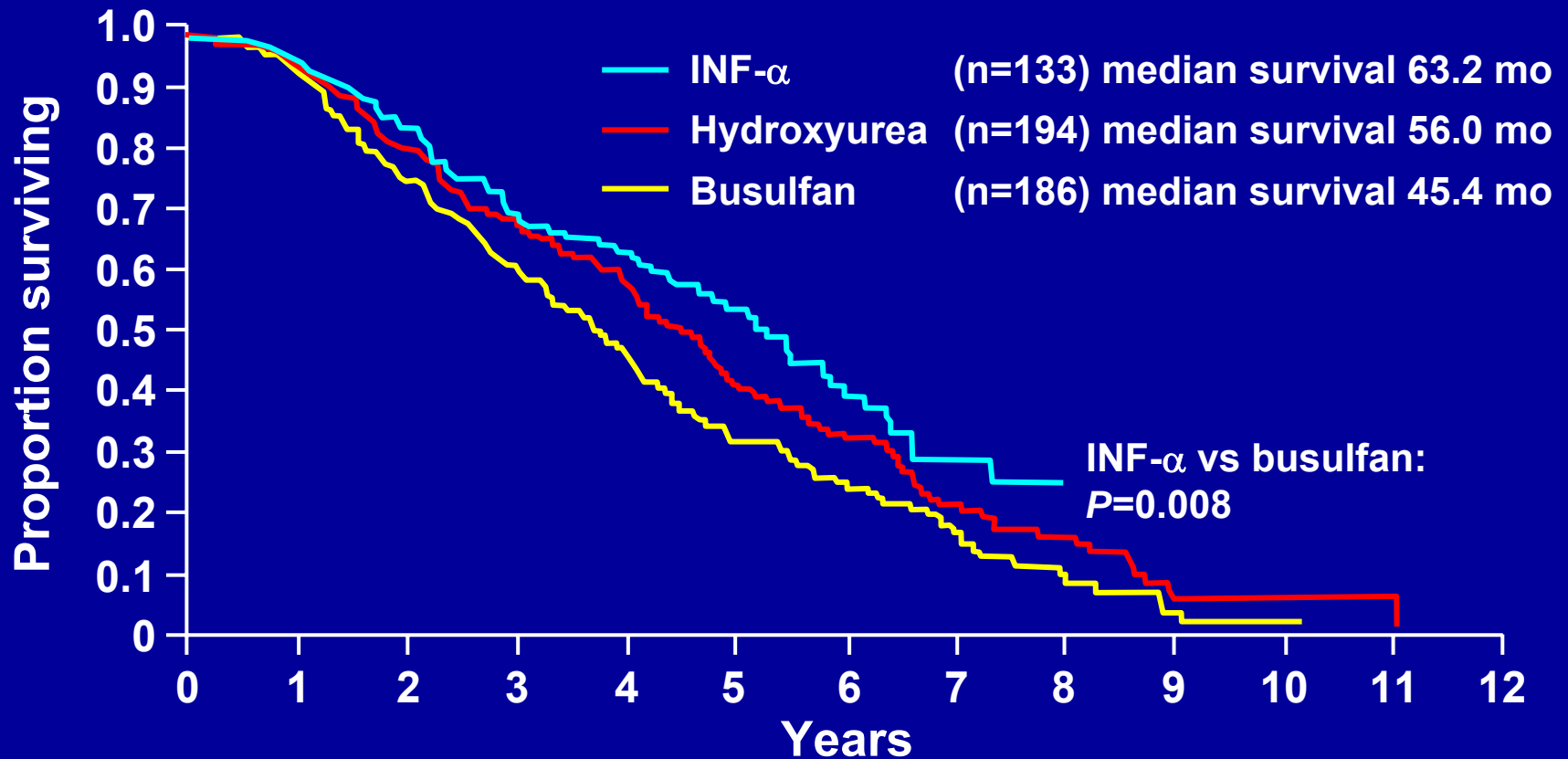


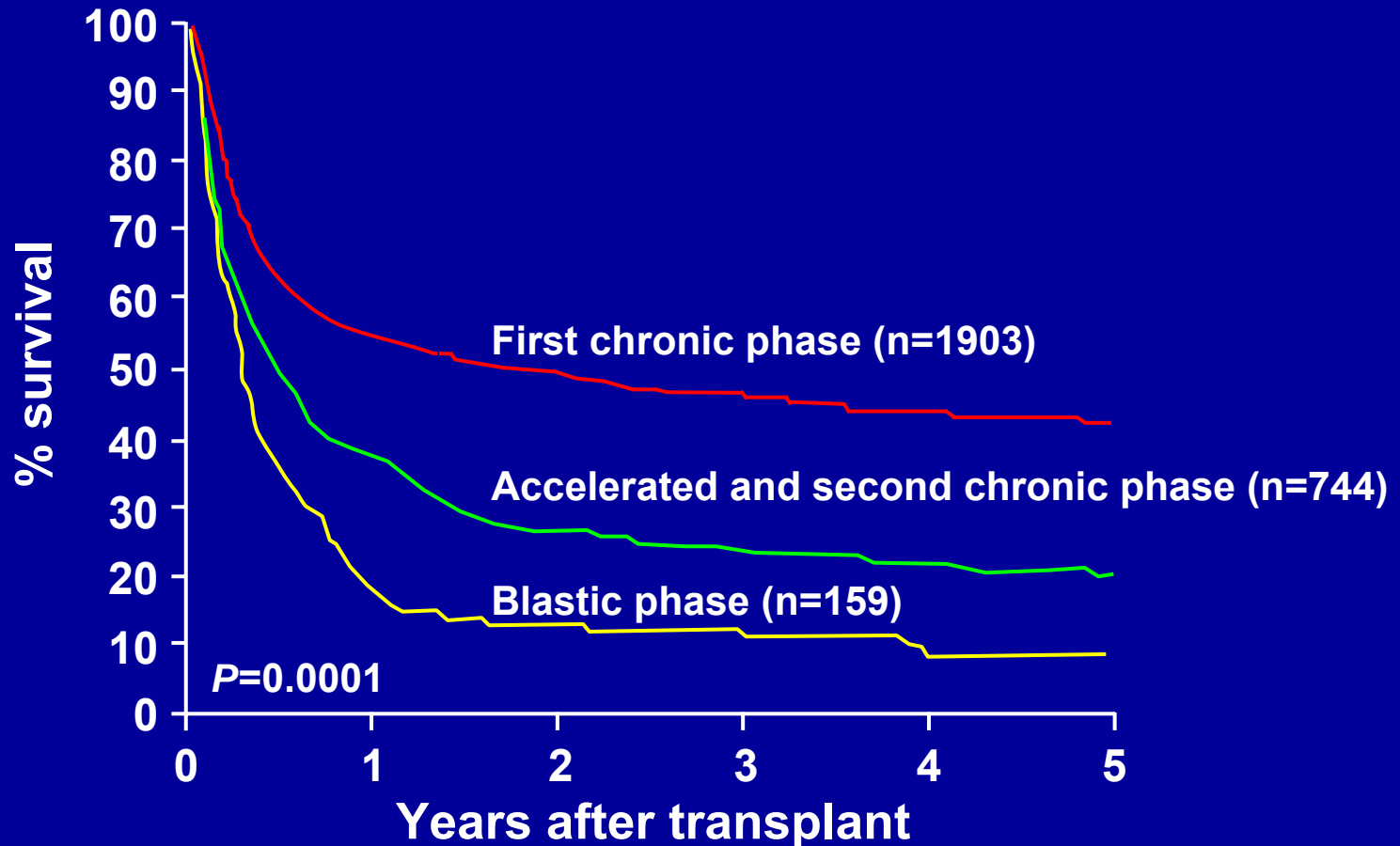
INHIBIDORES DE TIROSIN KINASA DE 2a GENERACION. EXPERIENCIA CLINICA CON NILOTINIB.

Dr Eduardo O. Bullorsky
Hospital Británico de Bs. As.
La Serena, Chile.
Septiembre 2008.

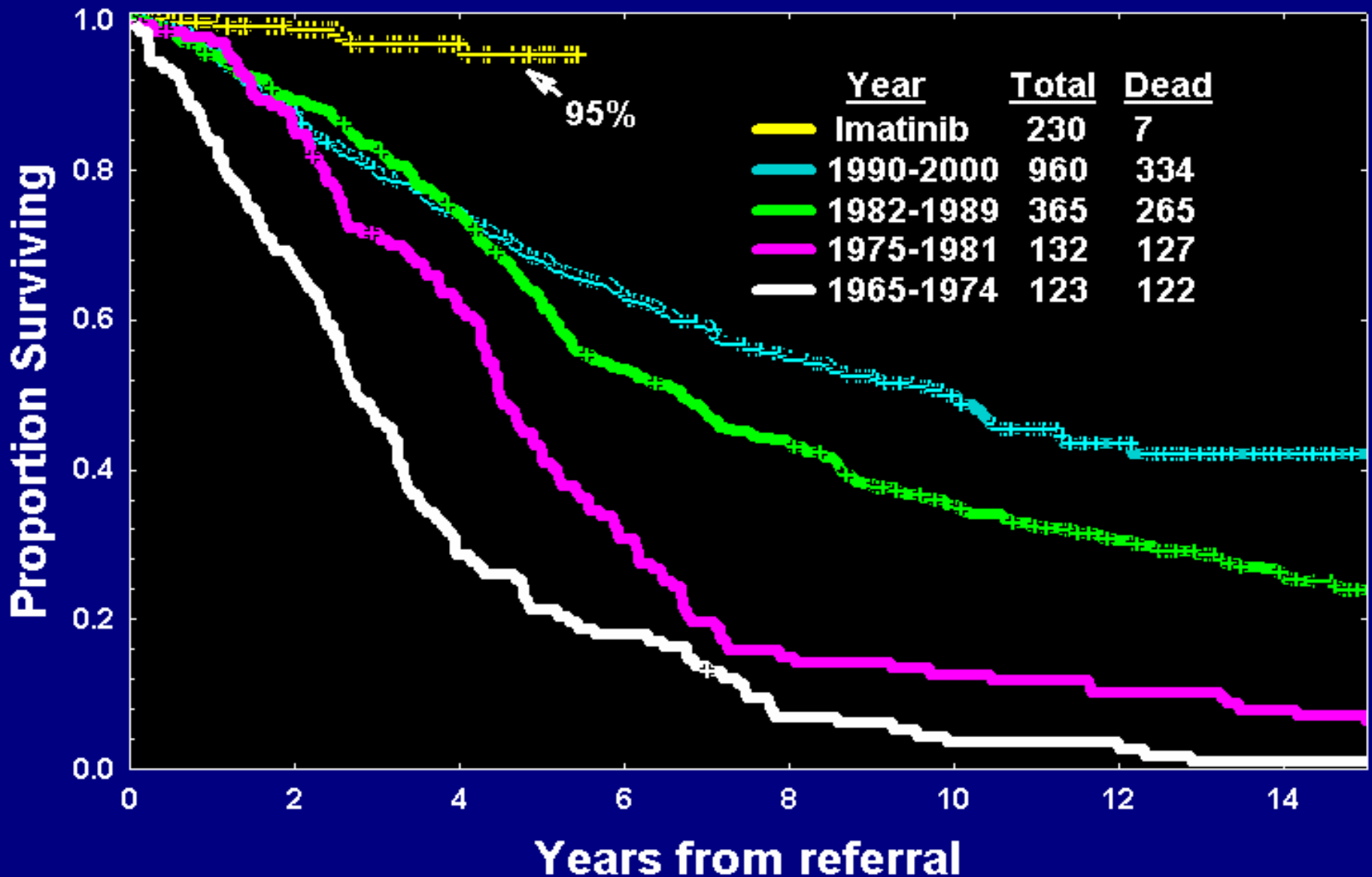
IFN- α Survival Advantage Over Hydroxyurea or Busulfan in Patients With Chronic Phase CML



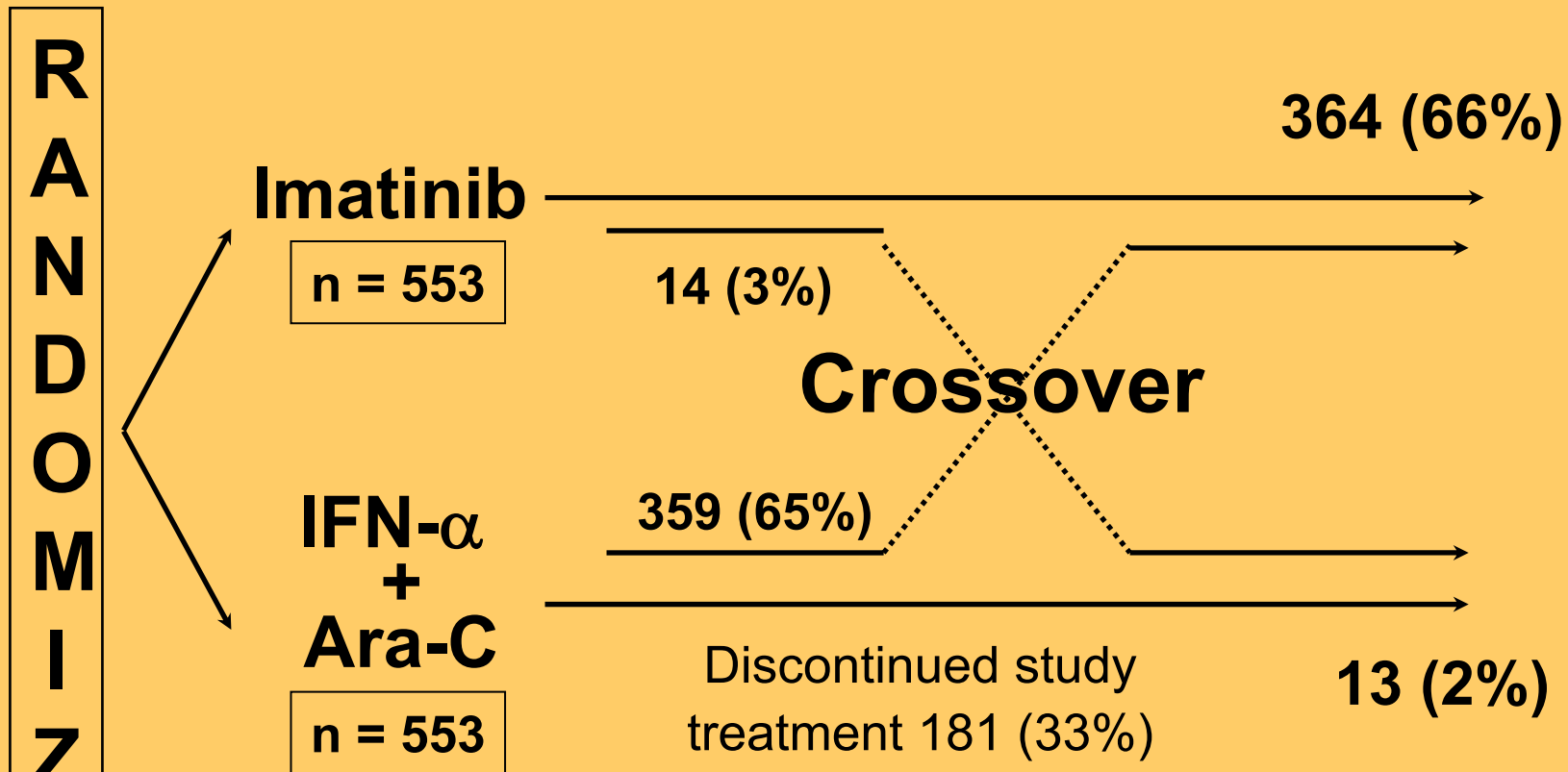
Stage-Related Survival With SCT (1987-2001)



Survival in Early Chronic Phase CML

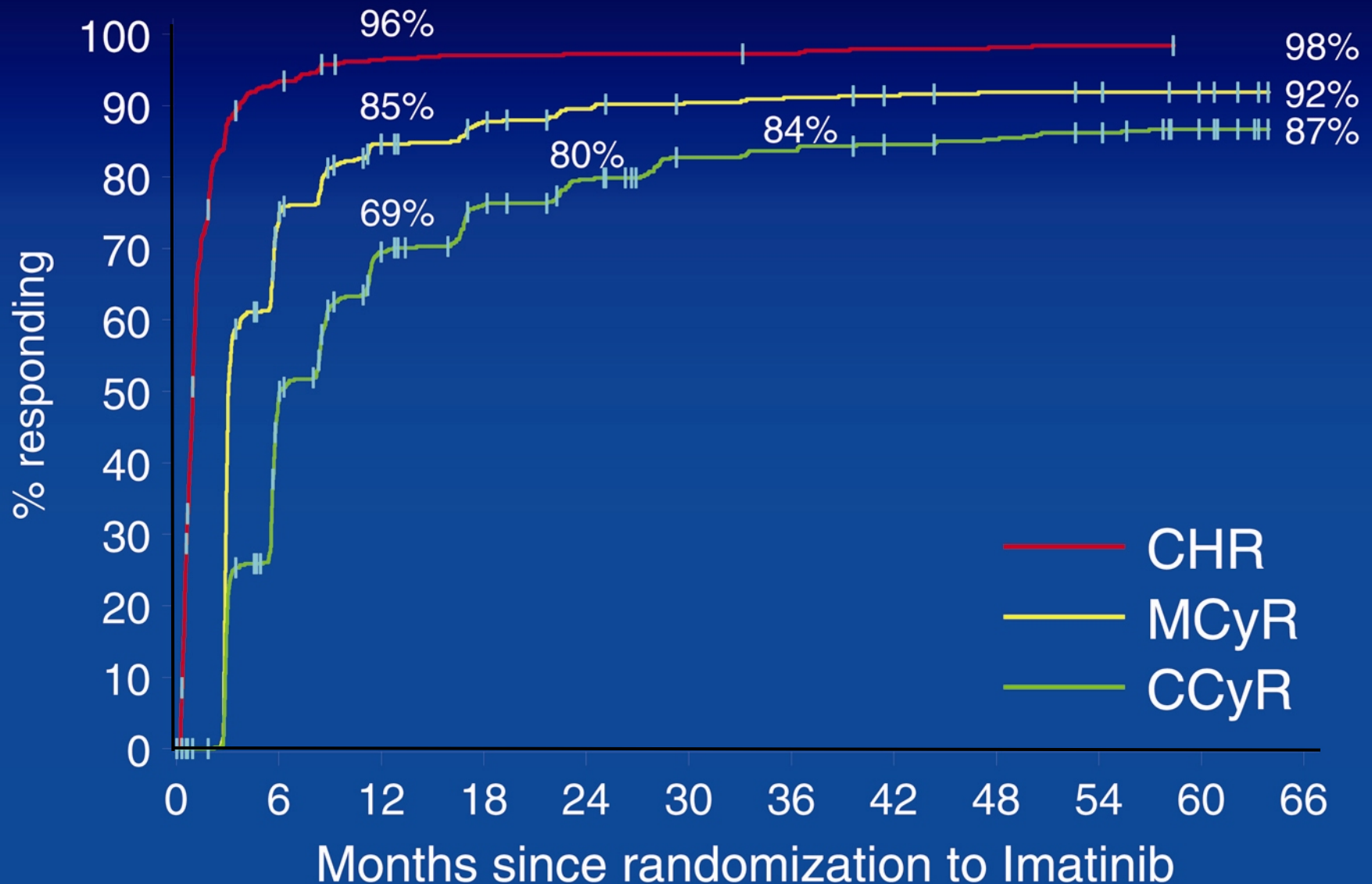


Patient Status at 6 years

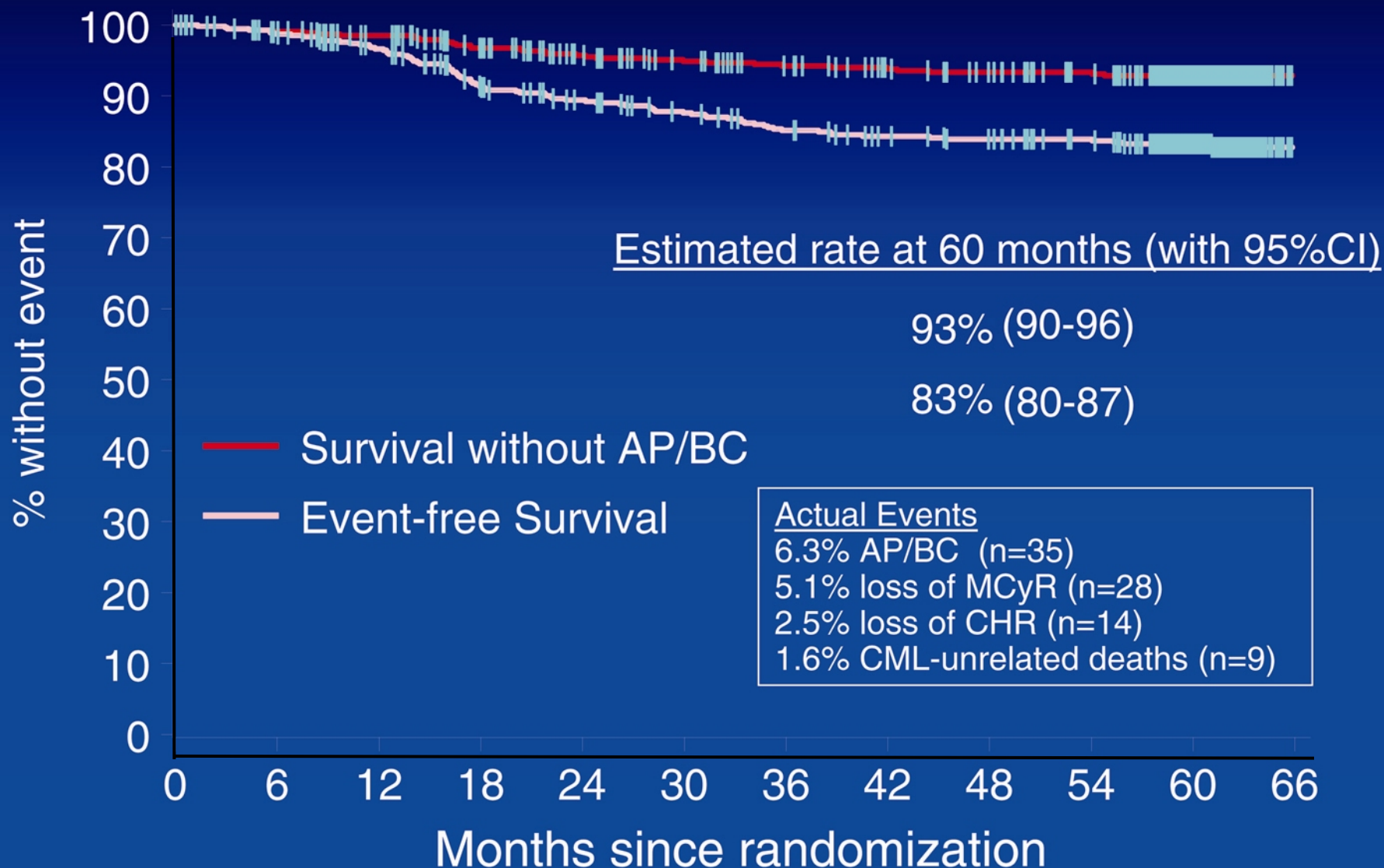


**After patients discontinue study treatment,
only survival and SCT information is collected**

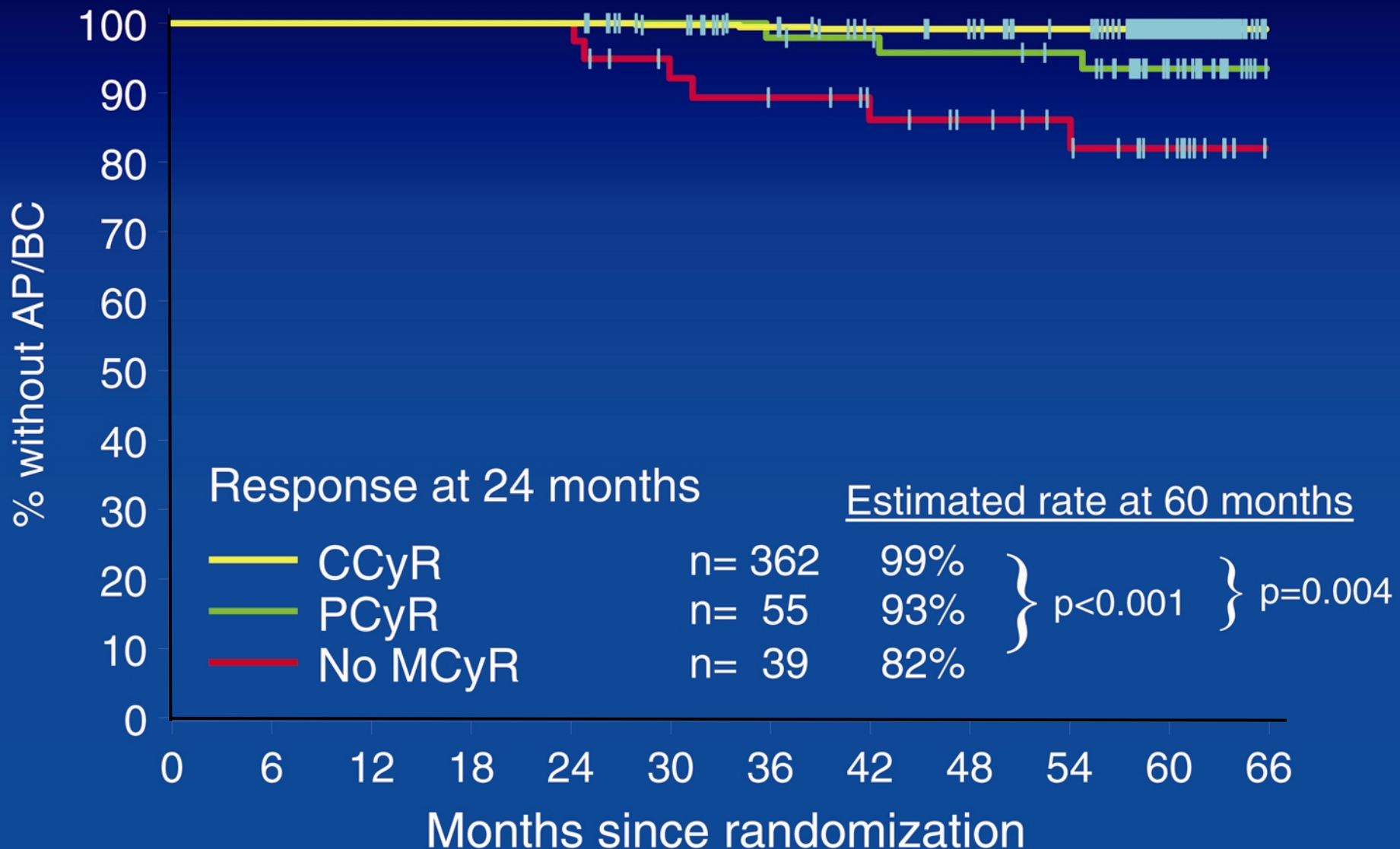
Cumulative Best Response at 12 and 60 months on First-line Imatinib



Event-free Survival and Survival Without AP/BC on First-line Imatinib



Survival Without AP/BC by Level of CyR at 24 months on First-line Imatinib



Time to CCyR and Imatinib Outcomes

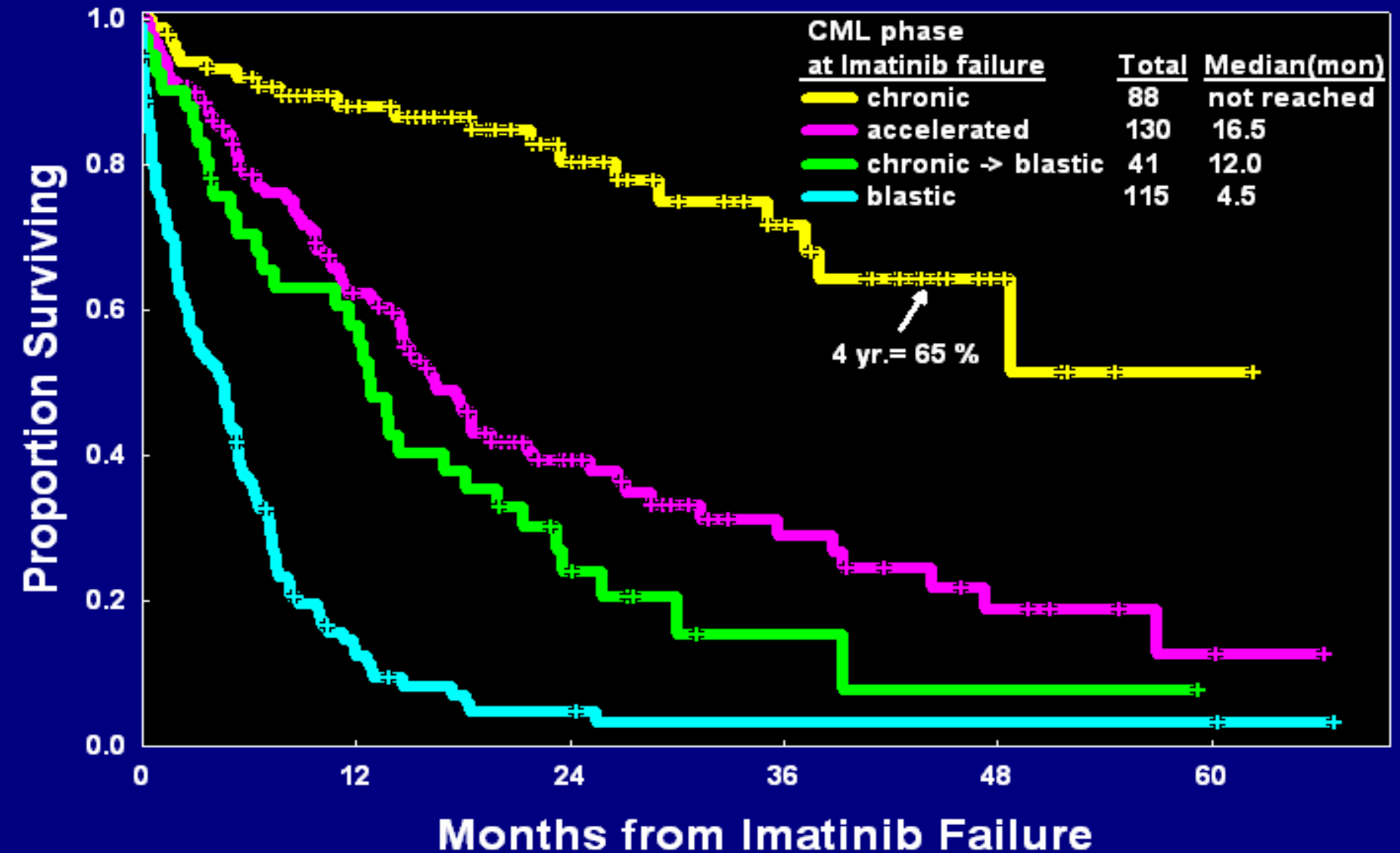
- 78% of patients achieved CCyR within 18 months

Time to CCyR, n (%)	Patients (N = 509)
≤ 6 mos	265 (52)
> 6 to ≤ 12 mos	99 (19)
> 12 to ≤ 18 mos	34 (7)
> 18 mos	49 (10)
No CCyR	62 (12)

ASPECTOS IMPORTANTES APRENDIDOS EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON IMATINIB.

- 1. Como monitorear la respuesta (respuesta hematológica, citogenética, molecular).**
- 2.Cuál es la dosis a administrar: pacientes con dosis adecuada y dosis sub-óptima.**
- 3. Cómo predecir respuesta?**
- 4.Cuál es el tiempo de tratamiento adecuado hasta la respuesta esperada?**
- 5. Identificar que es una “respuesta sub – óptima”.**
- 6. Manejo de los eventos adversos.**
- 7. Cuándo determinar resistencia ? Aspectos clínicos y fisiopatológicos del desarrollo de resistencia.**
- 8. Estudio de mutaciones en pacientes con LMC.**

Survival Post Imatinib Failure by CML Phase



RESISTENCIA A IMATINIB.

O. Ottmann, Praga, Marzo 2008.

De causa extrínseca a la célula leucémica:

- compliance
- alfa 1 acidic glicoproteína
- interacción con otras drogas (Ej: > nivel con claritromicina, eritromicina, itraconazol)
- niveles plasmáticos del imatinib
- bomba de "influjo / eflujo"

Dependientes del bcr / abl:

- mutaciones: es la causa establecida más importante de resistencia
- amplificaciones
- regulación post - translacional

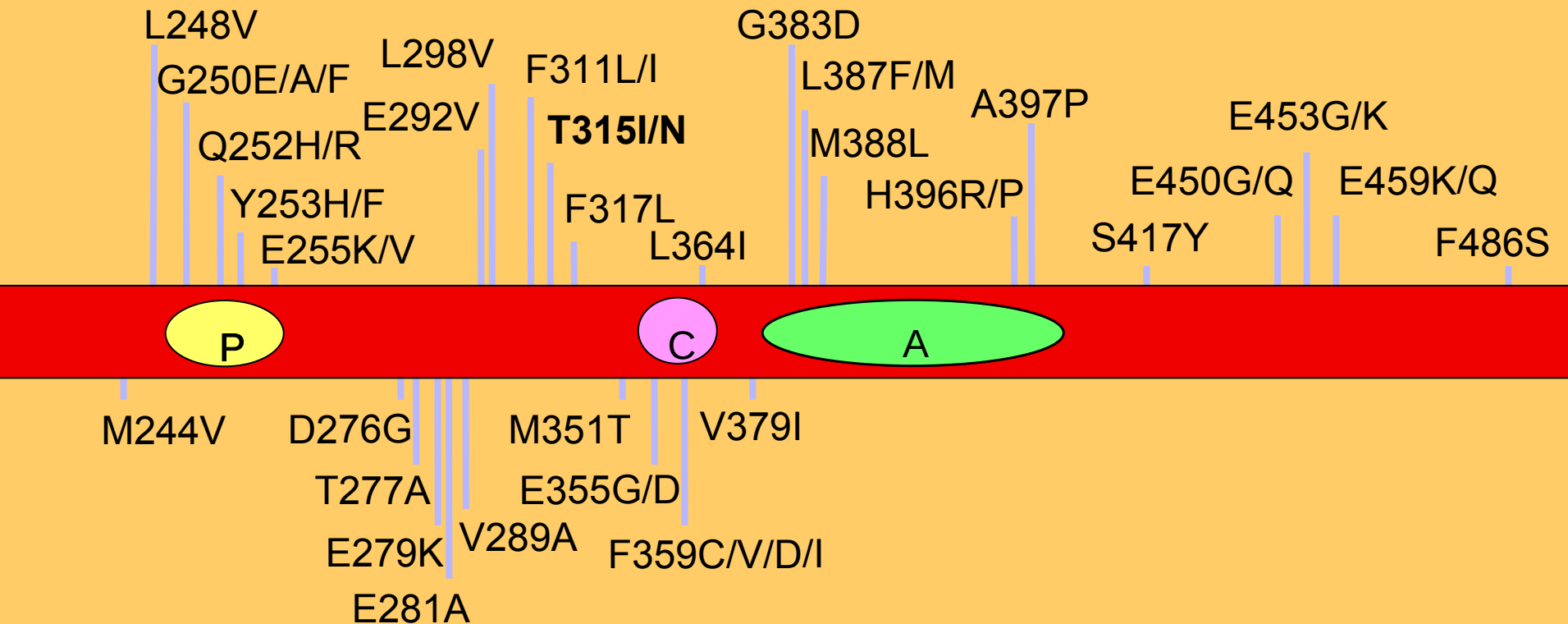
Dependientes de citogenética:

- nuevos cambios citogenéticos
- evolución clonal

Posibles mecanismos de resistencia al Imatinib

- **Mutaciones puntuales/amplificación genética**
- **Líneas celulares Ph+**
 - **Sobre-expresión de Bcr-Abl**
 - **Amplificación genética de Bcr-Abl**
 - **Mutaciones en el sitio de unión del ATP (T 315 I)**
 - **Mutaciones del gen Bcr-Abl en otros sitios (253, 255, 351)**
 - **Evolución citogenética clonal (adquisición nuevas anormalidades cromosómicas)**
 - **Reflujo de la medicación mediado por la glicoproteína P (MDR1)**
- **Modelo in vivo en murinos**
 - **Fijación en plasma de la glicoproteína ácida alfa-1 a imatinib (poca importancia en seres humanos)**

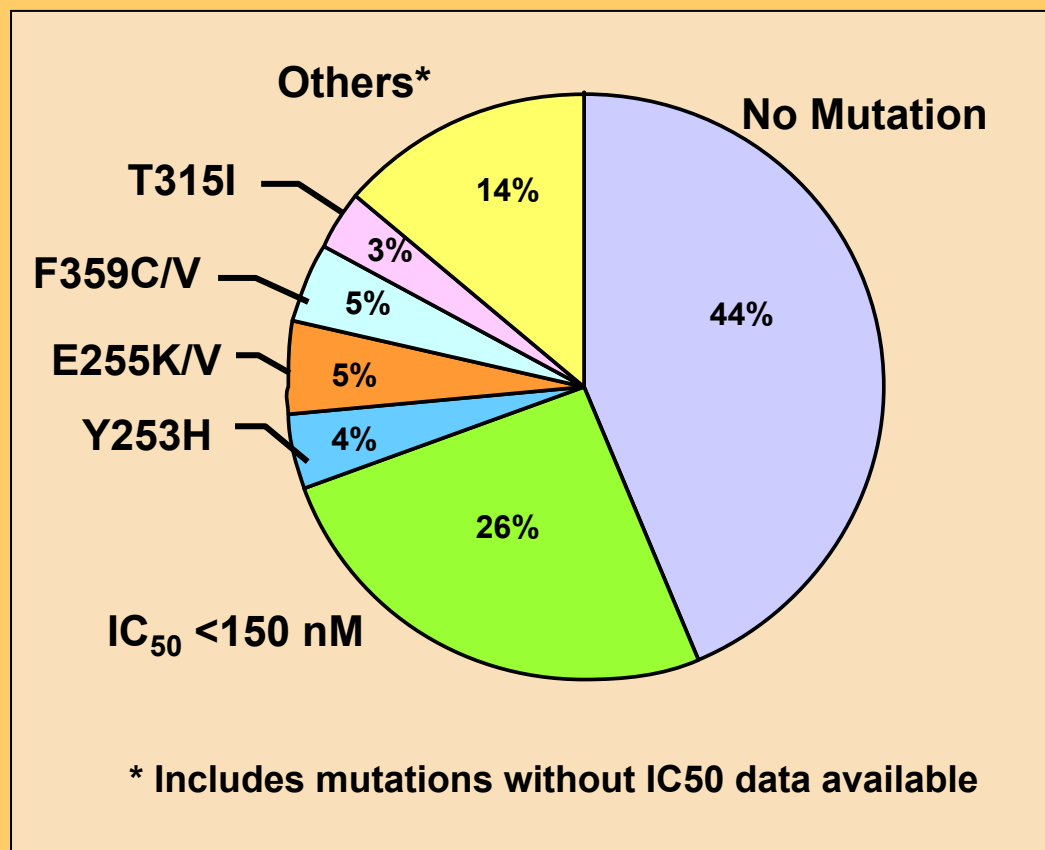
Map of *BCR-ABL* Kinase Domain Mutations Associated with Clinical Resistance to Imatinib



Gorre et al, 2001; von Bubnoff et al, 2002; Branford et al, 2002; Hofmann et al, 2002; Roche-L'Estienne et al, 2002; Shah et al, 2002; Hochhaus et al, 2002; Al-Ali et al, 2004

Mutational Analysis in CML-CP

Baseline Mutations in Imatinib-Resistant Patients



IC₅₀-based grouping¹

IC₅₀ ≤ 150 nM

M244V, L248V, G250E, Q252H,
E275K, D276G, F317L, M351T,
E355A, E355G, L387F, F486S

IC₅₀ > 150 nM

Y253H, E255K/V, F359C/V

IC₅₀: > 10,000 nM

T315I

La inhibición de la enzima TK es variable, y dependiente de múltiples factores.

El Imatinib y su actividad plasmática pueden verse afectados por el gen MDR - 1

(Mahon et al. Blood 2003;101; 2368 - 73)

Las mutaciones pueden estar presentes antes del inicio de la terapia con inhibidores de TK, aún a nivel de la stem - cell.

EVOLUCION CLONAL

- extra Ph1
- +8
- +19
- iso 17q
- 20q-

Se ha descrito evolución clonal en presencia de Ph1 negativo ("de novo").

Tiene un 10% de riesgo de MDS (-Y; trisomía 8; monosomía 7)

CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE IMATINIB.

Imatinib IC50: para determinar la sensibilidad intrínseca de las células LMC al imatinib.

P-CRK I

CRK I

A mayor concentración de P CRK I, menor concentración plasmática de imatinib.

INFLUJO ACTIVO DE IMATINIB A LA CELULA LEUCEMICA.

- El "influjo activo" de imatinib, desde el plasma hacia la célula, depende de la proteína hOCT 1.
- Los IC50 variables de imatinib, dependen de influjos variables inducidos por hOCT 1:
 - con baja actividad de hOCT 1: menor porcentaje de inhibición de bcr/abl.
 - con alta actividad de hOCT 1: mayor porcentaje de inhibición y reducción de bcr/abl.

- BAJA ACTIVIDAD DE OCT 1: es el mayor contribuyente en el caso de respuestas sub-óptimas a imatinib.
- PORQUE PUEDE VARIAR LA ACTIVIDAD DE OCT 1 ?
 - factores intrínsecos de la LMC
 - variación genómica
- El OCT 1 no sería importante en el caso de los inhibidores de tirosin - kinasa de 2a generación.

Criteria for Failure to Imatinib

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

Time (mo)	Response	
	Failure	Suboptimal
3	No HR	No CHR
6	No CHR 100% Ph+	>35% Ph+
12	>35% Ph+	>5% Ph+
18	>5% Ph+	No MMR (<3-log reduction in the BCR-ABL/ABL)
Any	Loss of CHR Loss of CCyR Mutation	Clonal Evolution Loss of MMR Mutation

MANEJO DE LA RESISTENCIA AL IMATINIB.

- La resistencia puede ser primaria (a la presentación) o secundaria (luego de recaída)
 - las mutaciones en el bcr/abl es poco probable que tengan un papel en la resistencia primaria
 - las mutaciones en el dominio de las kinasas probablemente sean la causa principal de la resistencia secundaria
- La persistencia de actividad de bcr/abl en pacientes con resistencia sugiere que el bcr/abl sigue siendo un target terapéutico válido
 - en estos casos es válido escalar la dosis de imatinib
- La resistencia a imatinib en ptes con evolución clonal es a menudo independiente de la actividad residual de bcr/abl.
 - terapias combinadas con imatinib (Ej: Ara-C)
 - nuevas drogas: dasatinib, nilotinib.

The new england journal of medicine

original article

N Engl J Med 2006;354:2531-41.

Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias

Moshe Talpaz, M.D., Neil P. Shah, M.D., Ph.D., Hagop Kantarjian, M.D.,
Nicholas Donato, Ph.D., John Nicoll, B.A.,
Ron Paquette, M.D., Jorge Cortes, M.D., Susan O'Brien, M.D., Claude Nicaise,
M.D., Eric Bleickardt, M.D.,
M. Anne Blackwood-Chirchir, M.D., Vishwanath Iyer, M.S., Tai-Tsang Chen,
M.Phil., Fei Huang, Ph.D.,
Arthur P. Decillis, M.D., and Charles L. Sawyers, M.D.

The new england
journal of medicine
original article

N Engl J Med 2006;354:2542-51.

Nilotinib in Imatinib-Resistant CML
and Philadelphia Chromosome–Positive ALL

Hagop Kantarjian, M.D., Francis Giles, M.D., Lydia Wunderle, M.D.,
Kapil Bhalla, M.D., Susan O'Brien, M.D., Barbara Wassmann, M.D.,
Chiaki Tanaka, M.D., Paul Manley, Ph.D., Patricia Rae, B.Sc.,
William Mietlowski, Ph.D., Kathy Bochinski, M.B.A., Andreas Hochhaus,
M.D., James D. Griffin, M.D., Dieter Hoelzer, M.D., Maher Albitar, M.D.,
Ph.D., Margaret Dugan, M.D., Jorge Cortes, M.D., Leila Alland, M.D.,
and Oliver G. Ottmann, M.D.

Mecanismo de acción de inhibidores de tirosin – kinasa de 2a generación.

- Las mutaciones en la estructura proteica del bcr / abl influyen de manera importante en la capacidad del imatinib de unirse al bcr / abl
- El nilotinib, derivado del imatinib, tiene:
 - 20 - 30 veces mayor potencia que el imatinib, con alta selectividad por el bcr / abl.
 - Su unión está restringida a la conformación inactiva del bcr / abl.
 - No tiene acción sobre la mutación T315I
- El dasatinib y el bosutinib son inhibidores duales (del bcr/abl y de las Src kinasas):
 - 200 veces mayor potencia que imatinib pero con menor selectividad.
 - Pueden unirse a la forma activa e inactiva del bcr / abl.
 - No son activos sobre la mutación T315I.

Jabbour E, et al. Cancer. 2007;109:2171-2181.

Weisberg E, et al. Nature Rev Cancer. 2007;7:345-356.

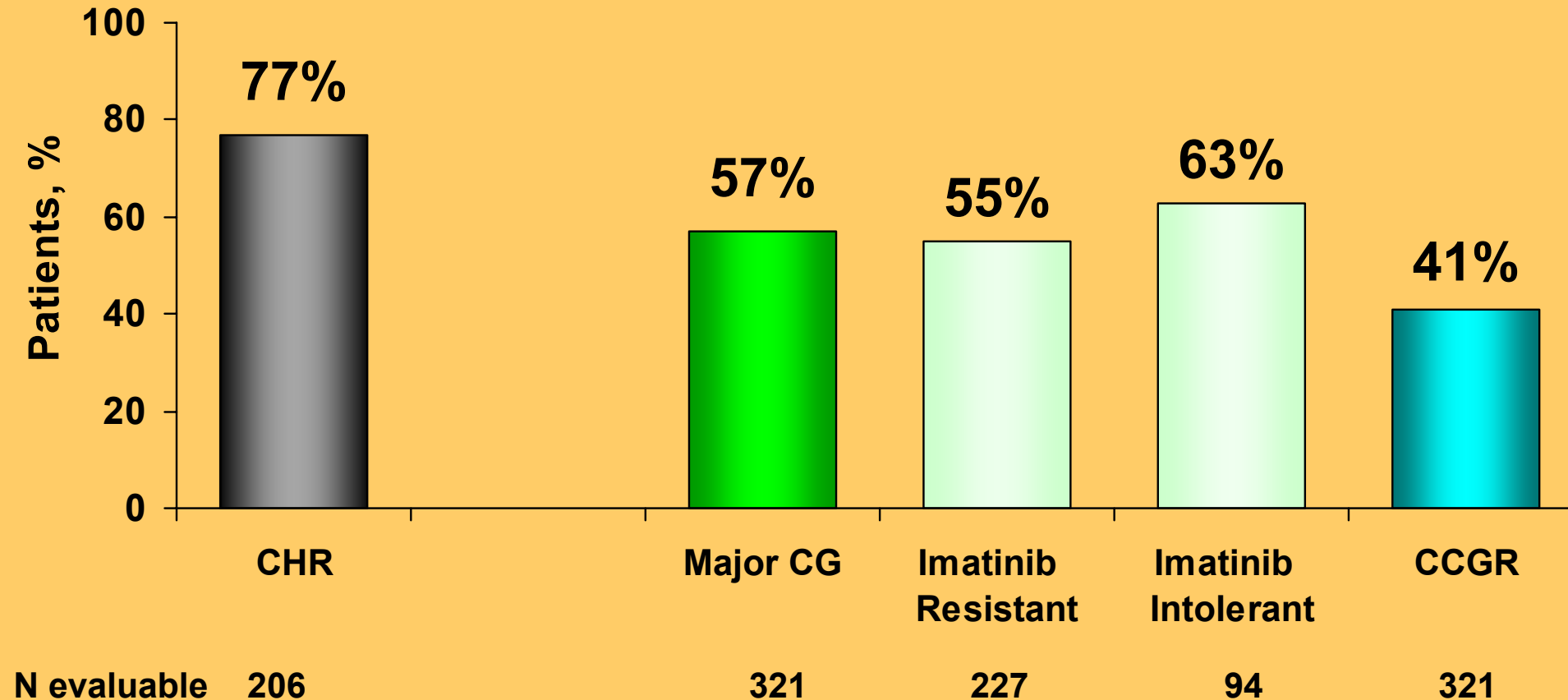
Phase II Studies of Nilotinib After Imatinib Failure

Response	Percentage				
	CP N=321	AP N=129	MyBP N=105	LyBP N=31	Ph+ALL N=39
HR	77	54	22	19	29
CHR	77	26	11	13	26
Cytogenetic					
Major	57	31	38	48	51
Complete	41	19	29	32	34

Nilotinib in CML-CP: Study Group (N=321)

• Median age, yrs	58 (21-85)
• Median CML duration (mos)	58 (5-275)
• Median duration of IM (mos)	33 (0.3-95)
• Prior IM	
Resistance / intolerance, %	71 / 29
IM dose $\geq$ 600 mg/day, n (%)	232 (72)

Nilotinib in CML-CP: Response



• Median time to CHR 1 mo, to MCyR 2.8 mos

Nilotinib in CML-CP - Post IM Failure. Conclusions.

- **Significant activity in CML-CP post IM failure:**
 - **CHR 77%**
 - **major CG response 57%**
 - **complete CG response 41%**
 - **survival at 12 months 95%**
- **Excellent tolerability; minimal occurrence of Grade 3/4 AEs**

Nilotinib for Patients With Chronic-Phase CML: Toxicity

- Grade 3/4 nilotinib-related adverse events associated with fluid retention and bleeding in < 1% of patients
- Low Incidence of important cardiac adverse events with nilotinib
 - Atrial or ventricular arrhythmias: 3.4%
 - Myocardial ischemia: 6.9%
 - Myocardial infarction: 1.9%
 - QTcF prolongation (> 500 milliseconds): 0.9%

Grade 3/4 Hematologic Adverse Events, %	Patients (N = 321)
Anemia	10
Neutropenia	30
Thrombocytopenia	28
Grade 3/4 Biochemical Abnormalities in > 5% of Patients, %	Patients (N = 321)
Hypophosphatemia	14
Lipase elevation	15
Hyperglycemia	13
Bilirubin (total or direct) increase	13

Nilotinib in CML Chronic Phase Post Imatinib Failure

- 320 pts with imatinib resistance (71%) or intolerance (29%)
- Median age 58 yrs; median CML duration 58 mo
- Nilotinib 400mg PO BID $\geq$ 6 mos

• Outcome	Percent
-----------	---------

- CHR	77
-------	----

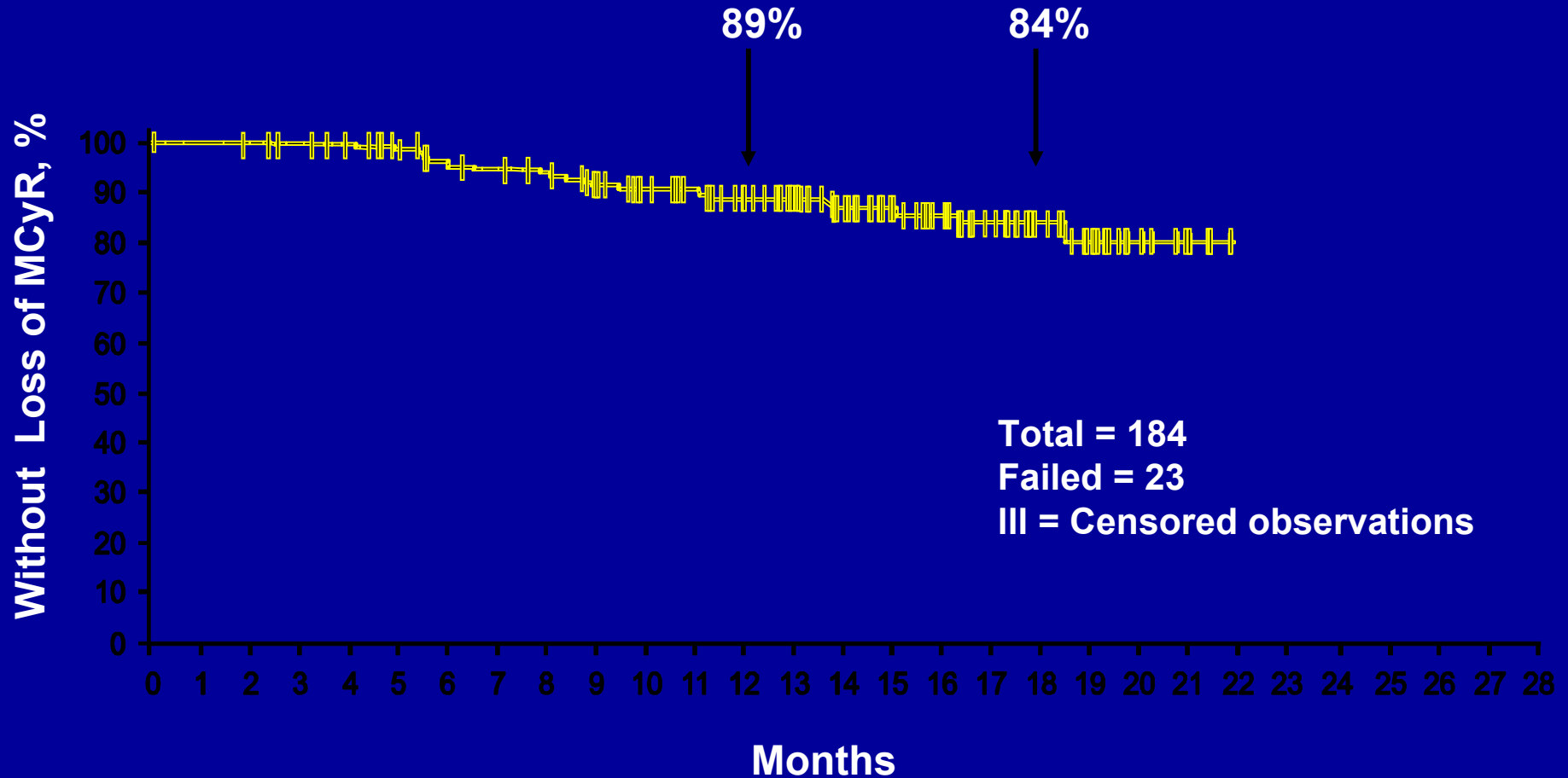
- CG response	76
---------------	----

MCyR / CCyR	57 / 41
-------------	---------

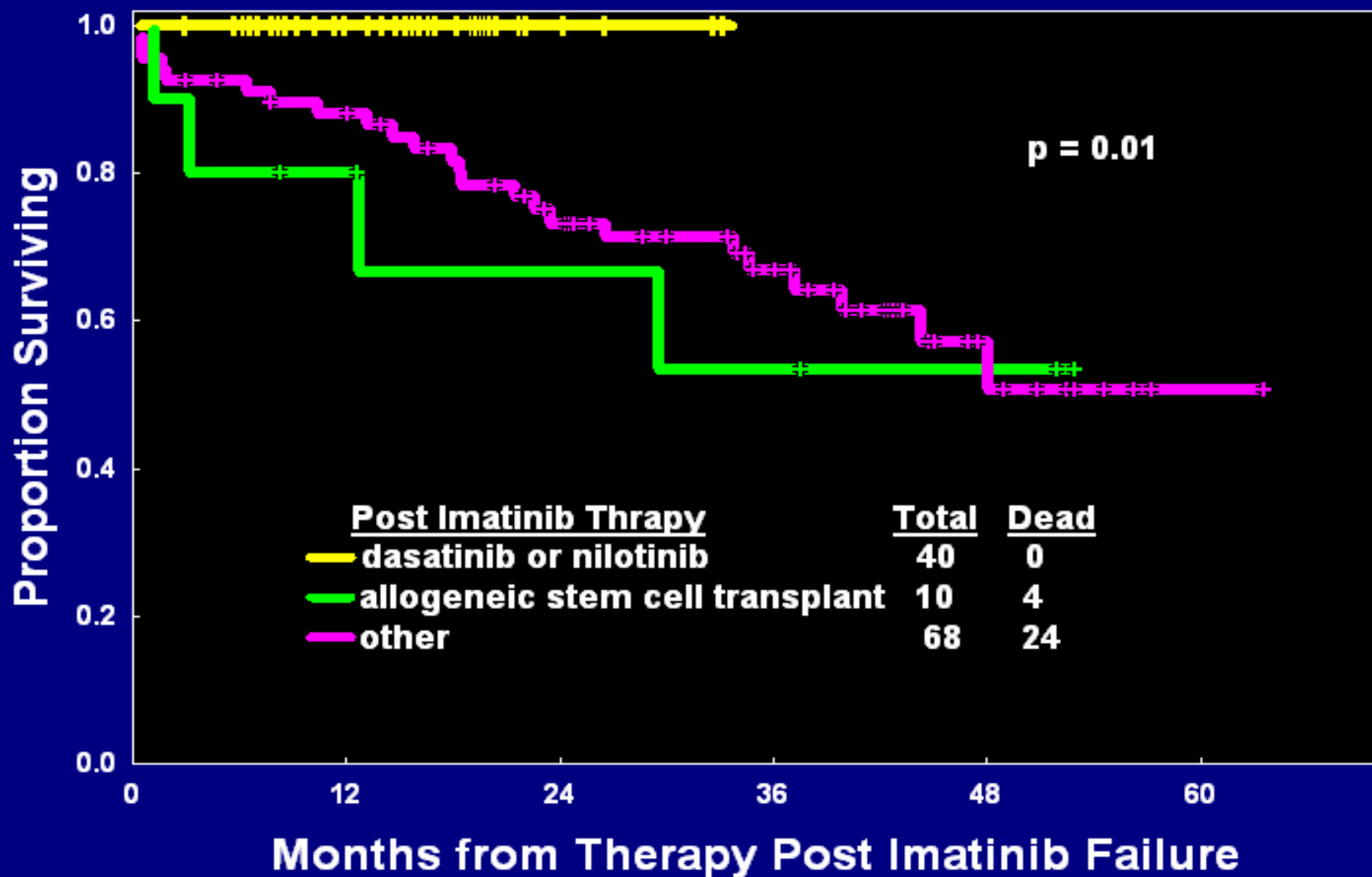
- 18-month OS / PFS	91 / 64
---------------------	---------

- Median dose 790 mg/d
- Grade 3-4 ↓ plts 28%, neuts 30%; lipase elevation 15% (pancreatitis <1%), bilirubin 8%

Nilotinib in CML-CP. Duration of Major CG Response



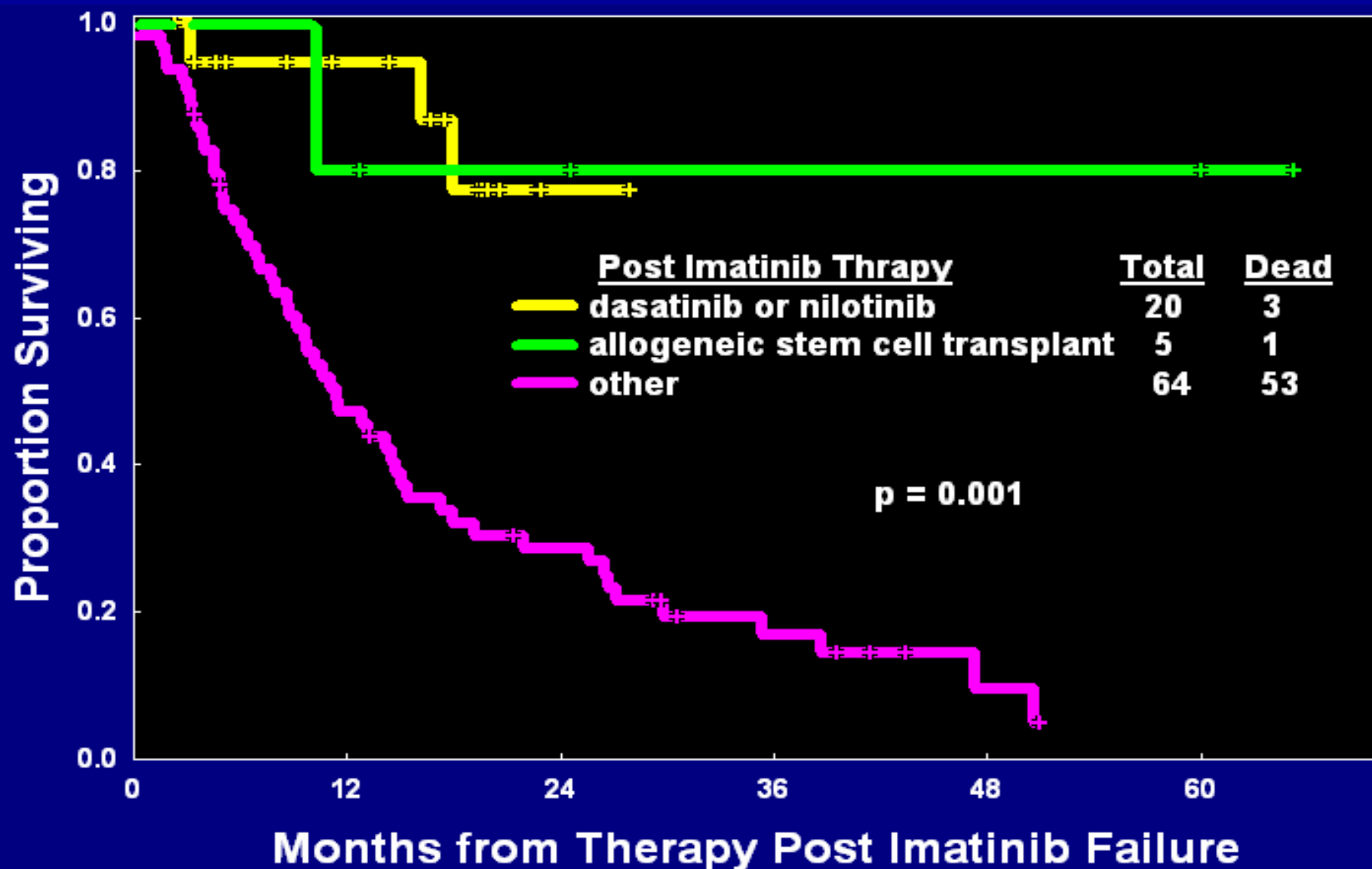
Survival post Imatinib Failure in CP by Treatment



Phase II Studies of Nilotinib After Imatinib Failure

Response	Percentage				
	CP N=321	AP N=129	MyBP N=105	LyBP N=31	Ph+ALL N=39
HR	77	54	22	19	29
CHR	77	26	11	13	26
Cytogenetic					
Major	57	31	38	48	51
Complete	41	19	29	32	34

Survival post Imatinib Failure in AP by Treatment



2nd Generation TKI in Newly Diagnosed CML patients

Dasatinib

- 37 pts with previously untreated CML CP
- Dasatinib 100mg SD or 50mg BID
- Median FU 18 mos

Nilotinib

- 32 pts with CML CP previously untreated
- Nilotinib 400 mg BID
- Median FU 6.5 mos

Second generation TKIs in Newly Diagnosed CML patients.

Parameter	Percent response			
	IM400 N=50	IM800 N=205	Dasatinib N=37	Nilotinib N=32
CCgR				
3 mo	37	62	72	96
6 mo	54	82	94	100
12 mo	65	86	100	100
MMR (12mo)	24	47	25	45

Que nos falta en el tratamiento de la LMC con inhibidores de la TK ?

1. Saber cuando discontinuar el tratamiento con inhibidores de tirosin – kinasa.
2. Disponer de una droga que sea efectiva para el tratamiento, en presencia de la mutación T315I.
3. Disponer de una droga que elimine de manera definitiva a la stem - cell leucémica