

Novinky z kongresu Evropské hematologické asociace

Vybraná sdělení ze sekce myelodysplastického syndromu

MUDr. Libor Červinek, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Klinická studie fáze III: zaslepená, placebem kontrolovaná, s podáním perorálního AZACYTIDINU (CC486) u pacientů s transfuzně dependentní anémií a trombocytopenií při myelodysplastickém syndromu nízkého rizika (LR-MDS)

G. Garcia-Manero, V. Santini, A. Almeida a další

- QUAZAR studie
- stratifikace 1 : 1, perorální azacytidin 300 mg/d versus placebo
- Vstupní parametry: myelodysplastický syndrom (MDS) nízkého rizika
transfuzní dependence + trombocytopenie
- Primární endpoint: transfuzní independence více než 56 dnů
- Zařazeno bylo 216 pacientů.
- Primárního cíle bylo dosaženo u 31 % pacientů ve větvi s azacytidinem versus u 11 % nemocných s placebem.
- Nebyl rozdíl v celkovém přežití (OS).
- Vyšší toxicita se vyskytovala ve větvi pacientů s azacytidinem.

APR-246 v kombinaci s AZACYTIDINEM u pacientů s prokázanou mutací TP53 u myelodysplastického syndromu a akutní myeloidní leukemie, klinická studie fáze II iniciovaná skupinou francouzských center GROUPE FRANCOPHONE DES MYÉLODYSPLASIES (GFM)

T. Cluzeau, M. Sebert, R. Rahmé a další

- Pacienti s mutací TP53 u MDS a akutní myeloidní leukemie (AML) mají velmi špatnou prognózu.
- Léčba azacytidinem vede k maximálně 40% léčebné odpovědi s krátkodobým trváním, medián OS léčených pacientů je osm měsíců.
- APR-246 vede k p53-proteinové rekonfirmaci a reaktivaci proapoptotických drah.
- Zařazeno bylo 52 pacientů s MDS a AML a mutací TP53.
- Primární cíl: léčebná odpověď
- Byl podáván APR-246 4500 mg IV/d (šestihodinová infuze, dny 1–4), následně azacytidin 75 mg/m²/d (dny 4–10) ve 28denních cyklech.
- 64 % pacientů dosáhlo kompletní remise.
- Časté byly neurologické nežádoucí příhody.

Klinická studie fáze II. Léčba PEVONEDISTAT + AZACYTIDIN versus AZACYTIDIN u pacientů s vysoce rizikovým myelodysplastickým syndromem / chronickou myelomonocytární leukemií či u pacientů s akutní myeloidní leukemií a nízkým počtem blastů

L. Ades, J. Watts, A. Radinoff a další

- Pevonedistat je malá molekula, inhibitor NEDD8-aktivačního enzymu, jež zasahuje proteozomální degradaci určitých proteinů u pacientů s AML.
- V této klinické studii fáze 2 byla studována bezpečnost a účinnost kombinace pevonedistatu s azacytidinem u pacientů s vysoce rizikovým MDS či s chronickou myelomonocytární leukemií.
- Kombinace pevonedistatu s azacytidinem dosáhla ve srovnání s monoterapií azacytidinem lepšího OS a vyššího počtu kompletních léčebných odpovědí.
- Léčebné odpovědi byly zaznamenány ve všech léčebných skupinách stratifikovaných dle rizika.

Podávání IMETELSTATU navozuje transfuzní nezávislost u pacientů s těžkou transfuzní závislostí u myelodysplastického syndromu nízkého rizika bez delece 5q, kteří jsou refrakterní na podávání erytropoezu stimulujících faktorů (ESA)

U. Platzbecker, P. Fenaux, D. P. Steensma

- Pacienti s MDS nízkého rizika, již jsou transfuzně dependentní a jsou refrakterní k léčbě erytropoezu stimulujícími faktory, mají velmi omezené léčebné možnosti. Imetelstat je inhibitor telomerázy, jenž působí na buňky s krátkými telomerami a aktivní telomerázou.
- Do studie bylo zařazeno 38 pacientů léčených imetelstatem v dávce 7,5 mg/kg i. v. každé 4 týdny.
- Primárním cílem bylo dosažení transfuzní nezávislosti.
- Pacienti léčení imetelstatem dosáhli osmitýdenní transfuzní nezávislosti v 42 % případů s délkou trvání odpovědi 20 měsíců. U 68 % pacientů bylo dosaženo signifikantního zlepšení léčebné odpovědi v červených krvinkách.

Klinická studie fáze I, použití ANTI-TIM-3 protilátky MBG453 v kombinaci s hypomethylačními preparáty u pacientů s myelodysplastickým syndromem vysokého rizika a u akutní myeloidní leukemie

U. Borate, J. Esteve, K. Porkka a další

- MBG453 je vysoce afinitní humanizovaná anti-TIM-3 IgG4 protilátka. TIM-3 je imunitní checkpoint nacházející se na imunitních buňkách a na leukemických buňkách a blastech, ne na normálních buňkách krvetvorby.
- 69 pacientů s vysoce rizikovým MDS (n = 19) nebo AML (n = 50) bylo léčeno kombinací MBG453 + decitabin a 29 pacientů bylo léčeno kombinací MBG453 + azacytidin.
- **MBG453 + decitabin:** celkové léčebné odpovědi bylo dosaženo u 58 % pacientů (11/19) s MDS a u 41 % nemocných (7/17) s AML.
- **MBG453 + azacytidin:** celková léčebná odpověď byla 70 % (7/10) u pacientů s MDS a 27 % (3/11) u nemocných s AML (1 CR, 2 PR).
- Výsledky studií jsou nadějně.

Klinická studie fáze 1B zkoumající bezpečnost a účinnost podávání VENETOKLAXU v kombinaci s AZACYTIDINEM v léčbě pacientů s relabovaným či refrakterním myelodysplastickým syndromem

A. M. Zeidan, D. A. Pollyea, J. S. Garcia a další

- Pacienti s relabovaným či refrakterním MDS při MDS vysokého rizika mají medián OS pouze 4–6 měsíců. Při progresi MDS byla zjištěna nadměrná exprese antiapoptického proteinu Bcl2.
- Venetoklax je selektivní orální Bcl2-inhibitor, jenž je indikován pro léčbu starých pacientů s nově diagnostikovanou AML.
- Tato studie se zaměřila na relabované či refrakterní pacienty s MDS.
- Kombinace venetoklax + azacytidin byla dobře snášena.
- Ve studii bylo dosaženo 40 % kompletních remisí a 65 % pacientů dosáhlo 12měsíčního OS.

Prognostický význam cytogenetického skóre u pacientů s myelodysplastickým syndromem vysokého rizika léčených AZACYTIDINEM a VENETOKLAXEM, klinické studie fáze 1

J. S. Garcia, A. H. Wei, U. Borate a další

- Venetoklax je selektivní orální Bcl2-inhibitor, jenž působí synergicky s hypomethylačními preparáty.
- Studie se zaměřovala na prognostické cytogenetické skóre IPSS-R.
- Zařazeno bylo 57 pacientů. Dle IPSSR mělo 9 z nich (16 %) střední riziko, 15 pacientů (24 %) vysoké a 33 nemocných (60 %) velmi vysoké riziko.
- Velmi dobrou cytogenetiku měli 2 pacienti (4 %), dobrou 18 zúčastněných (32 %), střední 9 pacientů (15 %), špatnou 13 nemocných (23 %) a velmi špatnou 15 pacientů (26 %). Deset genů bylo mutováno u > 10 % pacientů včetně TP53, RUNX1, TET2, ASXL1, SRSF2, STAG2, a IDH1/2.
- Předběžné výsledky naznačují účinnost kombinace studovaných preparátů ve všech rizikových skupinách dle IPSSR i dle CTG skóre.