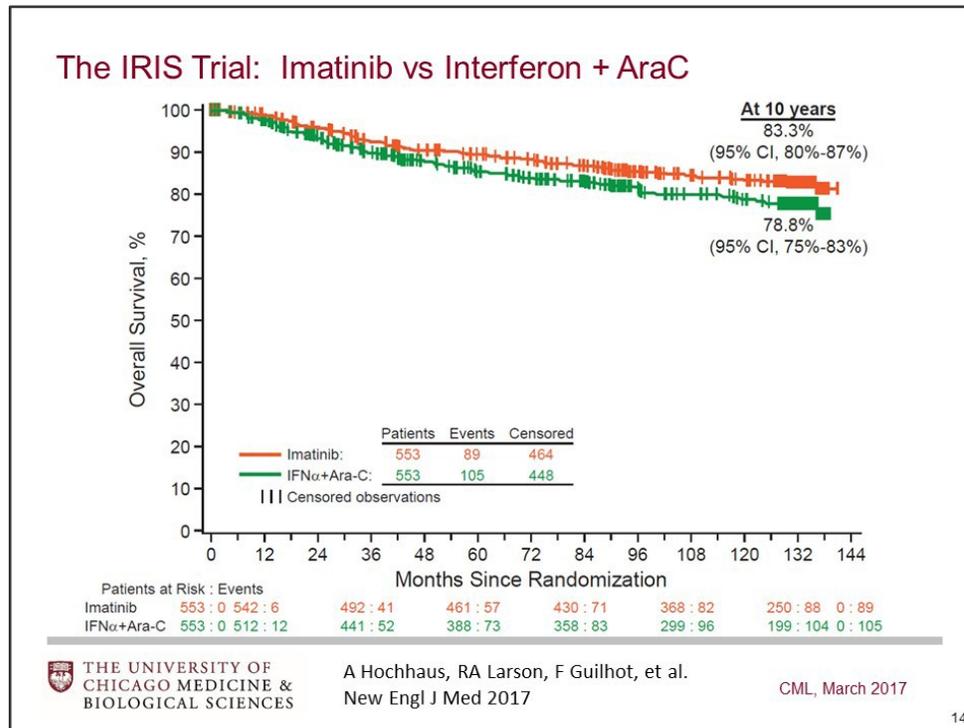


Slide 13: A BCR-ABL como alvo terapêutico para a LMC

O imatinibe, originalmente chamado de STI571, foi um medicamento concebido para interromper a transdução de sinais. Um grande amigo meu disse que, na verdade, o medicamento interrompia imediatamente os transplantes. E era isso mesmo que acontecia, porque funcionava muito bem.

Ele bloqueia um sítio enzimático onde o fosfato é transferido de ATP para ADP. O nome dessa enzima é tirosina quinase. Ao entrar nesse sítio, ele bloqueia o sinal que promove o crescimento dos glóbulos brancos. Ali, eles crescem descontroladamente, mas esse bloqueio interrompe esse processo.

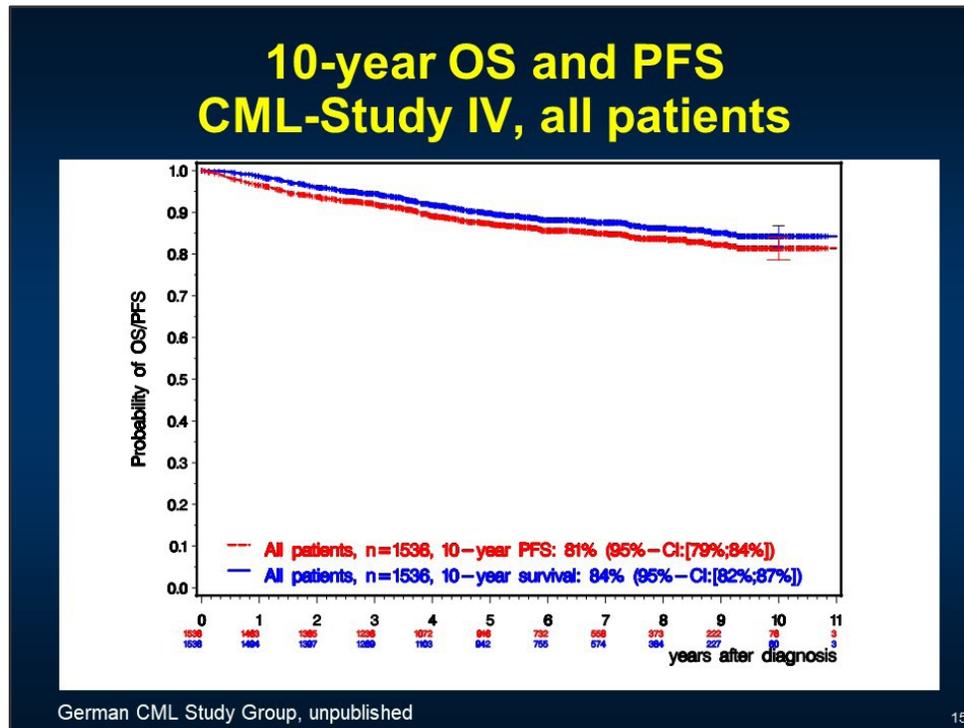
Os resultados iniciais, com toda sinceridade, foram extraordinários para aqueles de nós acostumados a ver os problemas que tínhamos quando tratávamos pacientes com LMC.



Slide 14: Estudo IRIS: imatinibe vs. interferon + AraC

Depois que ficou claro que se tratava de um medicamento ativo, para que fosse aprovado para pacientes recém-diagnosticados, foram feitos vários estudos randomizados. Esse foi o primeiro estudo randomizado. Foi chamado de Estudo IRIS e os participantes receberam o imatinibe ou o que era considerado a terapia padrão. Mas a terapia padrão, interferon e AraC, era muito ruim. Neste slide, vemos os dados de sobrevida global dos participantes.

O estudo, com a randomização para a terapia com interferon, foi interrompido cerca de um ano e meio depois. Na verdade, eu fazia parte da comissão de monitoramento desse estudo. Ele foi interrompido porque os resultados foram muito inferiores. O motivo pelo qual esses participantes reagiram tão bem, o que pode ser visto na curva verde, é eles terem passado para o tratamento com imatinibe.



Slide 15: Sobrevida global em 10 anos e sobrevida livre de progressão da LMC — Estudo IV, todos os participantes

Aos 10 anos, isso significa uma sobrevida global de cerca de 85%. Uma pequena parte desses óbitos decorreram, de fato, da LMC. A idade mediana dos participantes nesse estudo era cerca de 55 anos e algumas pessoas morreram por conta de outras doenças.

Observem esta curva comparada àquela que mostrei anteriormente.

Isso ocorreu em vários estudos. Neste caso, tratava-se de cerca de 1.500 pacientes tratados com imatinibe na Alemanha. Principalmente quando a comparamos com a sobrevida do grupo controle de acordo com a idade, ela foi aproximadamente igual. Portanto, essa doença, que era invariavelmente fatal sem transplante, com uma taxa de óbito inexorável e incurável, aproxima-se da sobrevida normal em pessoas que respondem a esse tratamento, e quase todas elas respondem.

OUTCOMES IN LESS DEVELOPED COUNTRIES

16

Slide 16: DESFECHOS EM PAÍSES MENOS DESENVOLVIDOS

Esses resultados foram replicados em países menos desenvolvidos. Todos os estudos originais foram realizados nos EUA e no mundo ocidental.

JCO® Global Oncology

An American Society of Clinical Oncology Journal

Novel Humanitarian Aid Program: The Glivec International Patient Assistance Program—Lessons Learned From Providing Access to Breakthrough Targeted Oncology Treatment in Low- and Middle-Income Countries— P. Garcia-Hernandez et al 1:35, 2015

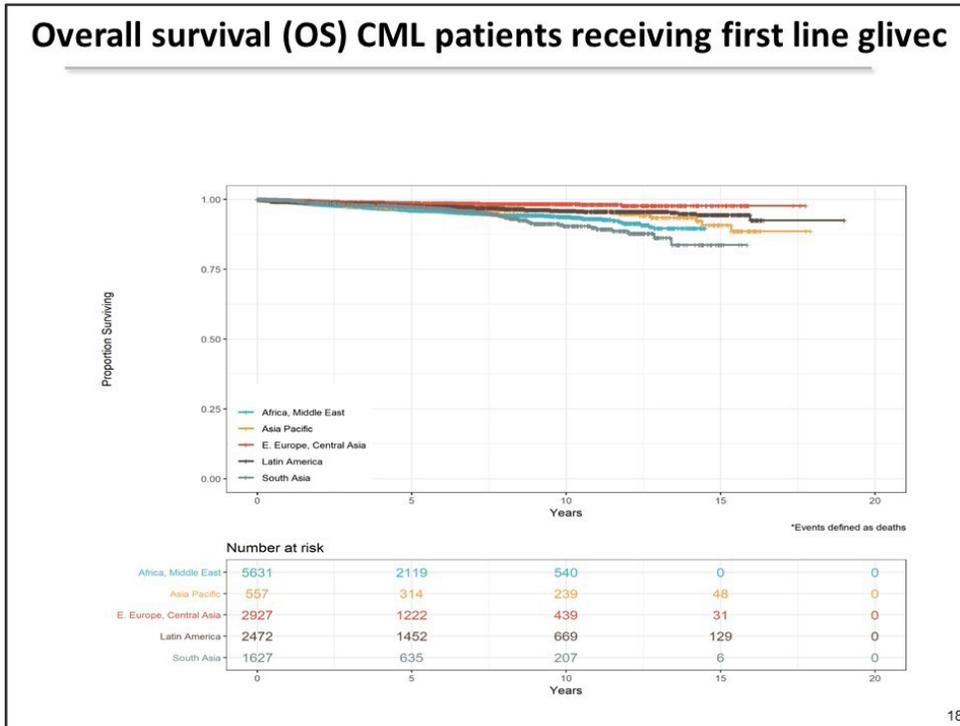


Albânia	Botswana	Ecuador	Honduras	Mali	Nigeria	Saint Lucia	Thailand
Argentina	Burkina Faso	El Salvador	India	Mauritius	Pakistan	Senegal	Togo
Armenia	Cambodia	Ethiopia	Indonesia	Mexico	Panama	Seychelles	Turkey
Azerbaijan	Cameroon	Fiji	Jamaica	Moldova	Papua New Guinea	Singapore	Uganda
Bahamas	Chile	Gabon	Kazakhstan	Mongolia	Paraguay	Solomon Islands	Uruguay
Bangladesh	China	Georgia	Kenya	Norway	Peru	South Africa	Uzbekistan
Belarus	Colombia	Ghana	Kyrgyzstan	Namibia	Philippines	Sri Lanka	Venezuela
Benin	Cote d'Ivoire	Guatemala	Madagascar	Nepal	Republic of Congo	Sudan	Vietnam
Bhutan	Dominican Republic	Guinea	Malawi	Nicaragua	Russia	Surinam	Zambia
Bolivia	East Timor	Haiti	Malaysia	Niger	Rwanda	Tanzania	Zimbabwe

17

Slide 17: JCO® Global Oncology

Este é um estudo realizado nas áreas sombreadas do mapa, em países com sistemas de saúde menos desenvolvidos. Foi uma realização extraordinária liderada por Pat Garcia-Hernandez. O nome do programa era MAX (www.themaxfoundation.org, em inglês) e, com a ajuda da Novartis, fornecia medicamentos para LMC a essa parte do mundo.



Slide 18: Sobrevida global (SG) de participantes com LMC que recebem Glivec como tratamento de primeira linha

Estas são as curvas de sobrevida para esse estudo. São muito parecidas com as que acabei de mostrar, uma mudança extraordinária na evolução da doença em todo o mundo.

Imatinib (1999-2000): and within a couple of years....

- Nilotinib
- Dasatinib

And a few years later...

- Bosutinib
- Ponatinib

19

Slide 19: Imatinibe (1999-2000)

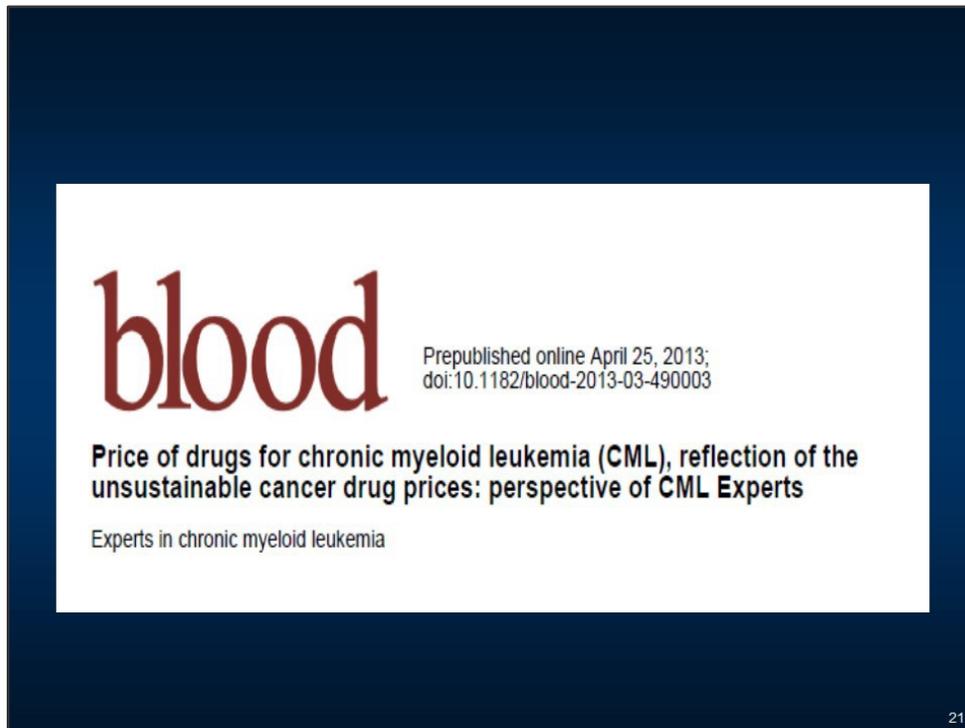
Assim que os bioquímicos alcançaram um resultado parcialmente aceitável, foi possível fazer ajustes nessas moléculas. Em apenas alguns anos, outros dois fármacos, o nilotinibe e o dasatinibe, foram desenvolvidos para pessoas tratadas com Gleevec que não responderam satisfatoriamente ou que apresentaram efeitos adversos a esse medicamento. Alguns anos depois, os fármacos bosutinibe e ponatinibe foram desenvolvidos e comercializados nos EUA. Existem outros inibidores da tirosina quinase (TKI, em inglês) que foram aprovados em outras partes do mundo.

The Chemical Structure of TKIs



Slide 20: A estrutura química dos TKIs

Essa era a estrutura química dos TKIs. O custo inicial do imatinibe era de aproximadamente US\$ 30 mil a US\$ 35 mil por ano, mas em alguns anos subiu para US\$ 120 mil a US\$ 130 mil por ano. Na verdade, esse valor serviu como base para todos os medicamentos anticancerígenos orais, uma vez que o preço inicial daqueles aprovados atualmente é de US\$ 120 mil, US\$ 130 mil ou US\$ 140 mil por ano.



Slide 21: Editorial de 2013

É óbvio que esse é um fator que afeta a disponibilidade. Afeta em grande medida os pacientes. Afeta em grande medida os pacientes atendidos pelo Medicare. Para muitos de nós, isso é intolerável. Cerca de 125 de nós escrevemos este editorial na maior revista científica de hematologia do mundo. Isso foi em 2013. Houve um pouco de crítica ou reclamação acerca do preço dos medicamentos para a LMC do ponto de vista dos especialistas nessa doença. Apesar desse artigo, e só Deus sabe quantas palestras muitos de nós demos sobre o assunto, esse ainda é um problema enorme. É um assunto que está sendo debatido atualmente no Congresso dos EUA e minha sugestão é que os pacientes participem da forma mais ativa possível pela redução dos preços dos medicamentos. Acredito que “obscenidade” seja uma palavra muito modesta para descrever o que está acontecendo com o preço dos medicamentos no momento.

PERHAPS THE MOST CRITICAL COMPONENT OF CML CARE WITH TKIs

- COMPLIANCE
- COMPLIANCE
- COMPLIANCE

22

Slide 22: TALVEZ O COMPONENTE MAIS DECISIVO PARA O TRATAMENTO DA LMC COM TKIs

Que tal discutirmos algumas informações clínicas para pacientes? Existem muitos aspectos do tratamento de pacientes com LMC que vocês precisam conhecer. Talvez o componente mais decisivo e que abordamos cada vez que examinamos pacientes na consulta de 3 meses é conformidade, conformidade e conformidade. O imatinibe foi anunciado como o primeiro fármaco direcionado. Um amigo muito querido meu, que era farmacêutico oncologista, foi quem nos fez lembrar que o primeiro alvo de uma terapia direcionada é a boca. Se não chega na boca, e não chega na boca de maneira consistente, então não funciona.



Slide 23: NO ALVO

Este jovenzinho é meu neto e hoje já tem 17 anos. Ele provavelmente não acharia graça que eu estivesse mostrando este slide.



Slide 24: FORA DO ALVO

Nem seu irmão! Muitas vezes, os pacientes reduzem o consumo de medicamentos por causa dos preços e dos efeitos adversos. Pulam algumas doses e esse tipo de conduta é como se fosse um “efeito fora do alvo”.

Vamos falar um pouco da ciência por trás do significado de “fora do alvo”. Esse TKI, e toda a família que compõe esse tipo de medicamento, não afeta apenas aquilo que queremos que ele afete. Eles não afetam apenas a BCR-ABL, mas também muitas outras tirosina quinases. Alguns dos efeitos adversos que as pessoas apresentam são uma consequência desses efeitos fora do alvo. Nós queremos que atue na BCR-ABL, mas, infelizmente, eles atuam também sobre outras coisas.

Major Treatment Decisions

- Initial therapy
 - imatinib
- Dose adjustment of TKIs because of intolerance
- Stopping treatment

25

Slide 25: Decisões terapêuticas importantes

Existem decisões terapêuticas importantes que os médicos precisam tomar quando examinam pacientes com LMC. A primeira delas, obviamente, é qual medicamento usar, porque nos Estados Unidos há três medicamentos aprovados no momento. Vou falar um pouco sobre ajuste e redução de doses quando são necessários. E vou falar bastante sobre a possibilidade de interromper o tratamento, sei que muitos de vocês estão interessados em saber disso.

Poster 2924

Long-Term Outcomes in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Receiving Frontline Nilotinib vs Imatinib: ENESTnd 10-Year Analysis

Timothy P. Hughes,¹ Giuseppe Saglio,² Richard A. Larson,³ Hagop Kantarjian,⁴ Dong-Wook Kim,⁵ Surapol Issaragrisil,⁶ Philipp le Coutre,⁷ Gabriel Etienne,⁸ Carla Boquimpani,⁹ Richard E. Clark,¹⁰ Viviane Dubruille,¹¹ Ian W. Flinn,¹² Slawomira Kyrz-Krzemien,¹³ Ewa Medras,¹⁴ Maria Zanichelli,¹⁵ Israel Bendit,¹⁶ Manu Sondhi,¹⁷ Ksenia Titorenko,¹⁸ Claire Nourry-Boulot,¹⁹ Paola Aimone,¹⁹ and Andreas Hochhaus²⁰

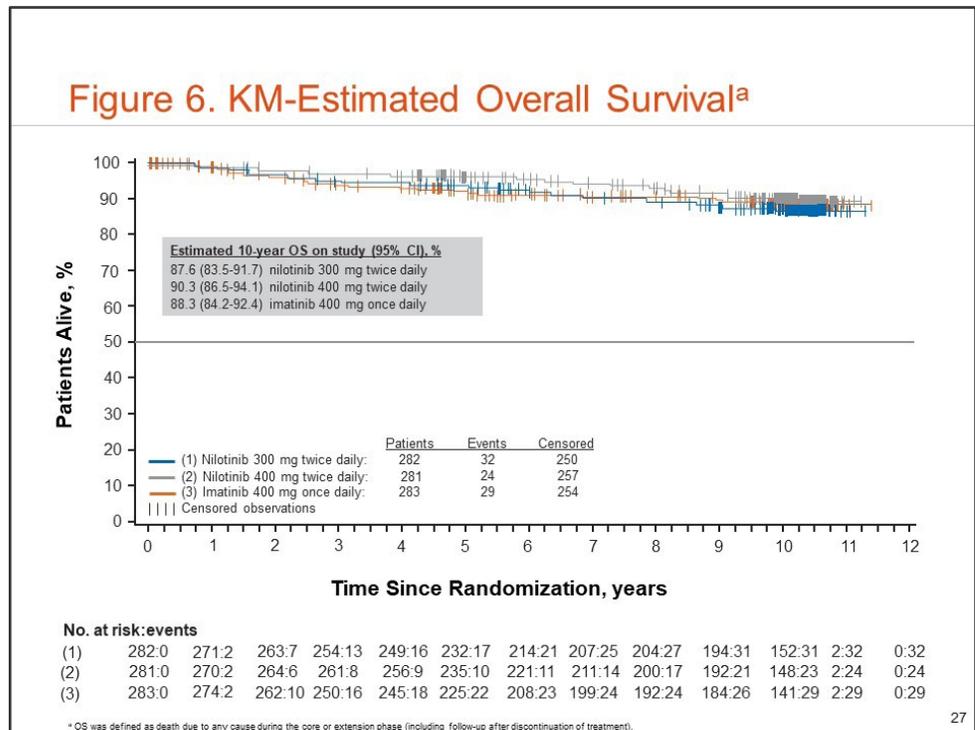
¹South Australian Health and Medical Research Institute, Adelaide, SA, Australia; ²Division of Internal Medicine & Hematology, University of Turin, Turin, Italy; ³Department of Medicine, Section of Hematology/Oncology, University of Chicago, Chicago, IL; ⁴The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ⁵Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, Catholic University of Korea, Seoul, South Korea; ⁶Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, THA; ⁷Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁸Hematology Department, Institut Bergonié, Bordeaux, France; ⁹HEMORIO - Institute of Hematology in Rio de Janeiro and Oncoclínica Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; ¹⁰Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, United Kingdom; ¹¹Clinical Hematology, Nantes University Hospital, Nantes, France; ¹²Sarah Cannon Research Institute, Nashville, TN; ¹³Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ¹⁴Department of Hematology, Blood Neoplasms and Bone Marrow Transplantation, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; ¹⁵Instituto de Tratamento do Câncer Infantil, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ¹⁶Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo, Brazil; ¹⁷Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ; ¹⁸Novartis Pharmaceuticals Corporation, Moscow, Russian Federation; ¹⁹Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ²⁰Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany

26

Slide 26: Desfechos de longo prazo em pacientes com leucemia mieloide crônica em fase crônica sendo tratados com nilotinibe vs. imatinibe de primeira linha: análise de 10 anos do ENESTnd

Vou mostrar os resultados de apenas um estudo, que representa essencialmente todos os estudos randomizados. Nos estudos randomizados, metade das pessoas recebe um tratamento e a outra metade recebe outro tratamento.

Nesse estudo, foi comparado o tratamento com imatinibe ou com nilotinibe de pacientes recém-diagnosticados. O nome do estudo é ENESTnd.



Slide 27: Figura 6. Sobrevida global estimada pela curva de KM^a

Estes são os dados para os resultados de 10 anos. O gráfico mostra a taxa de sobrevida em 10 anos. Vocês podem ver que é totalmente idêntica a todas as curvas que mostrei anteriormente. Foram estudadas duas doses diferentes de nilotinibe e a dose padrão de imatinibe.

Observação: a sigla KM significa Kaplan-Meier.

INITIAL THERAPY -- IMATINIB

- All randomized trials comparing imatinib with second generation TKIs (nilotinib, dasatinib, bosutinib) have shown results similar to this with faster responses but no survival advantage
- ~ 30-40% of patients are switched from their original TKI to alternatives because of real or perceived inadequate response or toxicity
- Many patients are maintained long term using doses lower than the original “standard” dose
- Treatment free remission (TFR) was not assessed in any of the large trials

28

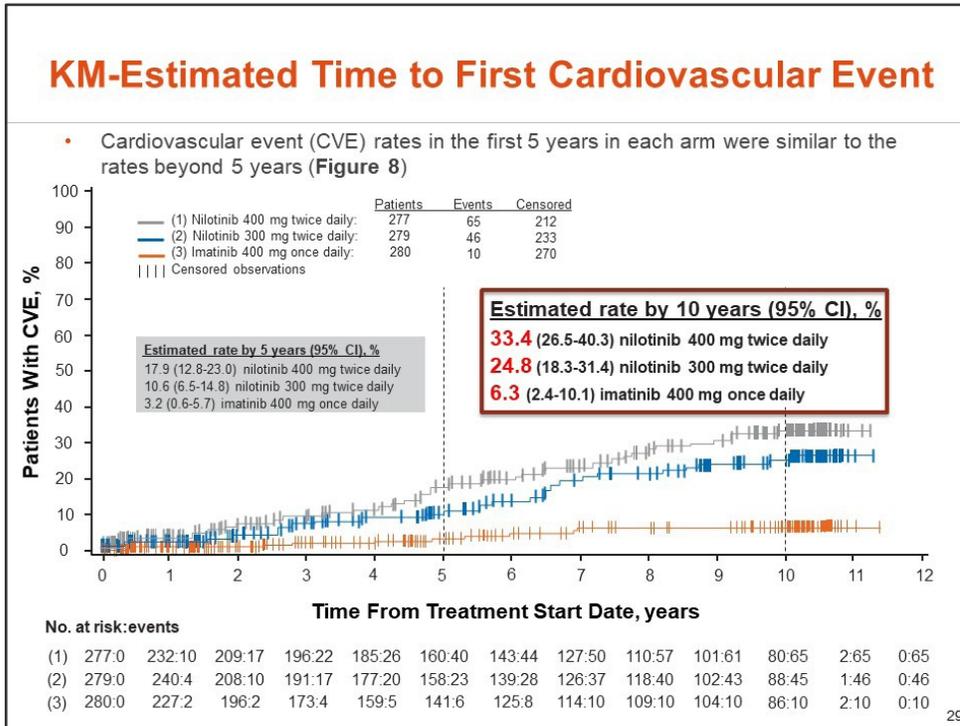
Slide 28: TERAPIA INICIAL — IMATINIBE

Se resumirmos todos os estudos randomizados que compararam o imatinibe com outros TKIs (nilotinibe, dasatinibe e bosutinibe), os resultados são basicamente idênticos a esses. Os TKIs de segunda geração ou mais recentes produzem reduções mais rápidas na BCR-ABL e com respostas um pouco mais profundas. Porém, como já mostrei aqui, não há vantagem sobre a sobrevida, e a sobrevida é excelente.

É importante lembrar que cerca de um terço das pessoas passam de seu medicamento original para uma das alternativas por causa de uma resposta real e, ouso dizer, às vezes por causa de uma resposta percebida como inadequada porque os médicos nem sempre sabem quando trocar de tratamento ou por causa de efeitos adversos legítimos.

Também é importante lembrar que, embora as pessoas comecem numa certa dose, muitas vezes é necessário diminui-la por causa dos efeitos adversos. Quando a dose é reduzida, é importante fazer um monitoramento cuidadoso para ter certeza de que as respostas se mantêm na menor dose.

Nenhum desses estudos pesquisaram a remissão sem tratamento, ou seja, se é possível retirar o medicamento das pessoas. Até pouco tempo, a abordagem padrão era manter as pessoas em tratamento com o medicamento indefinidamente.



Slide 29: Tempo estimado pela curva de KM para o primeiro evento cardiovascular

Contudo, houve dificuldades e diferenças relativas a outros aspectos deste medicamento nesse estudo. Na linha inferior, vemos o imatinibe. As outras linhas são as duas doses diferentes de nilotinibe. Esses dados mostram que, com o tempo, há uma maior incidência de eventos cardiovasculares, como ataques cardíacos, derrames ou problemas de circulação nos membros superiores e inferiores. Esses são eventos importantes que podem resultar em óbito, mas, felizmente, esse não costuma ser o caso.

Esse fato com o imatinibe se aproxima daquilo que se pode esperar em uma população com essa idade, embora não tenhamos certeza disso, porque nunca foi feito um estudo randomizado com imatinibe comparado a um controle sem tratamento.

Obviamente, a decisão acerca de qual TKI usar no início tem de ser baseada em ambas as respostas. Mostrei que as taxas de sobrevida com todos esses medicamentos são semelhantes, bem como seus efeitos adversos.

LONGER TERM FOLLOW-UP OF SECOND GENERATION TKIs

Dasatinib - late pleural effusions,
pulmonary hypertension; T/NK cells

Nilotinib – hyperglycemia, peripheral
arterial occlusive disease, other arterial
thromboses

Bosutinib – less information

Ponatinib - MAJOR arterial thrombotic
issues

30

Slide 30: ACOMPANHAMENTO DE LONGO PRAZO DE TKIs DE SEGUNDA GERAÇÃO

Cada um dos medicamentos disponíveis provoca efeitos adversos característicos. Em todos eles, há sobreposição de efeitos adversos, às vezes acompanhados de náuseas, diarreia (que, felizmente, costuma desaparecer) e cansaço.

O dasatinibe se caracteriza de maneira peculiar por efusões pleurais, tanto precoces como ocasionalmente tardias. A efusão pleural é o acúmulo de líquidos ao redor dos pulmões, causando falta de ar e, raramente, algo chamado hipertensão pulmonar, um problema muito grave dos pulmões e do coração.

O nilotinibe pode causar hiperglicemia e provocar diabetes em pessoas com pré-diabetes. Mostrei dados sobre a incidência bastante considerável de eventos vasculares.

O bosutinibe é o mais recente. Não há tantas informações sobre esse medicamento, mas é provável que haja um leve aumento nos eventos cardiovasculares também com ele. Mas lembrem-se de que esses são efeitos fora do alvo do tratamento. Lembram-se do meu segundo neto?

O ponatinibe, que é, de longe, o medicamento mais potente deles, apresenta uma incidência muito grande, de até 35% a 40%, de eventos trombóticos arteriais importantes. Só é utilizado atualmente em situações em que nenhum dos outros medicamentos é eficaz.

MONITORING RESPONSE WITH PCR

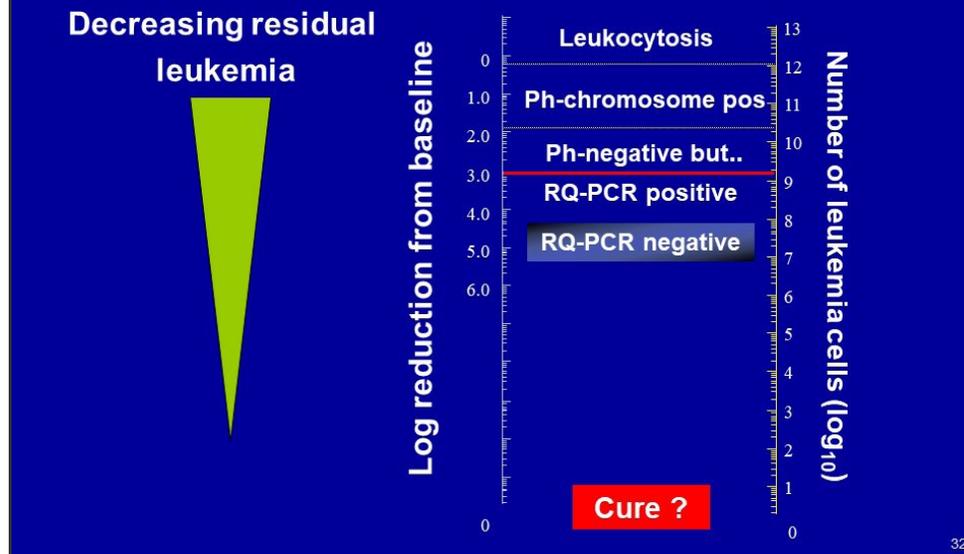
- **Test blood rather than repeated bone marrows**
- **Can detect a single abnormal transcript among ~ 100,000 normal cells**
- **Initially every 3 months stretching to every 6 months in long term responders**

31

Slide 31: MONITORAMENTO DA RESPOSTA COM PCR

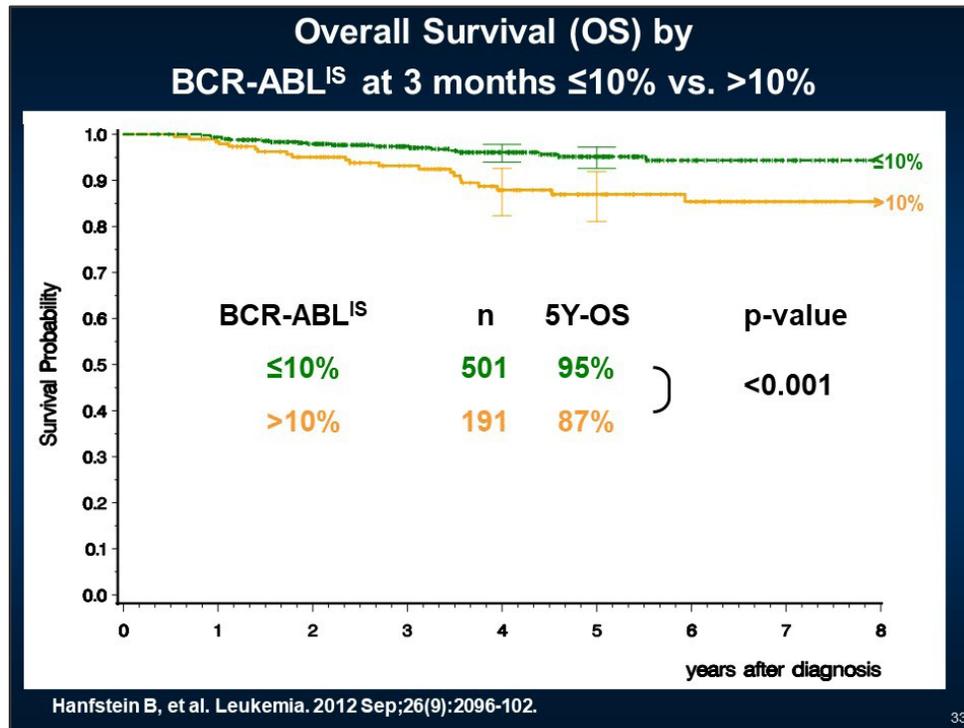
Como sabem, cuidados adequados exigem monitoramento periódico. Em resumo, o medicamento está dando certo? O monitoramento no início é fácil: faz-se a contagem de células no sangue e constata-se o desaparecimento do aumento do baço. A contagem de células no sangue se normaliza em cerca de 98% dos pacientes no prazo de um mês. Mas o que se quer na verdade é eliminar o cromossomo Philadelphia. Para conseguir isso, antes tínhamos que fazer várias biópsias de medula óssea para análises citogenéticas porque elas exigiam células em divisão. Felizmente, pelo menos na última década, existe um teste chamado PCR, ou reação em cadeia da polimerase, que pode ser feito no sangue e os pacientes não precisam fazer exames na medula óssea. É muito específico e pode detectar uma única célula anormal em 100 mil. Recomendamos o PCR a cada 3 meses, mas estendemos esse prazo para cada 6 meses para pessoas com repostas a tratamentos de longo prazo, embora isso varie para cada paciente.

BCR-ABL transcript numbers expressed as log reduction in responding CML patients



Slide 32: Valores de transcritos BCR-ABL expressos como uma redução de log em pacientes com LMC que respondem ao tratamento

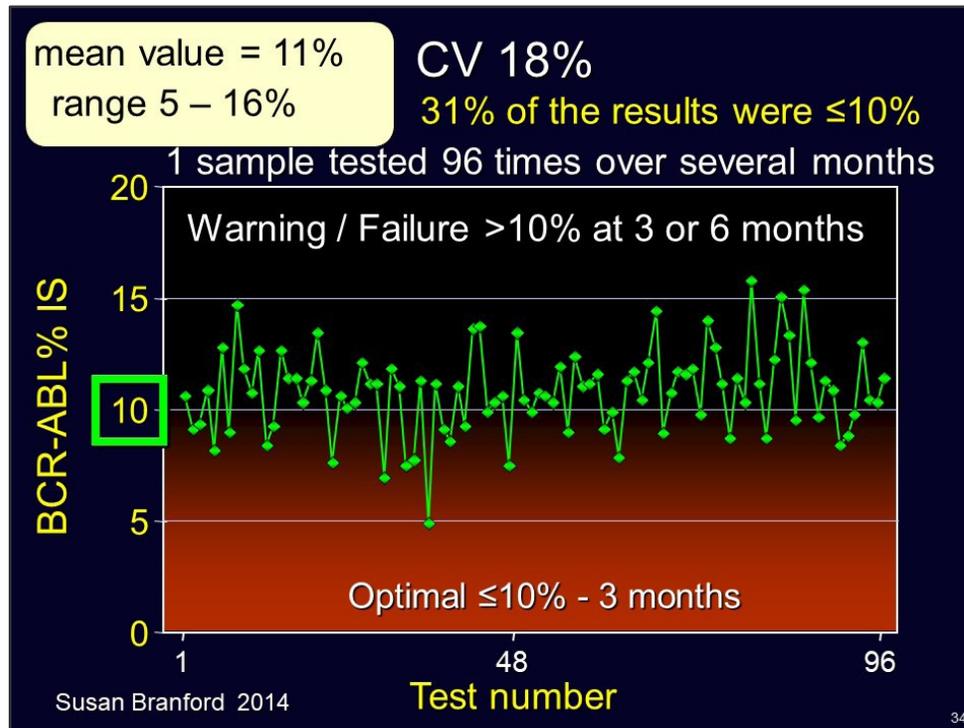
Este slide basicamente nos lembra que existem trilhões de células no momento do diagnóstico. Ao serem eliminados 2 log, ou centenas dessas células, não é mais possível detectar a presença do cromossomo Philadelphia. Mas são necessárias reduções de 4 a 5 log, ou seja, reduções de 10 mil a 100 mil log em número de células para que o PCR seja negativo. Um PCR negativo não significa que não há mais células de LMC, significa apenas que elas não podem ser detectadas com a tecnologia disponível no momento.



Slide 33: Sobrevida global (SG) segundo a BCR-ABL^{IS} aos 3 meses $\leq 10\%$ vs. $>10\%$

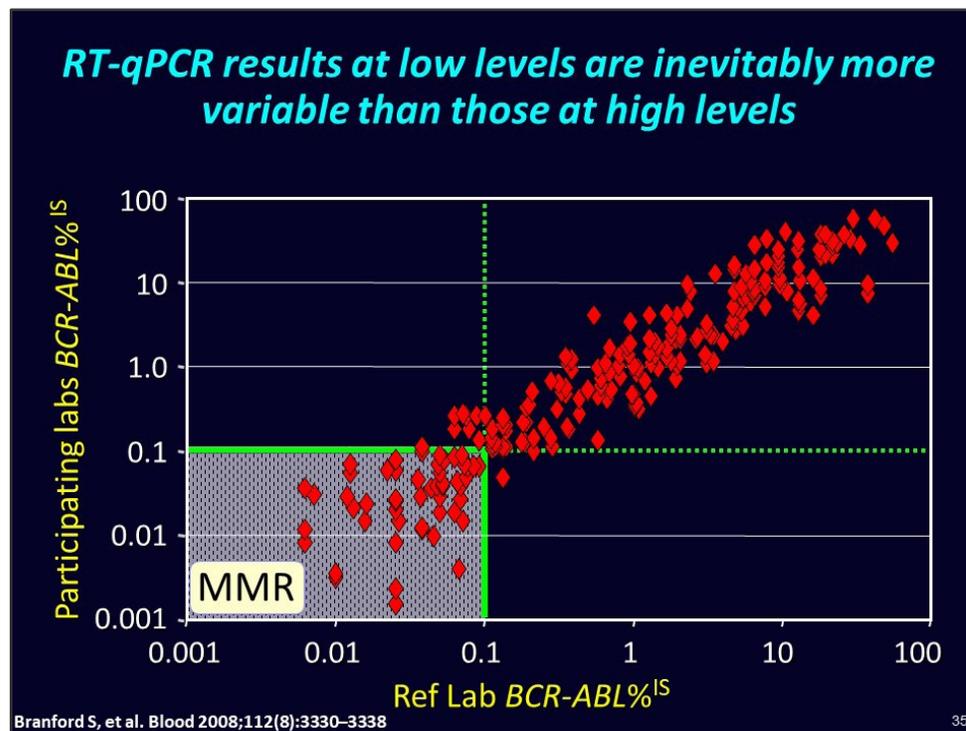
O slide mostra que a resposta precoce provavelmente importa. Se o valor de PCR estiver abaixo de 10%, o resultado é muito melhor do que se estivesse acima de 10%, ponto em que algumas diretrizes recomendam considerar mudar o tratamento. Vocês têm que entender, contudo, qual a variabilidade do teste de PCR.

Observação: a sigla IS (em inglês) significa Escala Internacional.



Slide 34: Uma amostra submetida a teste por 96 vezes durante vários meses

Este slide exibe muitos testes realizados em uma amostra de um mesmo paciente, na qual procedimentos foram repetidos por vários meses, utilizando o mesmo laboratório, o melhor laboratório do mundo. Na verdade, com o mesmo laboratório e a mesma amostra, observem a variabilidade nos resultados. Supostamente, com valores abaixo de 10%, o resultado é muito melhor. Com valores acima disso, supostamente não estamos indo tão bem.



Slide 35: Baixos resultados de RT-qPCR inevitavelmente variam mais do que os altos resultados

O mesmo acontece na extremidade inferior do espectro, que vou discutir depois, quando falar sobre a remissão sem tratamento. Amostras duplicadas não são necessariamente iguais. Esse é simplesmente um problema da variabilidade no teste.

Can you rely on a single assessment?

Technical issue:

Duplicate values are .98% and 1.2%,
which gets reported as 1%

For the > 1- 10% group:

Does 1.01 = 9.99?

Is .99 different than 1.01?

36

Slide 36: Podemos confiar em uma única avaliação?

Podemos ter algo acima de 10%, que pode ser 10,01 ou 20. São números muito diferentes. A questão é que não podemos confiar em um único teste.

PCRITIS

Side effects

Confused physicians

Inappropriate dose increase

Inappropriate referral for transplantation

Inappropriate switch to new TKI

Patient anxiety

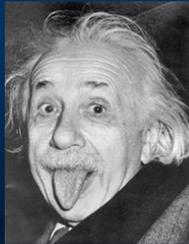
37

Slide 37: “PCR-ite”

A analogia que faço é a de uma doença, que eu chamo de “PCR-ite”. Ela confunde os médicos. Tenho visto alguns deles aumentar inadequadamente as doses com base em um único teste, encaminhar inadequadamente pacientes para transplante com base em um único teste, ou trocar inadequadamente um medicamento para outro. Essas condutas deixam os pacientes muito ansiosos, e com razão. O importante é saber que não podemos confiar em um único teste. Se um resultado for preocupante ou até mesmo excelente, o teste precisa ser repetido. A LMC é uma maratona, não uma corrida de velocidade, e raramente devemos reagir a um único valor de PCR.

"Not everything that counts can be counted, and not everything that can be counted, counts."

Albert Einstein



38

Slide 38: Albert Einstein

“Nem tudo o que conta pode ser contado, e nem tudo o que pode ser contado, conta”, disse Albert Einstein. Temos que saber o que estamos fazendo.

Treatment Free Remission (TFR)

Perspectives

 blood

Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice
in CML

Timothy P. Hughes and David M. Ross

128:17, 2016

39

Slide 39: Remissão sem tratamento

E a remissão sem tratamento? A norma tem sido continuar o tratamento indefinidamente. Em alguns estudos clínicos realizados há cerca de 5 ou 6 anos, inicialmente muito ousados, o tratamento de algumas pessoas foi interrompido.

POTENTIAL BENEFITS OF STOPPING TKIs

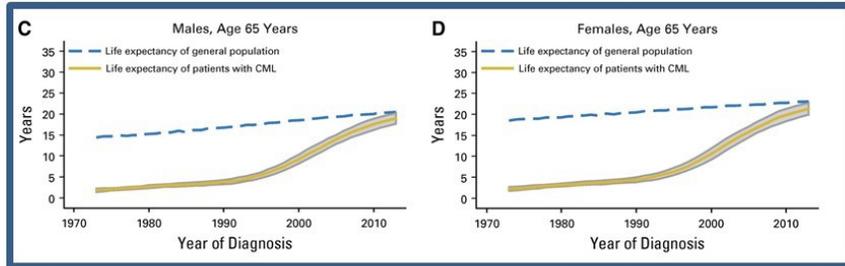
- It's better not to take medications you don't need
- Pregnancy
- Reduction or elimination of TKI toxicities
 - Low grade, chronic
 - More severe side effects which haven't happened yet (particularly cardiovascular)
- The allure of the concept of "cure"
- **COST**

40

Slide 40: POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DE SUSPENDER OS TKIs

Por que parar? É melhor não tomar medicamentos se não forem necessários. Mulheres mais jovens pensam em uma gravidez. Os medicamentos são teratogênicos e a gravidez não é uma opção enquanto a pessoa estiver tomando o medicamento. Muitos pacientes apresentam toxicidades crônicas de baixo grau. Sintomas notáveis, talvez com o imatinibe, são cansaço e câimbras. É provável que continuar tomando o medicamento resulte em aumento da incidência de efeitos adversos mais graves, dos quais já falei. E, é claro, há também a questão do custo.

Life Expectancy of Patients with CML



Patients of all ages diagnosed with CML will lose < 3 life-years as a result of CML

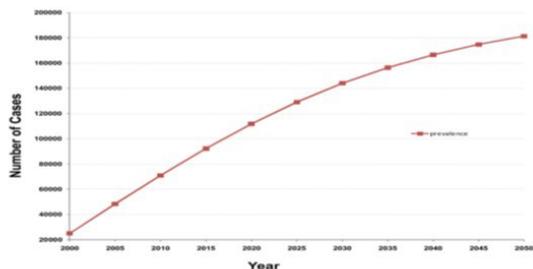
Bower et al. J Clin Oncol.2016 Aug 20;34(24):2851-7



Slide 41: Expectativa de vida de pacientes com LMC

A expectativa de vida de pacientes com LMC aumentou, como já mostrei, sendo quase normal em pacientes que respondem ao tratamento.

CML Prevalence in the US



- By 2050 the prevalence of CML will plateau at 180,000
- Current prevalence \cong 30,000 patients
- Current annual cost of TKI's is \cong \$100,000
- Annual cost of drugs alone in the US: $30,000 \times \$100,000 \cong \$3,000,000,000$

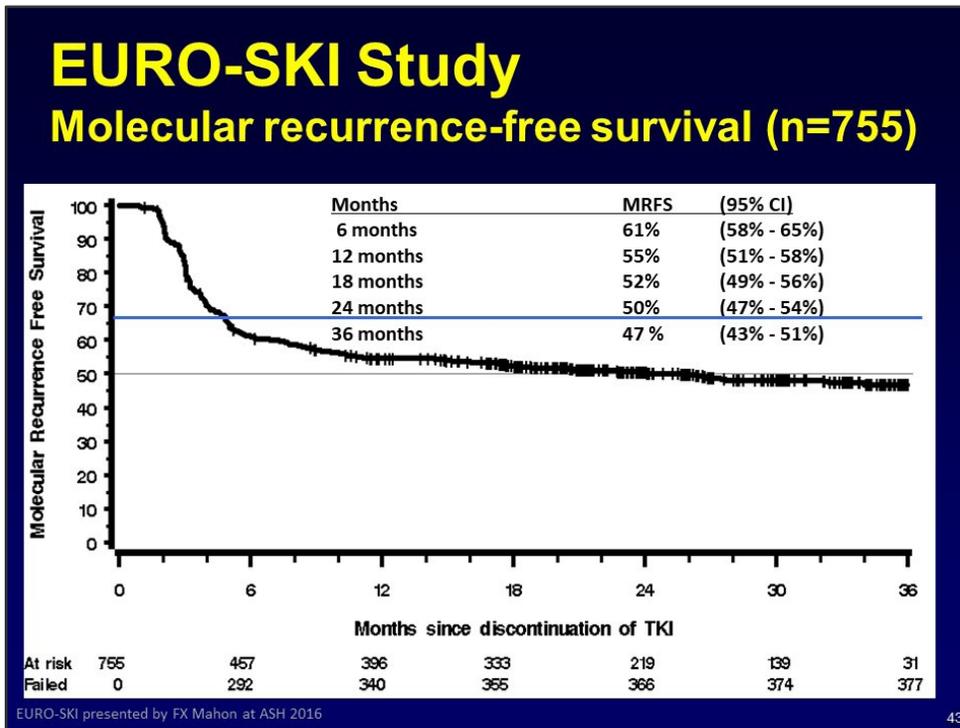
Huang X et al. Cancer. 2012 June 15; 118(12): 3123–3127.



42

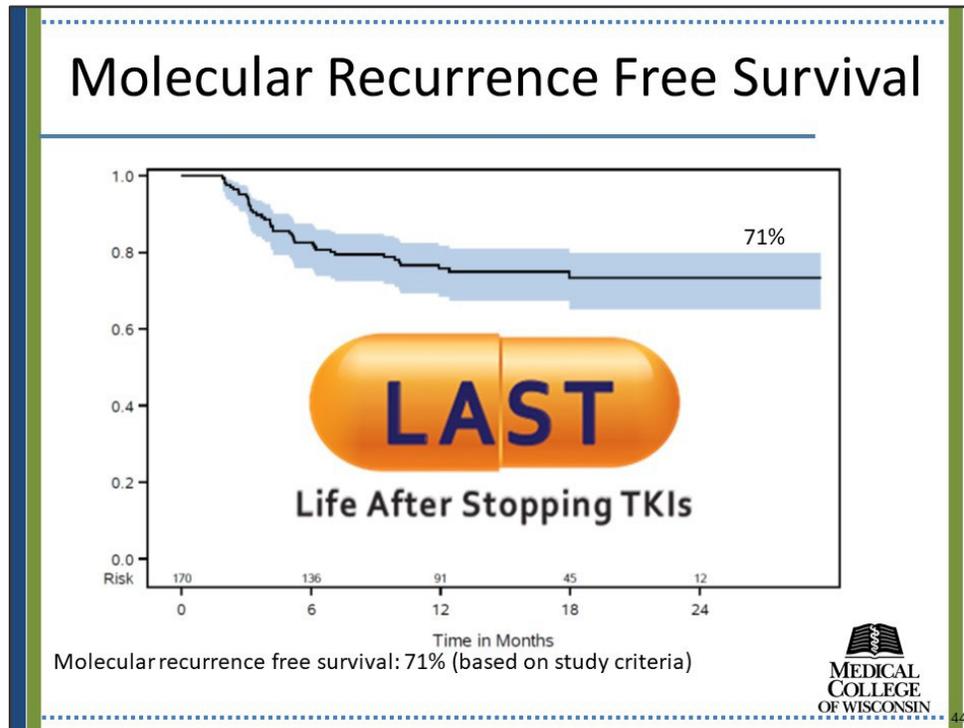
Slide 42: Prevalência da LMC nos EUA

O número de pessoas vivendo com LMC aumentou drasticamente, enquanto no passado, infelizmente, as pessoas morriam, em média, 3 anos depois do diagnóstico. As pessoas não morrem mais por isso. A complicação para o sistema de saúde de ter todas essas pessoas sob tratamento é evidente.



Slide 43: Estudo EURO-SKI: sobrevida livre de recorrência molecular (n=755)

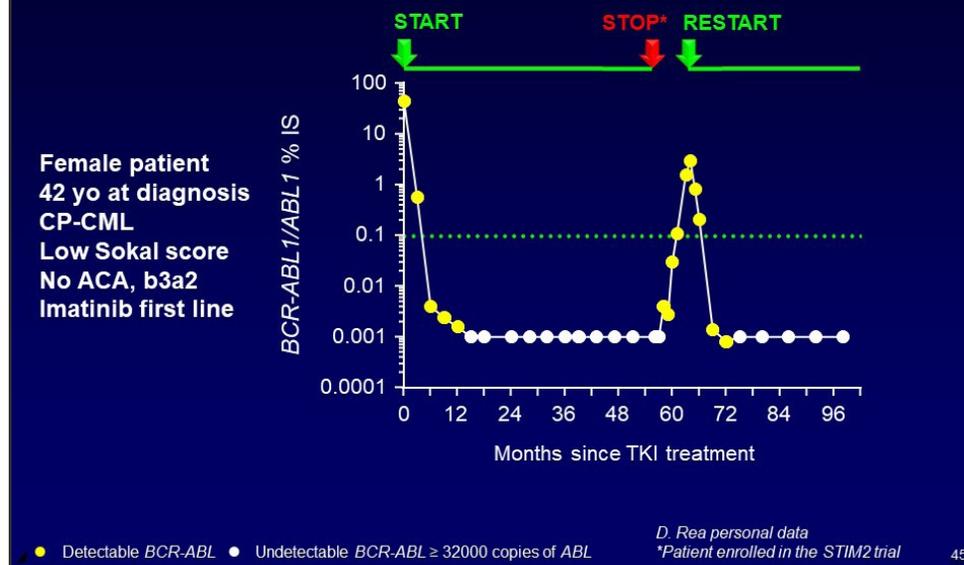
Têm sido conduzidos diversos estudos chamados de descontinuação. Esse estudo não é o primeiro, mas é o maior. Foi conduzido na Europa com 755 participantes. Do ponto de vista biológico, é absolutamente fascinante. A melhor parte é que, para metade das pessoas, a doença não voltou em 3 anos de acompanhamento, e agora esse período já é de até 5 anos de acompanhamento. Infelizmente, porém, metade das pessoas apresentam recidiva e quase metade dessas recidivas ocorrem nos primeiros 6 a 8 meses. Essas são pessoas que tiveram vários testes de PCR negativos, mas a doença continua lá. Quando essas pessoas não recebem mais o medicamento, a doença volta imediatamente.



Slide 44: Sobrevida livre de recorrência molecular

Não entendemos por que, do ponto de vista biológico, a doença volta em algumas pessoas e não volta em outras. O que essa rápida recidiva nos diz é que as células ainda estão lá, mas em estado de dormência por causa do imatinibe. Por isso, do ponto de vista clínico, não sabemos que elas estão lá.

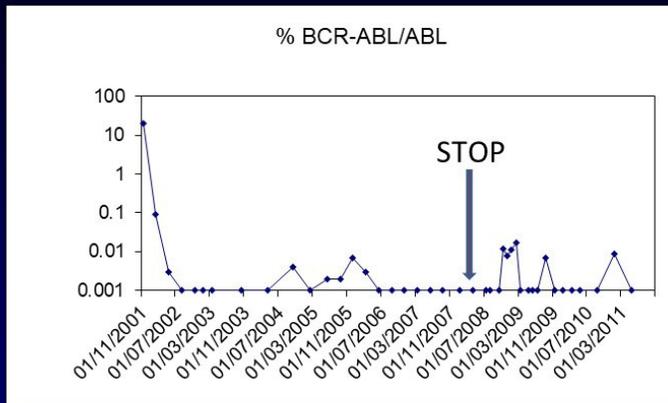
TKI discontinuation is safe



Slide 45: A descontinuação do TKI é segura

Em um estudo que realizamos nos Estados Unidos, os resultados foram idênticos. Temos que enfatizar que essa conduta é muito segura. Esta é uma pessoa que começou com transcritos muito baixos e, depois, parou o tratamento. Os transcritos voltaram a subir, o medicamento foi reiniciado e a doença foi controlada muito rapidamente. Praticamente todos que reiniciam o tratamento voltam a atingir o nível de resposta anterior. Isso exige maior monitoramento, mas é uma conduta extremamente segura.

Fluctuation of BCR-ABL detection after discontinuation



Among the 39 pts without confirmed molecular relapse, 5 exhibited a fluctuation in BCR-ABL transcript detection

46

Slide 46: Flutuação da detecção da BCR-ABL após a descontinuação

É importante que médicos e pacientes saibam que, em relação a alguém que tenha parado o tratamento, pode haver pequenas variações no valor do PCR uma vez ou outra. Essas pessoas não precisam necessariamente reiniciar o tratamento, a menos que cheguem a um determinado nível, no topo do gráfico, 100 vezes maior do que o da parte de baixo. Vocês precisam saber que essa flutuação pode ocorrer.

SUMMARY OF RESULTS OF “STOPPING” TRIALS

- ~ 50% success rate independent of TKI
- Low, but real, rate of late relapse
- Virtually all relapses can be treated to level of original response
- “Withdrawal syndrome” in > 20% of patients
- If at first you don’t succeed, you usually don’t succeed later
- Prognostic factors
 - Depth of response
 - Duration of treatment

47

Slide 47: RESUMO DE RESULTADOS DOS ESTUDOS DE “DESCONTINUAÇÃO”

Para resumir todos esses estudos, a taxa de sucesso é de aproximadamente 50%. Há uma taxa muito baixa, mas real, de recidiva tardia. Na prática, todas as recidivas podem ser tratadas com êxito. Existe algo chamado síndrome de abstinência, que ocorre em cerca de 20% a 25% dos pacientes, e que é como uma síndrome de dor musculoesquelética. Costuma ser leve e pode ser tratada com ibuprofeno. Também costuma ser autolimitada, mas pode ser um pouco mais intensa. Desconhecemos o mecanismo. Talvez esteja relacionada a não mais inibir todas as outras quinases. É possível que, se houver um período de descontinuação no estudo e não der certo, pode-se tentar de novo, mas geralmente esse esforço não apresenta sucesso.

Há alguns fatores que preveem se haverá ou não sucesso, mas eles não são absolutos. As pessoas que apresentaram respostas mais profundas e aquelas que fizeram tratamentos por períodos mais prolongados apresentam taxas menores de recidiva, mas elas são em torno de 60/40 ou 70/30, em vez de 90/10.

HOW MANY PATIENTS WOULD BENEFIT FROM STOPPING?

If MMR is sufficient

CI of MMR at 5 years with imatinib is ~ 66%

If MR4.5 is necessary

CI of MR4.5 is ~ 30-40%

Assume ~ 60% of patients relapse....

Therefore a **maximum** of ~ 15% of imatinib patients will discontinue successfully, **perhaps** 5-10% more with dasatinib or nilotinib treatment

And, they will have to have received TKIs for a number of years before stopping

48

Slide 48: QUANTOS PACIENTES SE BENEFICIARIAM DA DESCONTINUAÇÃO?

Vou resumir a linha de baixo deste slide para termos tempo para perguntas.

Se, por exemplo, 100 pessoas chegassem agora, a pergunta seria: quantas delas conseguiriam interromper o tratamento com êxito? A resposta precisa ser muito profunda e tem que ser mantida. Vimos que cerca de 50% dos pacientes apresentam recidiva depois da interrupção do tratamento. Se fizermos o cálculo, aproximadamente 20 desses 100 pacientes que chegam conseguirão interromper o tratamento com êxito. Esse número poderia ser um pouco maior se começássemos com a segunda geração, os TKIs mais potentes, embora isso nunca tenha sido comprovado em um estudo clínico. Lembrem-se de que a sobrevivência com esses medicamentos é a mesma e eles causam efeitos adversos de longo prazo mais profundos. Por isso, recomendamos de forma quase unânime o imatinibe como terapia inicial.

Necessary Ingredients to Safely Allow TKI Discontinuation

- Attempt to discontinue only in patients with **deep (at least MR4) and long-lasting (\geq 2 years)** molecular responses
- Strictly monitor and rapidly resume treatment if MMR is lost
- PCR performed in a laboratory able to score deep molecular responses
- **Proper interpretation of results by treating physicians**

49

Slide 49: Componentes necessários para permitir a descontinuação segura do TKI

Quem pode pensar em parar o tratamento? As pessoas com respostas profundas de longa duração, pelo menos 2 anos. É essencial contar com um bom laboratório para fazer os testes. É necessário ser atendido por um médico que entenda os resultados do teste de PCR. Isso significa que a pessoa precisa estar recebendo o medicamento por bastante tempo antes de considerar a interrupção. Consequentemente, é preciso ter um médico com experiência em como lidar com os efeitos adversos desses medicamentos.

WILL THERE BE LATE RELAPSES?

- **The mechanism of sustained response is not known – immune mediated??**
- **Occasional late relapses have been seen and are likely under-reported**
- **Hiroshima/Nagasaki – CML incidence peaked ~ 10 years after the bombings in survivors and continued to rise slowly**
- **My approach is to continue to monitor long term, ~ every 6 months**

50

Slide 50: PODE HAVER RECIDIVAS TARDIAS?

As recidivas tardias podem acontecer? Na verdade, não sabemos por que a doença não retorna em algumas pessoas. Alguns de nós acreditam que isso pode estar relacionado à supressão imunológica, que o câncer é uma insuficiência do sistema imunitário. Quando uma pessoa tem câncer é porque o sistema imunitário não reconheceu que ele é um corpo estranho e, por isso, não o controlou. Alguns de nós nos perguntamos se as longas remissões que alguns pacientes apresentam estão relacionadas ao fato de que o sistema imunitário está retomando o controle. Essa é apenas uma hipótese, não existem dados que a confirmem.

As recidivas ocorrem de vez em quando. Pode ser que tenhamos levado as pessoas a atingirem níveis muito baixos e que, se fizermos o acompanhamento por períodos longos, as recidivas tardias acontecerão. Os únicos dados que abordam esse ponto é que houve maior incidência de LMC depois que as bombas atômicas foram lançadas sobre Hiroshima e Nagasaki. A incidência de LMC aumentou em sobreviventes cerca de 10 anos depois dos bombardeios e continuou a aumentar lentamente. É possível que, nas pessoas que pararam de tomar o medicamento, a doença ainda permaneça, hibernando, e retorna depois, nos acompanhamentos de longo prazo de 10 ou 20 anos. Não sabemos com certeza. Por conseguinte, quase todos recomendam que se continue o monitoramento de longo prazo com testes de PCR, a cada 6 a 8 meses.



Slide 51: Último slide

Este é meu último slide. Os meus colegas que trataram tumores sólidos, que são muito mais agressivos e muito mais difíceis de tratar, dizem que é assim que se trata a LMC. É simples, é um comprimido, é tolerado muito bem e é como colocar uma bola de golfe num buraco desse tamanho. Eu costumava tentar discutir isso, mas o que digo para mim mesmo é que é impressionante, especialmente no Dia Mundial da LMC, que essa seja a situação. Devemos ficar muito felizes e orgulhosos do que já foi conquistado e do que continuará a ser realizado no futuro.

Com isso, concludo minha apresentação e fico à disposição para responder às perguntas. Obrigado pela atenção.

Q&A SESSION

Living With Chronic Myeloid Leukemia (CML)

- **Ask a question by phone:**
 - Press star (*) then the number 1 on your keypad.
- **Ask a question by web:**
 - Click “Ask a question”
 - Type your question
 - Click “Submit”

Due to time constraints, we can only take one question per person. Once you have asked your question, the operator will transfer you back into the audience line.

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



52

Slide 52: SESSÃO DE PERGUNTAS E RESPOSTAS

Sra. Figueroa-Rivera:

Muito obrigada, Dr. Schiffer. Está na hora da sessão de perguntas e respostas do nosso programa.

Vamos ler a primeira pergunta de um dos participantes da web. A Mary quer saber quais os efeitos dos TKIs no sistema gastrointestinal e se há maneiras não medicamentosas de aliviar esse desconforto.

Dr. Schiffer:

Infelizmente, o maior problema gastrointestinal que as pessoas têm primeiro são as náuseas, por isso é muito importante tomar o imatinibe com algum alimento. Quando o medicamento começou a ser receitado no início dos anos 2000, a recomendação era tomá-lo com o estômago vazio e houve muitos casos de náuseas e vômitos como resultado disso. Ao tomá-lo com alimentos, esses sintomas costumam desaparecer e o problema é resolvido. Pouquíssimas pessoas precisam tomar antieméticos.

O outro problema com todos eles é a diarreia. Como resolvemos isso? Muitos pacientes vão descobrir que o problema se agrava com alguns alimentos. E um problema muito importante é que muitos de nós com mais idade têm deficiência de lactase. Talvez não saibam, mas a combinação de duas coisas, o imatinibe e o leite, provoca diarreia. Por isso, é muito importante verificar se a deficiência de lactase é um problema, já que é muito comum.

Quase sempre as pessoas com diarreia persistente podem melhorar tomando agentes antidiarreicos. Poucas vezes será necessário considerar a redução da dose nessa situação.

Sra. Figueroa-Rivera:

Obrigada. A pergunta seguinte será de nossos participantes por telefone.

Operadora:

Claro. Suzanne, de Nova Iorque, pode prosseguir.

Suzanne:

Eu estava me perguntando qual seria a sua recomendação para pessoas que já têm 70 ou 80 anos e param de tomar o medicamento, e quantas já pararam de tomar, caso tenha conhecimento disso.

Dr. Schiffer:

Parar de tomar não tem relação com a idade. Em vez disso, trata-se de ter níveis de transcritos muito baixos por um determinado período, e os resultados das pessoas mais jovens não são melhores do que os dos mais idosos. Acho que é importante conversar sobre parar de tomar o medicamento com todos os pacientes que parecem ser bons candidatos. Todos nós estamos fazendo o acompanhamento de pessoas com níveis de transcritos extremamente baixos ou não detectáveis. É uma manobra segura. Exige um pouco mais de monitoramento no primeiro ano, mas isso envolve apenas coleta de sangue. É quase obrigatório que conversemos sobre isso com todos os pacientes que pareçam ser bons candidatos.

Sra. Figueroa-Rivera:

Obrigada. A próxima pergunta é de Jean Marie, que quer saber se o termo “remissão” é usado na LMC, uma vez que é uma doença crônica e seu médico geralmente utiliza o termo “não detectada”.

Dr. Schiffer:

Como mostrei em um dos slides, mesmo quando não detectadas, as células de LMC ainda estão presentes. Sabemos disso pelos estudos de descontinuação, certo? O que acontece com essas pessoas que têm níveis não detectáveis por anos é que, quando param de tomar o medicamento, a doença volta já nos primeiros meses. Não sei se a palavra “remissão” significa muita coisa. Nós a usamos no câncer para descrever pessoas que estão se saindo bem e o mais importante em estar se saindo bem é se sentir bem e não morrer de maneira prematura. Quando a pessoa atinge uma determinada profundidade de resposta, que é o motivo pelo qual monitoramos o PCR, ela tem a oportunidade de um tempo de vida praticamente normal. Isso se aplica à pessoa com um número de transcritos detectáveis pequeno ou não detectáveis. Por isso, a palavra “remissão” não significa muita coisa. O que se quer, pelo menos é o que me parece, é ter baixos níveis sustentáveis. Se for isso, você está se saindo muito bem.

Sra. Figueroa-Rivera:

Obrigada, Dr. Schiffer. Agora vamos responder à pergunta de um participante por telefone.

Operadora:

Obrigada. A próxima pergunta é de Chetan, no Texas, EUA. Prossiga.

Chetan:

Doutor, desculpe se já respondeu a esta pergunta, mas soube que tinha LMC quando estava no meu país natal, na Índia, cerca de 8 anos atrás. Gostaria de saber quais avanços foram conquistados desde então. Atualmente, tomo a fórmula genérica do Gleevec. Estou apenas tentando aprender para estar preparado para o futuro. Sei que há casos em que a LMC do paciente volta a aparecer. Poderia comentar sobre isso e se há recomendações de boa higiene ou algo que eu deva ter em mente?

Dr. Schiffer:

Essa é uma pergunta bastante aberta e um pouco difícil de responder. Um ponto importante sobre continuar se saindo bem é continuar tomando o medicamento de acordo com a prescrição, a menos que você seja um candidato para um estudo de descontinuação. É um pouco difícil ser mais específico.

Você mencionou a palavra “genérico”. Esqueci de incluir isso na minha palestra. Sei que os pacientes às vezes ficam ansiosos porque seus planos de saúde passam de um genérico para outro porque custa alguns centavos menos. Muitos estudos foram realizados em todo o mundo. Em todos eles, até o momento, foi demonstrado que os genéricos funcionam e que parecem funcionar da mesma maneira que o original, o Gleevec. É muito importante que todos vocês saibam disso, porque agora quase todo o mundo está tomando o imatinibe genérico. E haverá genéricos para os demais medicamentos nos próximos anos.

Sra. Figueroa-Rivera:

É bom saber; aliás, essa era uma de nossas próximas perguntas. Também há os mais jovens, como o participante cujo diagnóstico foi bastante precoce. Há alguma consideração a fazer para jovens com diagnóstico de LMC? Sei que há algumas pessoas ao telefone que querem saber sobre fertilidade.

Dr. Schiffer:

Como disse, infelizmente, todos esses medicamentos são teratogênicos para as mulheres. Então, sem dúvida, engravidar não é uma opção enquanto estiverem tomando esses medicamentos. As mulheres que tomam esses medicamentos e engravidam precisam informar seus médicos imediatamente. Seria necessária mais uma hora de palestra para falar sobre o que fazer quando isso acontece.

Parece não haver problemas com homens que tomam o medicamento. Por isso, não há prescrição com relação à gravidez de companheiras de pacientes homens.

Há muitas mulheres mais jovens com diagnóstico de LMC para as quais a gravidez é um desejo. É muito importante. Com certeza essas pessoas precisam ser monitoradas cuidadosamente quanto a serem candidatas para um estudo de descontinuação.

O assunto mais delicado que deveria ser discutido com mulheres jovens no momento do diagnóstico é qual TKI usar. A taxa de sobrevida é exatamente a mesma. Eu mostrei esse dado diversas vezes. A questão, no entanto, é que as respostas são mais rápidas e um pouco mais profundas. Ou seja, cerca de 10% das pessoas terão uma resposta mais profunda ao tratamento com a segunda geração de TKIs. Sem dados, isto é, sem resultados de estudos prospectivos, é certamente uma discussão razoável de se ter com uma jovem e dizer que poderíamos usar um TKI de segunda geração, já que não há efeito na sobrevida. É possível que você tenha talvez 10% mais chances de chegar a um ponto em que um estudo de descontinuação possa ser feito. Mas precisamos equilibrar isso a um padrão de toxicidade diferente para esses medicamentos.

Essa é uma conversa importante e algumas vezes difícil, mas é a situação em que até mesmo os maiores fãs do imatinibe precisam discutir sobre usar outros medicamentos já no início, como tratamento de primeira linha. Não é algo exato. A taxa de recidiva ainda é de 50%, não importa qual TKI a pessoa recebeu no início, mas é possível que uma porcentagem ligeiramente maior de pessoas chegue a um ponto em que um estudo de descontinuação seja adequado para elas.

Existem muitas outras sutilezas nessa questão, mas esse é o consenso.

Sra. Figueroa-Rivera:

Obrigada, Dr. Schiffer. A última pergunta de hoje é da Lauri. Ela pergunta se o fato de ter LMC faz com que o paciente tenha fatores ou desfechos característicos com a covid-19, e se pacientes com LMC em fase crônica são considerados imunocomprometidos.

Dr. Schiffer:

Essa pergunta é muito importante. Felizmente, não. Pessoas com LMC que recebem TKIs não parecem ser imunocomprometidas. Elas têm a mesma probabilidade que a população normal de ter infecções incomuns normalmente associadas a pessoas imunocomprometidas. Por isso, não consideramos que essas pessoas sejam imunocomprometidas. Elas respondem bem à vacina e, como qualquer outra pessoa no país e no mundo, recomendamos que sejam vacinadas contra a covid-19.

Existe um registro internacional do que aconteceu com as pessoas com LMC com relação à covid-19 para determinar se a incidência é diferente e se a evolução da doença é diferente. Há muitos problemas com pesquisas desse tipo, mas a conclusão geral é que a covid-19 tem a mesma susceptibilidade e gravidade em pacientes com LMC em comparação a todos os demais. Ser mais velho não é bom, como em tudo, mas não há diferença. As normas da covid-19 para a população em geral devem ser as mesmas para os pacientes com LMC.

Sra. Figueroa-Rivera:

Obrigada, Dr. Schiffer, por abordar esse assunto.

Gostaria de agradecer-lhe, mas a Patricia, uma das nossas participantes de hoje, fez um comentário que resume melhor o que eu queria dizer. Ela disse: “Obrigada ao senhor, Dr. Schiffer, e a seus colegas por se importarem e persistirem. Choro de gratidão cada vez que ouço como os medicamentos foram desenvolvidos. Sou muito grata”.

Vivendo com a leucemia mieloide crônica (LMC)

22 de setembro de 2021 **Palestrante:** Dr. Charles A. Schiffer, MD



Obrigada pelo seu comentário, Patricia. E tenho certeza de que todos nós somos gratos, especialmente no Dia Mundial da LMC, ao ver todos os avanços que fizemos em prol da LMC. Agradecemos ao Dr. Schiffer pela sua participação nesses avanços.

Dr. Schiffer:

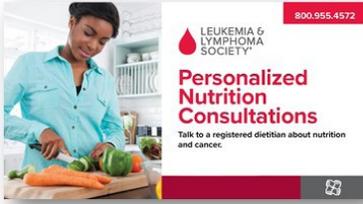
Obrigado. Foi um privilégio, para mim, fazer isso por vocês.

LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES

HOW TO CONTACT US:

To contact an **Information Specialist** about disease, treatment and support information, resources and clinical trials:

- Call: (800) 955-4572**
Monday to Friday, 9 a.m. to 9 p.m. ET
- Chat live online: www.LLS.org/InformationSpecialists**
Monday to Friday, 10 a.m. to 7 p.m. ET
- Email: infocenter@LLS.org**
All email messages are answered within one business day.



Personalized Nutrition Consultations
Talk to a registered dietitian about nutrition and cancer.

NUTRITION CONSULTATIONS
Our registered dietitian has expertise in oncology nutrition and provides free one-on-one consultations by phone or email.
www.LLS.org/Consult



CLINICAL TRIAL SUPPORT CENTER
Work one-on-one with an LLS Clinical Trial Nurse Navigator who will help you find clinical trials and personally assist you throughout the entire clinical-trial process.
www.LLS.org/Navigation

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



53

Slide 53: RECURSOS EDUCACIONAIS E DE SUPORTE DA LLS

Obrigada. Se não conseguimos responder suas perguntas hoje ou se quiser mais informações, fale com um especialista em informações da LLS pelo telefone 1-800-955-4572, das 9h às 21h, fuso horário do leste dos EUA (serviços de interpretação por telefone estão disponíveis). Você também pode nos enviar um e-mail escrevendo para infocenter@LLS.org (em inglês ou português) ou entrar em contato com a Abrale no Brasil (www.abrale.org.br).

LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES

 **ONLINE CHATS**

Online Chats
Online Chats are free, live sessions, **moderated by oncology social workers**. To register for one of the chats below, or for more information, please visit www.LLS.org/Chat



Education Videos
View our free education videos on disease, treatment, and survivorship. To view all patient videos, please visit www.LLS.org/EducationVideos

 **Patient-Doctor Perspectives: Groundbreaking Research in CML**

Patient Podcast
The Bloodline with LLS is here to remind you that after a diagnosis comes hope. To listen to an episode, please visit www.TheBloodline.org

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

 54

Slide 54: RECURSOS EDUCACIONAIS E DE SUPORTE DA LLS

Como lembrete, vocês podem fazer o download dos slides e imprimi-los, bem como ouvir o programa de hoje acessando nosso site www.LLS.org/Programs (em inglês).

LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES

The Leukemia & Lymphoma Society (LLS) offers the following financial assistance programs to help individuals with blood cancer: www.LLS.org/Finances



To order free materials: www.LLS.org/Booklets

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY 55

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

Help With Finances
The Leukemia & Lymphoma Society (LLS) offers financial assistance* to help individuals with blood cancer.

The LLS Patient Aid Program provides financial assistance to blood cancer patients in active treatment. Eligible patients will receive a \$100 stipend. Visit www.LLS.org/PatientAid

The Urgent Need Program, established in partnership with Moppie's Love, helps pediatric and young adult blood cancer patients, or adult blood cancer patients who are enrolled in clinical trials, with acute financial need. The program provides a \$500 grant to assist with non-medical expenses, including utilities, rent, mortgage, food, lodging, dental care, child care, elder care, and other essential needs. Visit www.LLS.org/UrgentNeed

The Susan Lang Pay-It-Forward Patient Travel Assistance Program provides blood cancer patients a \$500 grant to assist with transportation and lodging-related expenses. Visit www.LLS.org/Travel

The Co-Pay Assistance Program offers financial support toward the cost of insurance co-payments and/or insurance premiums for prescription drugs. Visit www.LLS.org/Copay

*Funding for LLS Co-pay Assistance Program is provided by pharmaceutical companies. Funding for other LLS financial assistance programs is provided by donations from individual donors, companies, and/or campaigns.

Slide 55: RECURSOS EDUCACIONAIS E DE SUPORTE DA LLS

Reconhecemos e agradecemos novamente a Abrale, a Bristol Myers Squibb e a Novartis pelo patrocínio deste programa.



Slide 56: AGRADECIMENTOS

Mais uma vez, obrigada a todos por participarem conosco no Dia Mundial da LMC. Despedimo-nos com votos de felicidades para todos.