

En el marco de la primera línea:

**OBSERVE LA RESPUESTA
MOLECULAR PROFUNDA**

TFRMRP

DESDE UNA PERSPECTIVA DIFERENTE

**En pacientes adultos con LMC Ph+ FC,
considere la oportunidad de alcanzar una RMP y TFR
con TASIGNA® para pacientes elegibles¹⁻³**

 **Tasigna**®
(nilotinib)

Construyendo un camino hacia TFR

Considere la oportunidad de avanzar de la RMP a TFR

■ Lograr una RMP es un criterio de elegibilidad clave para intentar TFR¹⁻³

Consideraciones al inicio del tratamiento con un ITK^{4,5}

¿Qué tratamiento utilizaría para que los pacientes alcancen rápidamente una RMP?

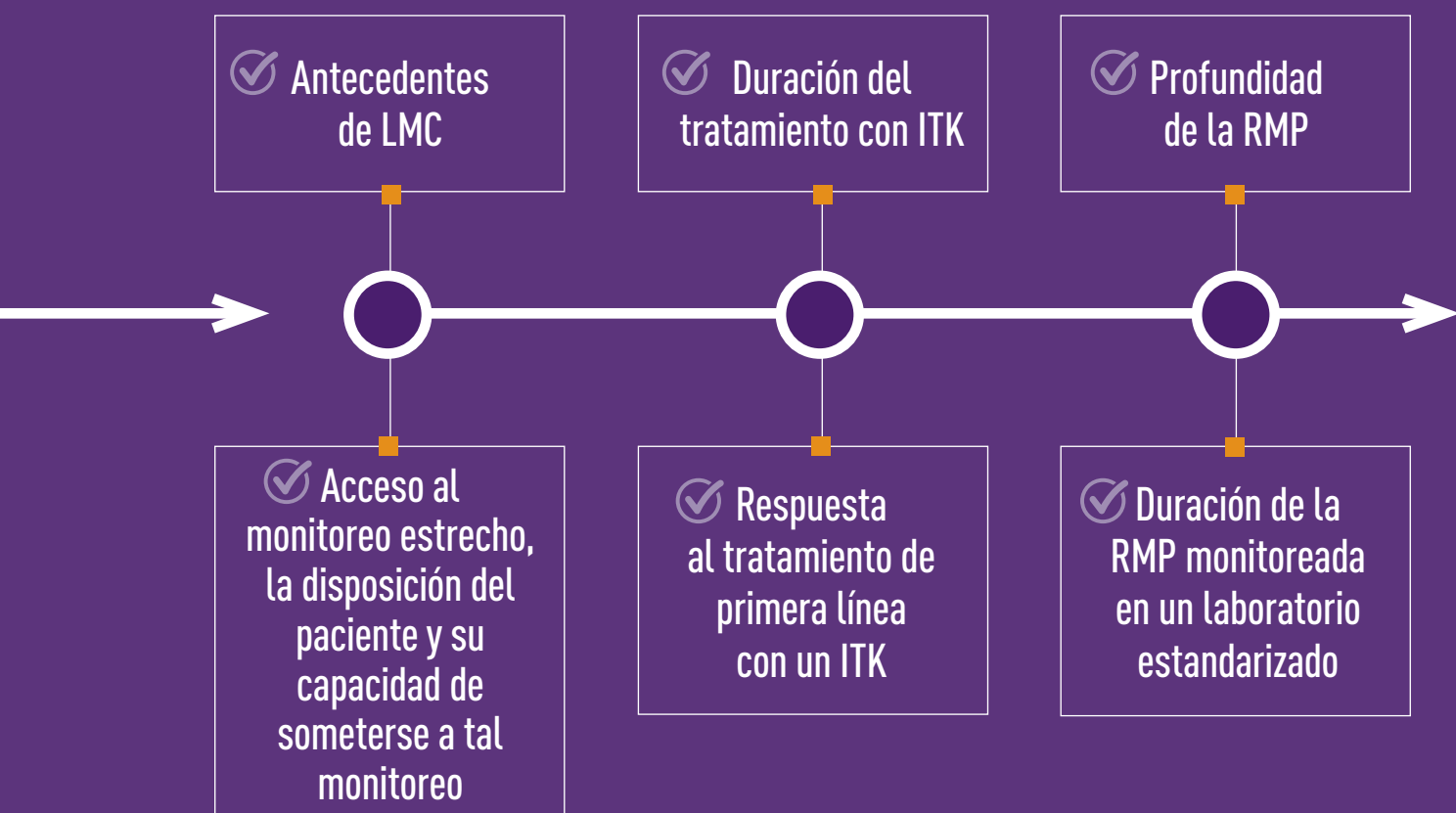
¿Cómo influyen la edad y el estilo de vida del paciente en esta estrategia?

¿Cuál es la perspectiva de su paciente?

¿Cuál fue la presentación clínica del paciente al diagnóstico?

Es importante conversar con sus pacientes sobre la posibilidad de suspender el tratamiento

Consideraciones durante el tratamiento con un ITK⁴



Programa de estudios clínicos en TFR

TASIGNA[®] ha sido evaluado en >1000 pacientes, el mayor programa de estudios clínicos en TFR^{2,3,6,7}

Con el programa de estudios clínicos en TFR para Tasigna[®], Novartis mantiene su compromiso de transformar el tratamiento de la LMC

- Evaluando >1000 pacientes con LMC Ph+ e incluyendo la mayor serie de estudios globales para evaluar la suspensión del ITK^{2,3,6,7}



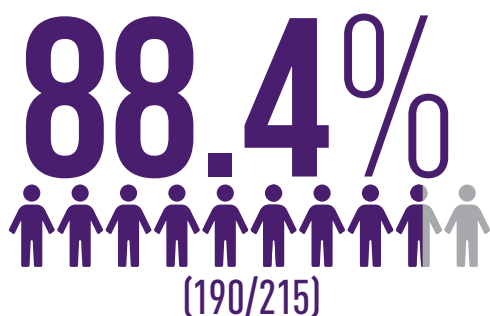
^aDatos no disponibles aun.

- ENESTfreedom (Estudio de remisión libre de tratamiento en pacientes con LMC FC que alcanzaron una RMP duradera con nilotinib en primera línea) es un estudio de fase II, abierto, en el que participaron 215 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, que se llevó a cabo en 132 centros en 19 países^{2,8}
- ENESTTop ((Estudio de la remision libre de tratamiento en pacientes con LMC FC luego de alcanzar una RM4.5 sostenida con nilotinib) es un estudio fase II, abierto, en el que participaron 163 pacientes con LMC Ph+ y se llevó a cabo en 63 centros en 18 países^{2,8}

La RMP sostenida es un criterio clave para la oportunidad de elegibilidad para TFR²

En el estudio ENESTfreedom, casi 9 de 10 pacientes (190/215; 88.4%) completaron exitosamente la fase de consolidación para ingresar a TFR, al mantener la RMP por ≥ 1 año^{1,2}

En el
ENESTfreedom



de los pacientes ingresados eran elegibles para entrar en la fase de TFR. Estos pacientes ya cumplían con criterios de elegibilidad estrictos para ingresar e intentar potencialmente TFR^{1,2}

- El diseño del estudio enfatizó la importancia del monitoreo frecuente de los pacientes que suspenden un ITK para asegurar el reinicio oportuno del tratamiento²
- Los pacientes ingresaron a la fase de TFR después de mantener la respuesta molecular profunda durante la fase de consolidación del estudio. Los pacientes con RM4.5 en su última evaluación, ninguna evaluación peor a RM4.0 y ≤ 2 evaluaciones entre RM4.0 y RM4.5 eran elegibles para ingresar a la fase de TFR y suspender el tratamiento con TASIGNA^{®2}

Diseño del estudio ENESTfreedom²

Criterios de ingreso²

- Adultos con LMC Ph+ en FC
- Transcritos e13a2/b2a2 y/o e14a2/b3a2
- ≥ 2 años con TASIGNA[®] en primera línea
- Haber alcanzado una RM4.5^a

TASIGNA[®] Fase de consolidación (52 semanas)^{2,b}

- RQ-PCR^{IS} cada 12 semanas

Fase TFR²

- RQ-PCR IS cada 4 semanas por 1 año, luego cada 6 semanas por 1 año, y cada 12 semanas a partir de entonces^c

^a Definido como (revisando las 4 evaluaciones trimestrales más recientes por RQ-PCR) RM4.5 en su última evaluación, ninguna evaluación peor a RM4.0 y ≤ 2 evaluaciones entre RM4.0 y RM4.5.²

^b Pacientes que no mantuvieron la RMP durante la fase de consolidación continuaron recibiendo TASIGNA[®]. Si se alcanzaba un RMP y se mantenía, entonces esos pacientes podían ingresar a la fase de TFR-2 del estudio (datos no disponibles aún para esa fase).²

^c Los pacientes que perdieron la RM4.0 durante la fase de TFR estarán sujetos a monitoreo por PCR cada 2 semanas.²

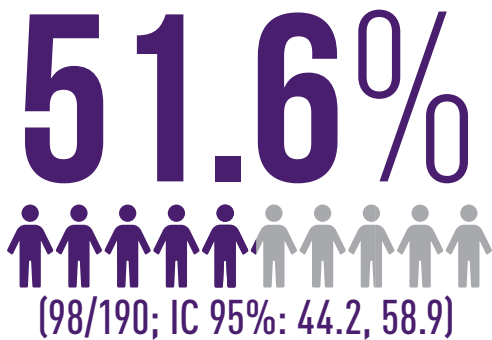
⋮
Cuando se presentó pérdida de la RMM, los pacientes reiniciaron rápidamente el tratamiento con TASIGNA[®]



Datos en primera línea

En el estudio ENESTfreedom, más de la mitad de los pacientes con RMP sostenida con TASIGNA® en primera línea pudieron continuar en TFR después de suspender el tratamiento^{1,2}

En el ENESTfreedom



de los pacientes que cumplieron con los estrictos criterios de elegibilidad para intentar TFR, continuaron en TFR (sin pérdida de la RMM) 48 semanas después de suspender TASIGNA®

■ Dado que no fue posible rechazar la hipótesis nula estadística preestablecida (tasa de TFR $\leq 50\%$) porque el límite inferior del IC 95% fue $\leq 50\%$, el objetivo primario falló estadísticamente²

Los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad para TFR tuvieron una duración relativamente corta del uso previo de TASIGNA®²

3.6 años

La mediana de duración del tratamiento, previa a la suspensión del tratamiento, en este estudio fue de 3.6 años^{1,2}

Casi 100% de los pacientes que perdieron la RMM después de suspender el tratamiento lograron recuperar la respuesta luego de reiniciar rápidamente TASIGNA^{®1,2}

Al reiniciar rápidamente el tratamiento con TASIGNA[®], los pacientes que perdieron la RMM después de suspender el tratamiento volvieron a lograr la respuesta molecular^{1,2}

En el ENESTfreedom



de los pacientes que reiniciaron con TASIGNA[®] por pérdida de la RMP, 98.8% (85/86) fueron capaces de volver a obtener la RMM rápidamente^{1,2}

88% de los pacientes (76/86) que perdieron la RMP volvieron a alcanzar la RM4.5 después de reiniciar TASIGNA^{®1,2}

- El monitoreo estrecho es un requerimiento importante de TFR. Es necesario reiniciar el tratamiento rápidamente si el paciente pierde la RMM.^{1,2}
- En el ENESTfreedom, la respuesta molecular se evaluó utilizando la RQ-PCR^{IS} cada 4 semanas por 1 año, posteriormente cada 6 semanas por 1 año y cada 12 semanas a partir de entonces^{1,2}
 - Al perder la RM4.0 durante fase TFR, se monitorizaron los niveles de transcriptos BCR-ABL cada 2 semanas hasta que los niveles de BCR-ABL regresaron a un rango entre la RM4.0 y la RM4.5 o hasta que los niveles de BCR-ABL se mantuvieron por debajo de la RMM por 4 mediciones consecutivas^{1,2}

0 pacientes

Ningún paciente progresó a FA/CB a las 48 semanas en este estudio^{1,2}

Eventos adversos que se presentaron en $\geq 10\%$ en pacientes con TASIGNA[®]: rash, prurito, sequedad de la piel, cefalea, náusea, fatiga, alopecia, mialgia, constipación y dolor abdominal superior. En su mayoría fueron de severidad leve a moderada (grado 1/2)¹



No se presentaron nuevos eventos de seguridad mientras los pacientes estaban en tratamiento en el ENESTfreedom²

EA hematológicos que se reportaron durante el tratamiento con ITK o durante TFR en el ENESTfreedom

EA revisados por la ELN ⁹	EA en la población del ENESTfreedom, % (grado 3/4, %) ²	Fase de consolidación (n=190), % (grado 3/4, %) ²	Fase de TFR (n=190), % (grado 3/4, %) ²
Mielosupresión	Anemia	24 (0)	20 (0.5)
	Linfopenia	8.9 (0.5)	14 (0)
	Trombocitopenia	8.4 (0)	11 (0)
	Leucopenia	2.6 (0)	5.8 (0.5)

■ En el análisis de 48 semanas de pacientes tratados con TASIGNA[®], no se observó nueva información de seguridad importante adicional al perfil de seguridad conocido de TASIGNA[®]

Se reportó dolor musculoesquelético en la etapa temprana de la fase de TFR y en general fue de grado bajo²

Tasa de dolor musculoesquelético	16% de los pacientes en la fase de consolidación; 25% de los pacientes durante la fase de TFR
Grado de dolor musculoesquelético	45/47 tuvieron eventos grado 1/2; 2/47 tuvieron eventos grado 3
EA reportados en los 6 meses posteriores a la suspensión de la terapia	39/47
Mediana de duración de los EA	24.0 semanas (95%IC, 10.1 semanas - no estimable)
Eventos relacionados con el dolor musculoesquelético que llevaron a la discontinuación del estudio	Ninguno

■ Los pacientes presentaron síntomas musculoesqueléticos con mayor frecuencia que previo a suspender el tratamiento (por ej. mialgia, dolor de extremidades, artralgia, dolor óseo, dolor medular, o dolor musculoesquelético)²

EA que se reportaron durante el tratamiento con ITK o durante TFR en el ENESTfreedom

EA revisados por la ELN ^g	EA en la población del ENESTfreedom, % (grado 3/4, %) ²	Fase de consolidación (n=190), % (grado 3/4, %) ²	Fase de TFR (n=190), % (grado 3/4, %) ²
Eventos gastrointestinales	Diarrea	5.8 (0)	4.2 (0.5)
Eventos cutáneos	Rash	4.2 (NR)	1.1 (NR)
Eventos cardiovasculares, vasculares y de metabolismo de lípidos ^a	Hipertensión	7.9 (5.3)	3.7 (1.1)
	Cardiopatía isquémica	1.1 (NR)	0
	Enfermedad arterial periférica	0.5 (NR)	1.1 (NR)
	Evento cerebrovascular isquémico	0.5 (NR)	1.1 (NR)
	Otros eventos cardiovasculares ^p	0	0.5 (NR)
Eventos hepatobiliares	Elevación de ALT	37 (0)	13 (0)
	Elevación de bilirrubina	30 (1.6)	3.2 (0)
	Elevación de AST	16 (0)	6.8 (0)
Hiper glucemia	Elevación de glucosa	40 (0.5)	20 (0.5)
Eventos pulmonares y sobrecarga de volumen	Sobrecarga de volumen	2.1 (NR)	4.2 (NR)
	Derrame pleural	NR	NR
	Hipertensión arterial pulmonar	NR	NR
	Neumonitis	NR	NR
Sepsis e infecciones	Nasofaringitis	11 (0)	8.4 (0)
Eventos pancreáticos	Lipasa elevada	30 (3.2)	12 (1.6)
	Pancreatitis	1.6 (NR)	0
Eventos musculoesqueléticos	Dolor musculoesquelético ^c	16 (NR)	25 (NR)
	Artralgia	8.4 (0)	12 (1.1)
	Dolor de extremidades	2.6 (0)	6.3 (0)
Eventos neurológicos	Cefalea	5.3 (0)	5.3 (0)

^aNo se reportaron eventos del metabolismo de lípidos.²

^bArterioesclerosis.²

^cDefinido como cualquiera de los siguientes: dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de extremidades, artralgia, dolor óseo y/o dolor medular.²

Las categorías de EA se basan en recomendaciones de la ELN para el manejo y prevención de los EA del tratamiento en la LMC (Steggmann JL et al. *Leukemia*. 2016;30(8):1648-1671).⁹

NR= no reportado.

Monitoreo óptimo

El monitoreo óptimo es importante, ya sea durante el tratamiento o en TFR^{1-3,10-12}

El monitoreo frecuente de la respuesta molecular es una parte importante del tratamiento de la LMC Ph+ y proporciona un nivel de seguridad para usted y sus pacientes^{10,11}

- Las guías de tratamiento de la ELN recomiendan el monitoreo de los pacientes durante el tratamiento con ITK cada 3 meses hasta que se alcance una RMM y posteriormente cada 3 a 6 meses utilizando una prueba estandarizada de PCR¹²
- El monitoreo estrecho es un requerimiento importante de TFR. Es necesario reiniciar rápidamente el tratamiento si un paciente pierde la RMM o con la pérdida confirmada de la RM4.0¹

Para los pacientes elegibles que suspenden TASIGNA®:

- Los pacientes elegibles con confirmación de expresión de transcritos típicos BCR-ABL, e13a2/b2a2 y/o e14a2/b3a2, pueden ser considerados para la suspensión del tratamiento. Se debe llevar a cabo el monitoreo frecuente de los niveles de los transcritos BCR-ABL en los pacientes elegibles para la suspensión del tratamiento por medio de una prueba cuantitativa diagnóstica validada para medir los niveles de respuesta molecular con una sensibilidad de al menos RM4.5. Se deben evaluar los niveles de transcritos BCR-ABL antes y durante la suspensión del tratamiento¹
- Monitorear a los pacientes elegibles cada 3 meses durante 1 año, antes de suspender el tratamiento¹
- Informar a los pacientes en TFR sobre la importancia del monitoreo estrecho. Es necesario reiniciar rápidamente la terapia si un paciente pierde la RMM o en la pérdida confirmada de la RM4.0¹
 - Al perder la RM4.0 durante la fase TFR, se monitorearon los niveles de transcritos BCR-ABL cada 2 semanas hasta que los niveles de BCR-ABL regresaron a un rango entre la RM4.0 y la RM4.5 o hasta que los niveles de BCR-ABL se mantuvieron por debajo de la RMM por 4 mediciones consecutivas¹⁻³
- En ENESTfreedom y ENESTop, casi todos los pacientes que reiniciaron rápidamente el tratamiento con TASIGNA® después de perder la RMM o de la pérdida confirmada de RM4.0 pudieron alcanzar nuevamente la respuesta molecular¹⁻³

¿Con qué frecuencia se debe realizar el monitoreo molecular en un paciente, después de alcanzar TFR?

Monitoreo molecular en ENESTfreedom^{1,2} y en ENESTop^{1,3}

Año 1 (primeras 48 semanas)	Mensualmente
Año 2 (segundas 48 semanas)	Cada 6 semanas
Año 3 y posteriores (después de 96 semanas)	Cada 3 meses

Por favor, consulte la información para prescribir Tasigna®, escaneando el código QR que se incluye en contratapa.

Glosario y referencias

BCR-ABL IS: BCR-ABL en la escala internacional

EA: evento adverso

ELN: European LeukemiaNet

FA/CB: fase acelerada/ crisis blástica

FC: fase crónica

IS: escala internacional

ITK: inhibidor de tirosina quinasa

LMC: leucemia mieloide crónica

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

Ph+: cromosoma Philadelphia positivo

RM4.0: respuesta molecular 4.0 definida como un nivel de BCR-ABL/ABL $\leq 0.01\%$ (reducción logarítmica de 4.0 de los transcriptos a partir de una basal estandarizada) en sangre periférica en la IS, medidos por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real

RM4.5: respuesta molecular 4.0 definida como un nivel de BCR-ABL/ABL $\leq 0.0032\%$ (reducción logarítmica de 4.5 de los transcriptos a partir de una basal estandarizada) en sangre periférica en la IS, medidos por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real

RMM: respuesta molecular mayor

RMP: respuesta molecular profunda

RQ-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

TFR: remisión libre de tratamiento

Referencias: **1.** Último prospecto aprobado por ANMAT. **2.** Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia* [published online March 17, 2017]. 2017;1-7. doi:10.1038/leu.2017.63. **3.** Hughes TP, Boquimpani C, Kim D-W, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with second-line nilotinib: first results from the ENESTop study. Poster presented at: 52nd ASCO Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago, Illinois. Poster 7054. **4.** Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17-23. **5.** Cortes JE, Hochhaus A. How does one decide which tyrosine kinase inhibitor to use for the initial treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia? [letter]. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):567-568. **6.** Rea D, Rosti G, Cross NCP, et al. 3094 ENESTpath: a phase 3 study to assess the effect of nilotinib treatment duration on treatment-free remission (TFR) in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) previously treated with imatinib: 24-month analysis of the first 300 patients in the induction/consolidation phase. Presented at: American Society of Hematology annual meeting; December 4, 2016; San Diego, CA. Abstract 3094. **7.** Ritchie EK, Catchatourian R, Klisovic RB, et al. Rapid achievement of MR4.5 after switching from imatinib (IM) to nilotinib (NIL) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): preliminary results from ENESTgoal. *Blood*. 2015;126:4050. **8.** Data on file. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2017. **9.** Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1648-1671. **10.** Goldberg SL, Chen L, Guerin A, et al. Association between molecular monitoring and long-term outcomes in chronic myelogenous leukemia patients treated with first line imatinib. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(9):1075-1082. **11.** Guerin A, Chen L, Dea K, Wu EQ, Goldberg SL. Economic benefits of adequate molecular monitoring in patients with chronic myelogenous leukemia. *J Med Econ*. 2014;17:89-98. **12.** Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-884. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en>. Updated September 2016. Accessed May 10, 2017.

CAMBIE SU PERSPECTIVA:

Con la LMC las metas están evolucionando

El momento es correcto para llevar a más pacientes a la RM4.5 más rápido vs imatinib¹

Para lograr respuestas profundas, sostenidas, brindando a los pacientes elegibles la oportunidad de TFR¹⁻³

El momento es ahora para elegir la eficacia de TASIGNA^{®1}

Para pensar en TASIGNA[®] en primera y segunda línea¹

En pacientes adultos con LMC Ph+ FC, considere la oportunidad de lograr una RMP y TFR con TASIGNA[®] para los pacientes elegibles¹⁻³

Material para uso exclusivo del profesional.
Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes,
consumidores y/o al público en general.

**Tasigna[®]**
(nilotinib)

NOVARTIS

Novartis Argentina S.A.
Para mayor información consultar el prospecto
del producto o al Dpto. Médico de Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851, C1429DUC Buenos Aires. Tel + 54 (11) 4703-7000.

Para acceder a la información
del producto escanee el código QR
o solicítelo al 0 800 777 1111



OCTUBRE 2020