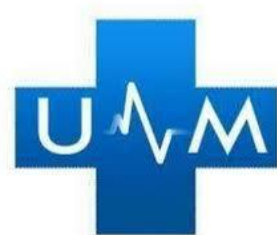


EHA25 VIRTUAL

NOVINKY Z EHA © 2020 – SEKCIA AML

Juraj Sokol



VYHLÁSENIE O KONFLIKTE ZÁUJMOV AUTORA

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	TEVA, TAKEDA, SWIXX, WE MAKE MEDIA
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

EURÓPSKA HEMATOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ

EHA© 2020

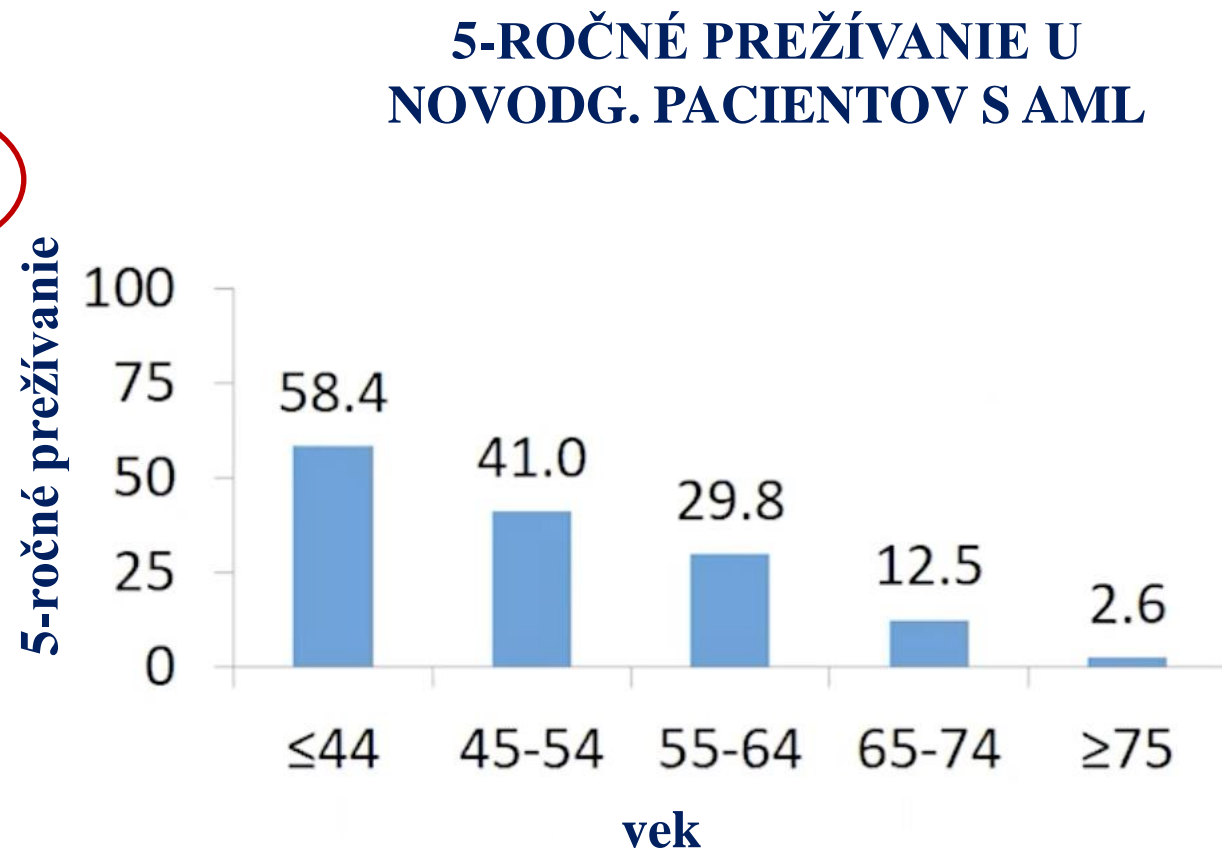
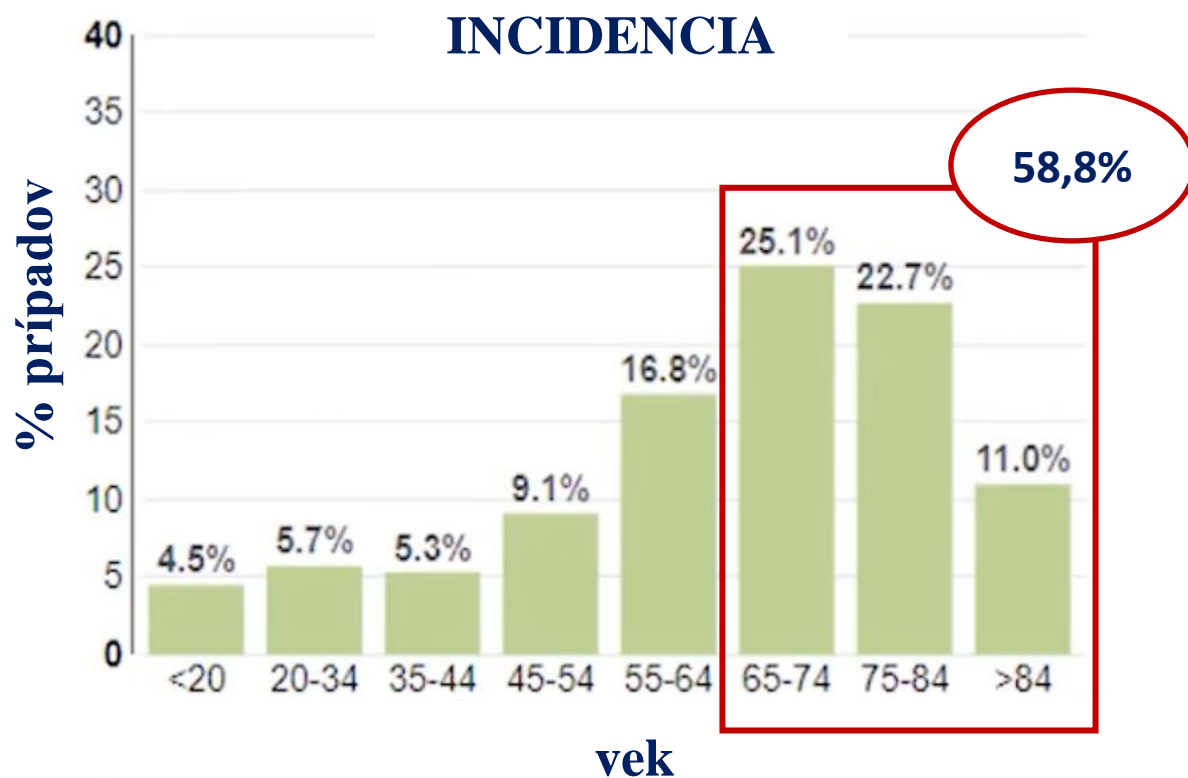
- konferencia sa konala vo virtuálnom prostredí **od 11.- 21.6.2020** (*tematické dni 15.-21.6.2020*)
- registrovať sa na kongres dá do 1.10.2020
- **prístup na portal konferencie je limitovaný do 15.10.2020**

AKÚTNA MYELOBLASTOVÁ LEUKÉMIA

- celkovo 78 prednášok a 237 e-posterov
- **5 sekcií venované len AML** (epidemiológia/genetika; randomizované štúdie; terapia; génová regulácia; metabolizmus/signálna regulácia)
- **4 pozvané prednášky**

**ZMENA LIEČBY NOVODIAGNOSTIKOVANÝCH STARŠÍ
PACIENTOV S AML**

AKÚTNA MYELOBLASTOVÁ LEUKÉMIA – RÝCHLE FAKTY



**MEDIÁN VEKU V ČASE DIAGNÓZY JE 68 ROKOV
5-ROČNÉ PREŽÍVANIE JE 28,3%**

TERAPIA AML (1)

zhodnotiť spôsobilosť pre
intenzívnu chemoterapiu

zvážiť vek, performance status, komorbidity, cytogenetiku/molekulárnu genetiku,
želanie pacienta



mladí, fit pacienti

starší, menej fit pacienti

cieľ liečby

indukcia remisie,
snaha o vyliečenie pacienta

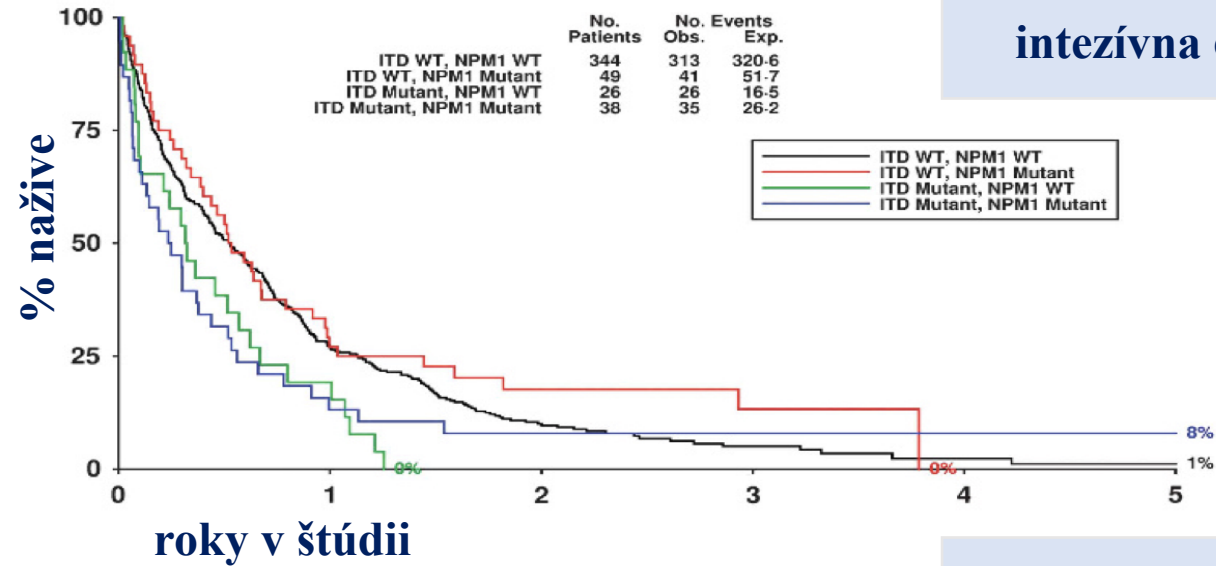
kontrolovať ochorenie,
predĺžiť prežívanie a zlepšiť
kvalitu života

TERAPIA AML (2)

intezívna cht.

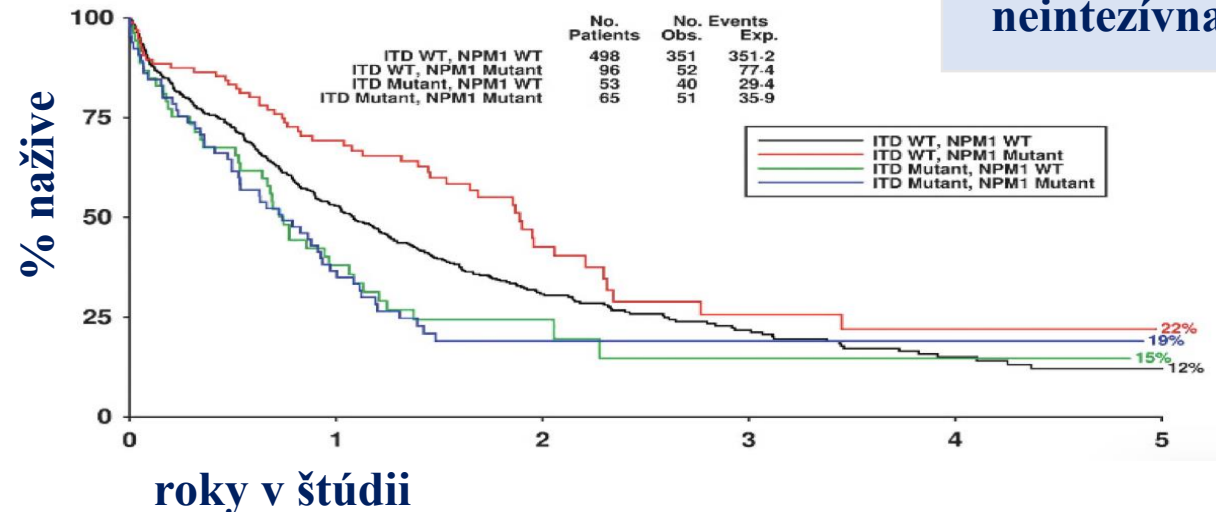
NCRI AML 16 štúdia
n=2782 starších pacientov

n=1880 starších pacientov
CR/CRi ~ 70%
60-dňová mortalita 15%
5-ročné OS 12%



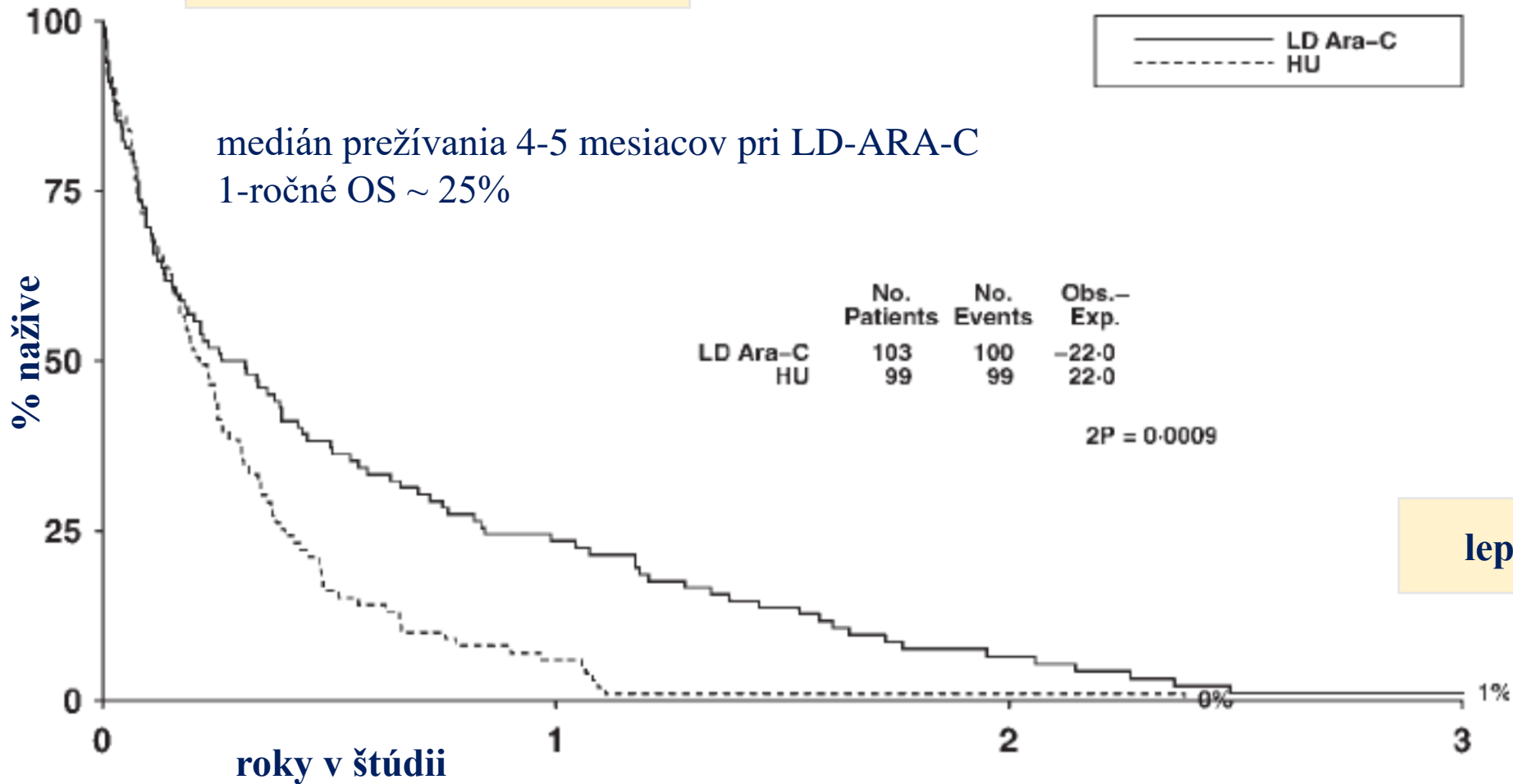
neintezívna cht.

n=902 starších pacientov
CR/CRi ~ 28%
60-dňová mortalita 26%
5-ročné OS 10%



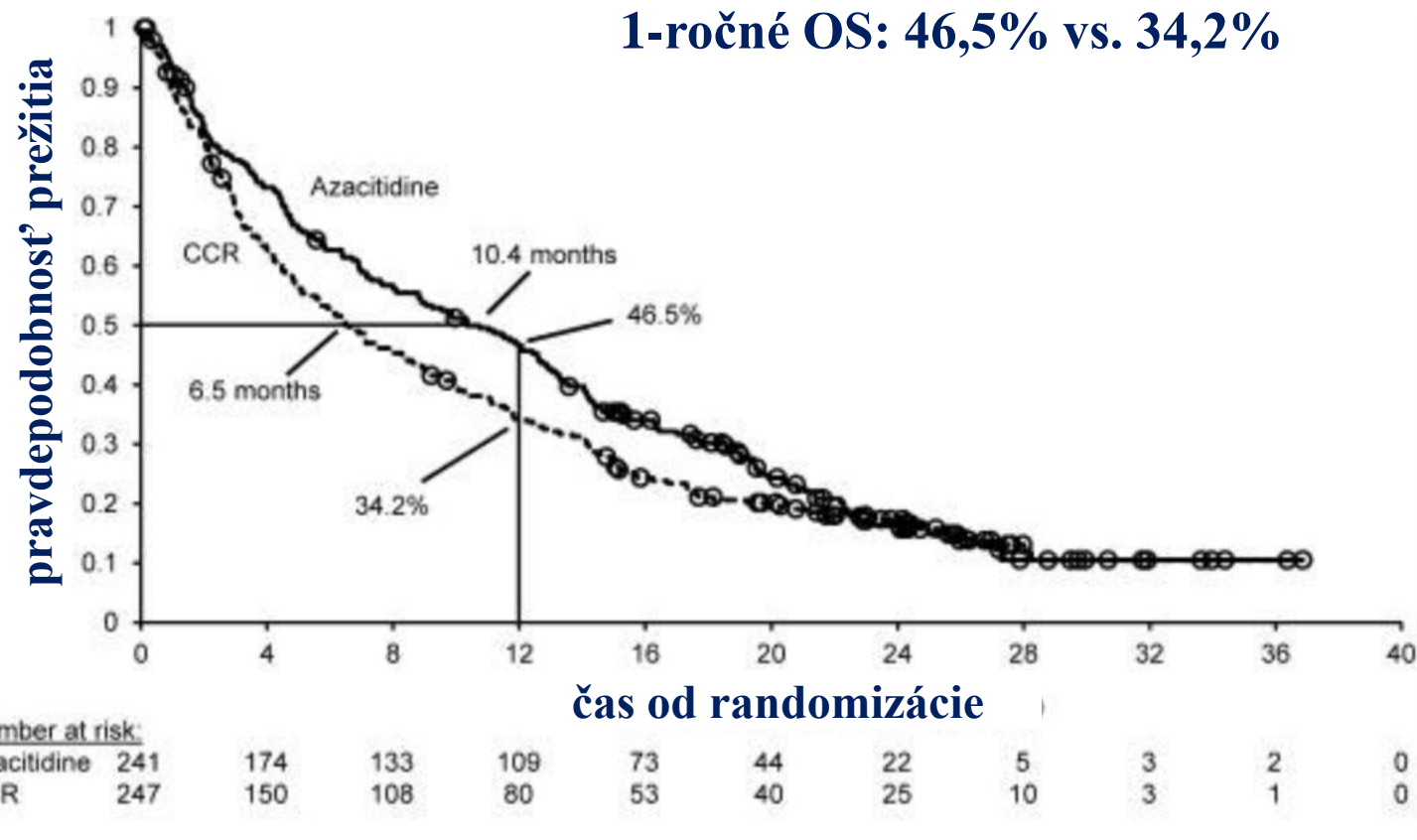
TERAPIA AML (3)

očekávaná pri LD-ARA-C

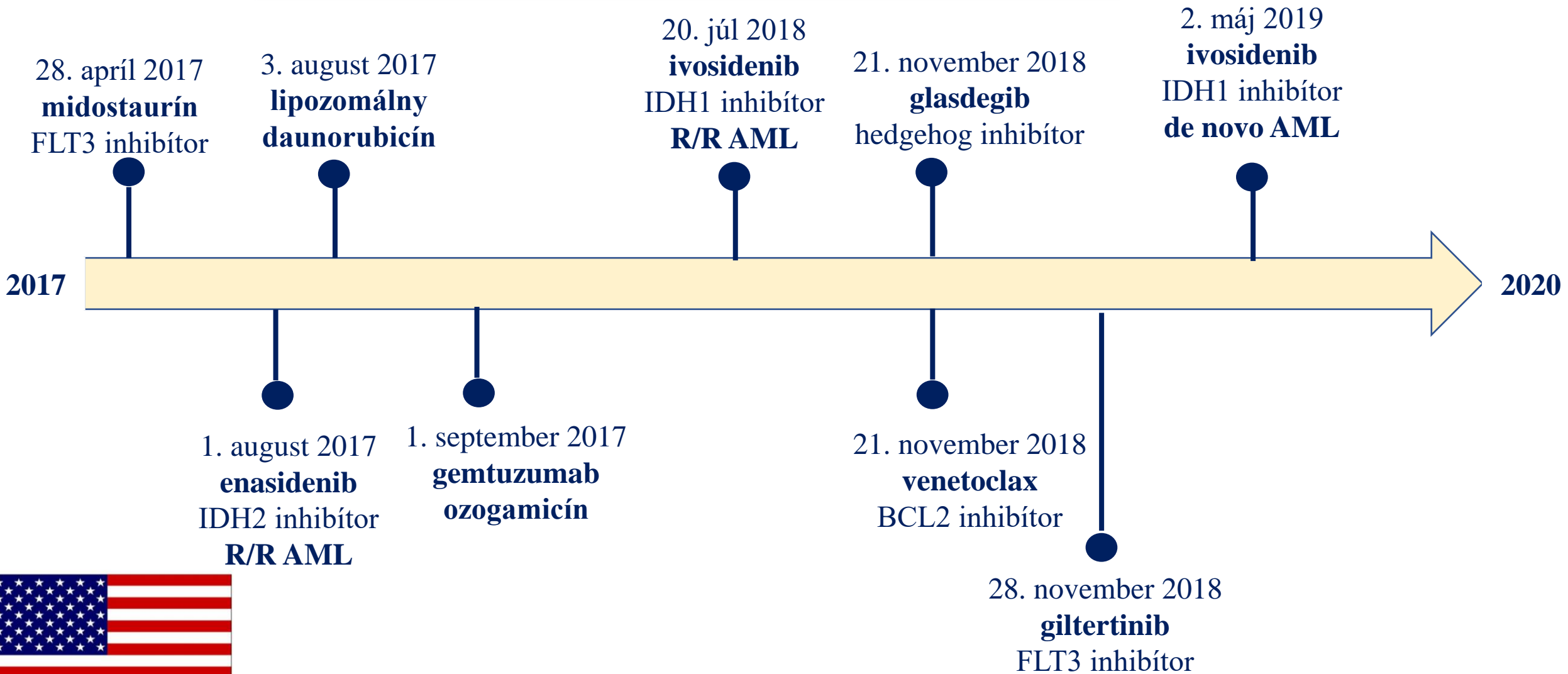


lepšie výsledky pri OS

TERAPIA AML (4)



NOVÉ LIEČEBNÉ STRATÉGIE

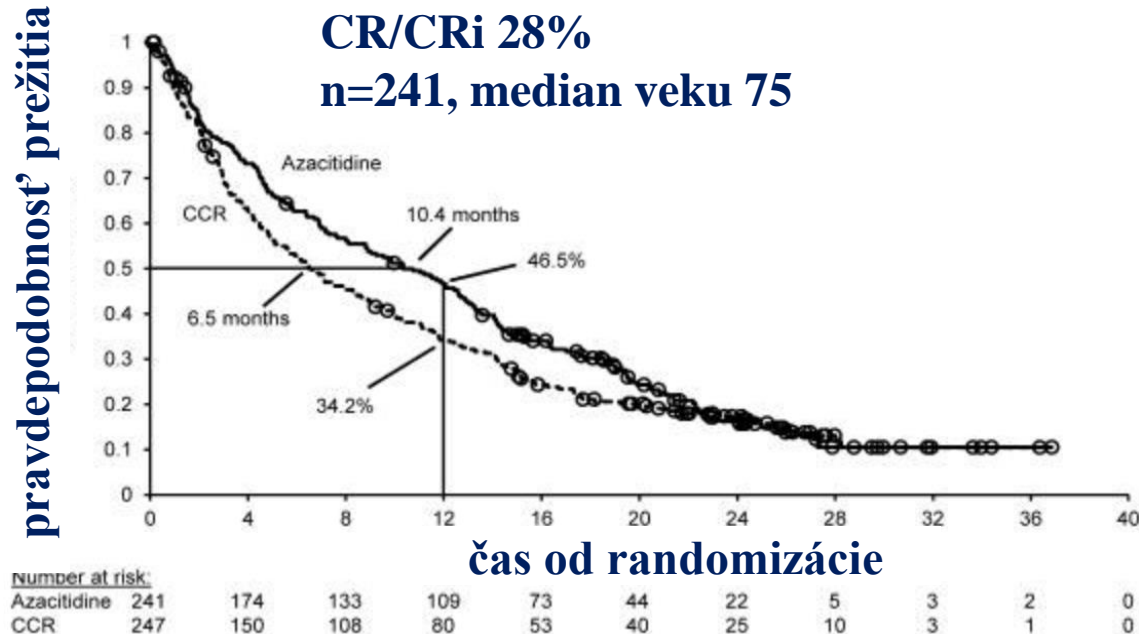


NOVÉ LIEČEBNÉ STRATÉGIE
(NECIELENÁ TERAPIA)

VENETOCLAX A AZACITIDÍN

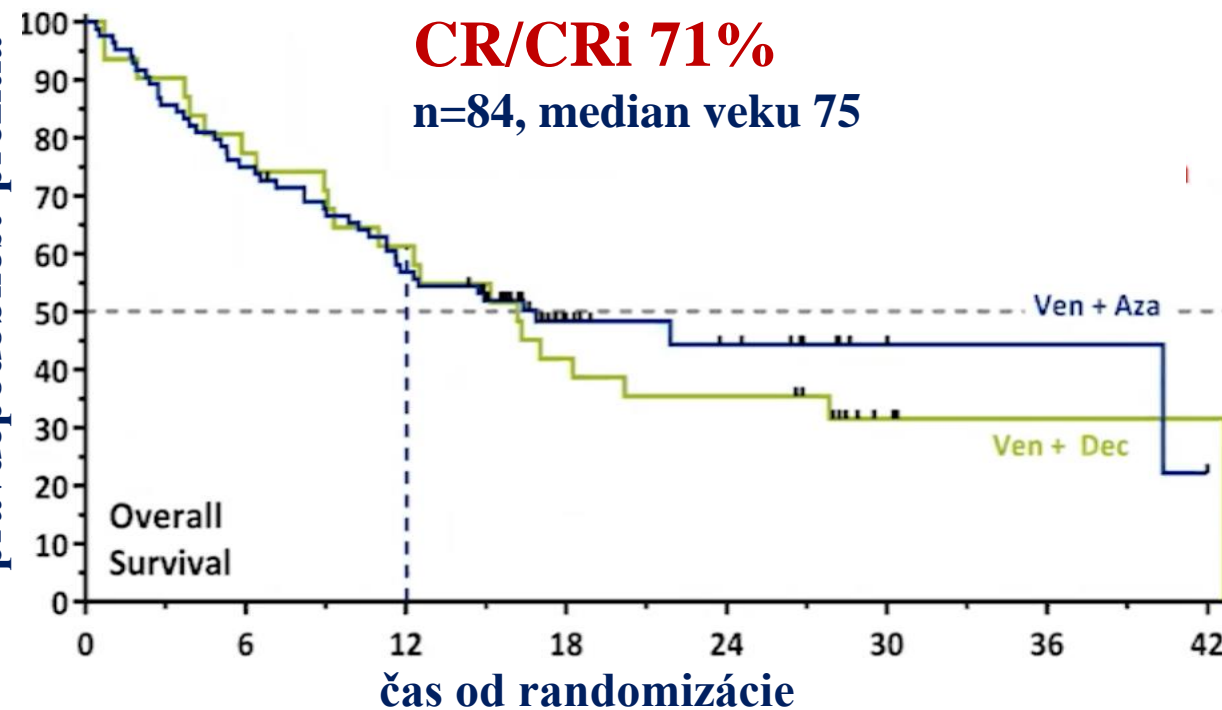
Fáza Ib

pravdepodobnosť prežitia



medián OS: 10,4 mesiacov
1-ročné prežívanie: 46,5%

pravdepodobnosť prežitia



medián OS: **16,9 mesiacov**
1-ročné prežívanie: **57%**

VIALE-A ŠTÚDIA (1)

placebo + azacitidín (75 mg/m² s.c.) počas prvých sedem dní (cyklus 28 dní)

V.S.

venetoclax 400 mg p.o. denne + azacitidín (75 mg/m² s.c.) počas prvých sedem dní (cyklus 28 dní)

- štúdia fázy III: randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná

Primárny cieľ: celkové prežívanie (OS) a miera celkových remisií (CR a CRi)

Sekundárny cieľ: prežívanie bez udalostí (EFS), kvalita života, transfúzna nezávislosť,

VIALE-A ŠTÚDIA (2)

- v ramene s azacitidínom: n=145
- v ramene s azacitidínom + venetoclax: n=286

medián sledovania 20,5 mesiaca

medián OS v ramene s azacitidínom: **9,6 mesiaca**

medián OS v ramene s azacitidínom + venetoclax: **14,7 mesiaca**

miera CR+CRi v ramene s azacitidínom: **28%**

miera CR + CRi v ramene s azacitidínom + venetoclax: **66%**

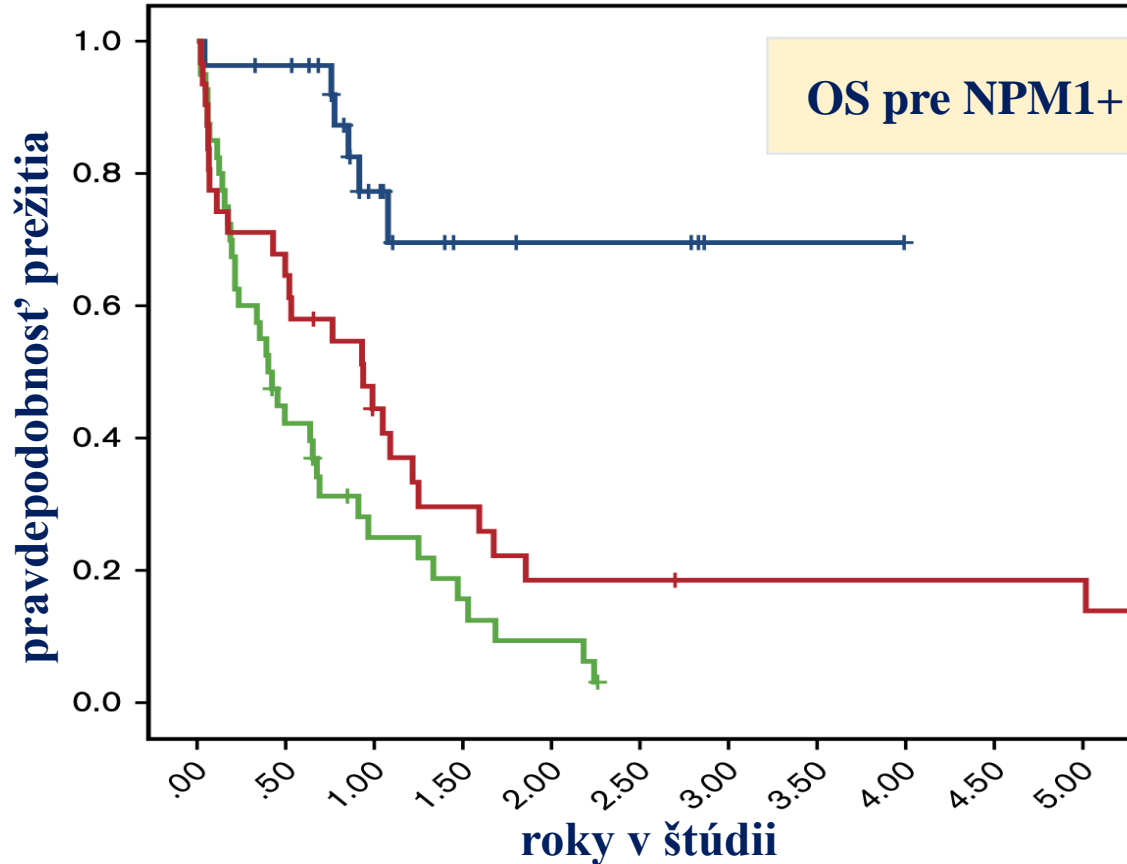
štúdia pokračuje... (plánované ukončenie 23. máj 2021)

VENETOCLAX – NEOČAKÁVANÝ EFEKT U PACIENTOV S NPM1 MUTÁCIOU (1)

Treatment Group (N = 288)	HMA + VEN (n = 28)	HMA (n = 47)	Intensive induction (n = 228)	P
Median age, y	71	72	55	.0001
<55	—	—	114	
55-65	2	8	89	
>65	26 (median, 72)	39 (median, 75)	25 (median, 68)	.004*
Performance status				
0-1	15 (63)	23 (64)	180 (87)	.0002
2-3	9 (37)	13 (36)	27 (13)	
AML subtype				
De novo	25 (89)	35 (74)	213 (93)	.001
Secondary AML	1 (4)	6 (13)	4 (2)	—
Treated secondary AML	2 (7)	6 (13)	11 (5)	—

Retrospektívna analýza pacientov z M.D. Anderson z rokov 2007-2019

VENETOCLAX – NEOČAKÁVANÝ EFEKT U PACIENTOV S NPM1 MUTÁCIOU (2)



OS pre NPM1+ a veku ≥ 65 rokov

- venetoclax v kombinácii s azacitídom **je vysoko efektívny** u pacientov s AML a NPM1+
- kombinácia Venetoclaxu a azacitidínu by sa mala zväžiť ako **cielená liečba** u starších pacientov s AML a NPM1+

Treatment Group	Median OS (years)	p-value
HMA+Ven (n=26)	NR	-
HMA (n=39)	0.4 (.25-.56)	< 0.001
IC (n=25)	0.9 (0.3-1.5)	<0.001

VIALE-C ŠTÚDIA (1)

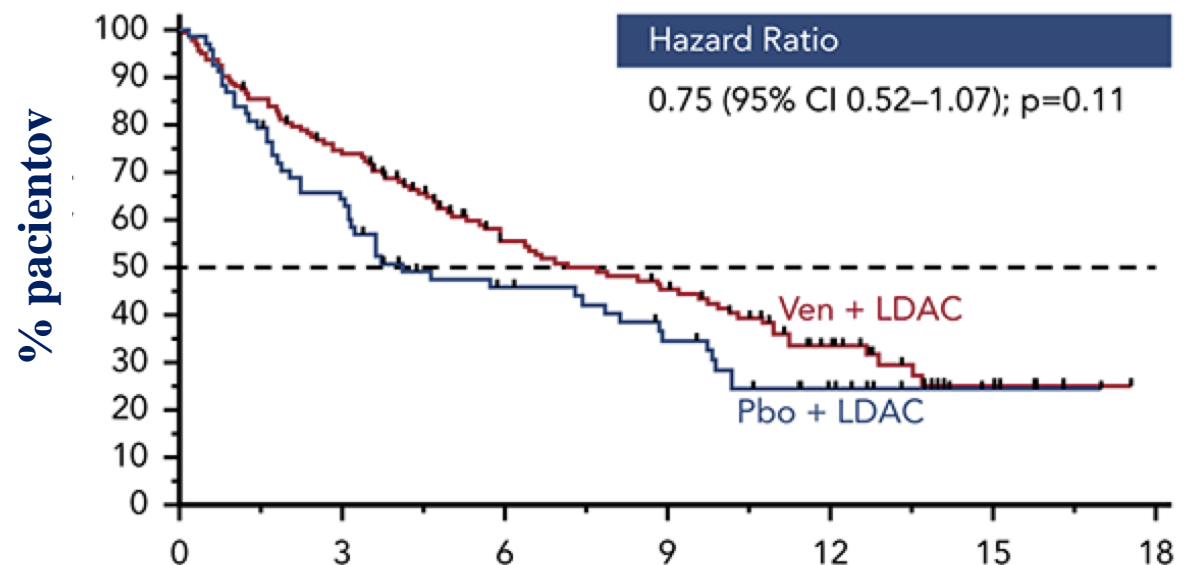
- štúdia fázy 3: randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná

Characteristic	n/N (%)	
	Placebo + LDAC (n = 68)	Venetoclax + LDAC (n = 143)
Age, y		
Median	76	76
Range	41-88	36-93
≥75	40 (59)	82 (57)
Male sex	39 (57)	78 (55)
AML type		
De novo	45 (66)	85 (59)
Secondary	23 (34)	58 (41)
Secondary AML type		
Therapy related	4/23 (17)	6/58 (10)
Prior hematologic disorder	19/23 (83)	52/58 (90)

VIALE-C ŠTÚDIA (2)

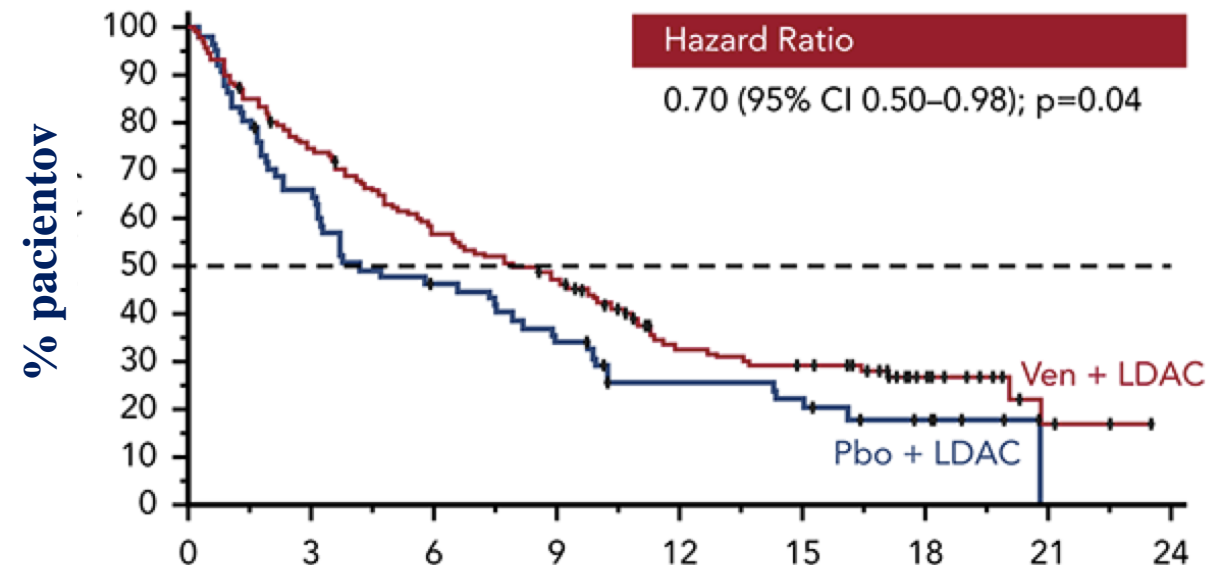
	Miera odpovedí	Medián OS (95%CI)	Transfúzna nezávislosť	Kvalita života
Venetoclax + LD-ARA-C	48%	8,4 (5,9-10,1)	37%	zvyšuje sa
Placebo + LD-ARA-C	13%	4,1 (3,1-8,1)	16%	-

celkové prežívanie



	0	3	6	9	12	15	18
Ven + LDAC	143	102	61	49	24	6	mesiac
Pbo + LDAC	68	43	26	18	8	1	

celkové prežívanie + 6 mesiacov



	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Ven + LDAC	143	103	78	64	35	30	14	3	Months
Pbo + LDAC	68	43	30	22	14	12	6	0	

VIALE-C ŠTÚDIA (3)

- venetoclax v kombinácii s LD-ARA-C **zvyšuje miery odpovedí, transfúznu nezávislosť a kvalitu života** vs. LD-ARA-C samostatne
- medián OS u pacientov s venetoclaxom + LD-ARA-C bol **8,4 mesiaca vs. 4,1 mesiaca** u pacientov len na LD-ARA-C

LD-ARA-C +/- GLASDEGIB U AML/MDS PACIENTOV

- fáza II klinickej štúdie u pacientov s AML alebo vysokorizikovým MDS (n=132)

	LD-ARA-C+Glasdegib	LD-ARA-C samostatne
medián veku, roky (rozsah)	77 (63-92)	75 (58-83)
CR/CRi (n,%)	20 (23)	25 (57)
medián OS (mesiace)	8,8	4,9

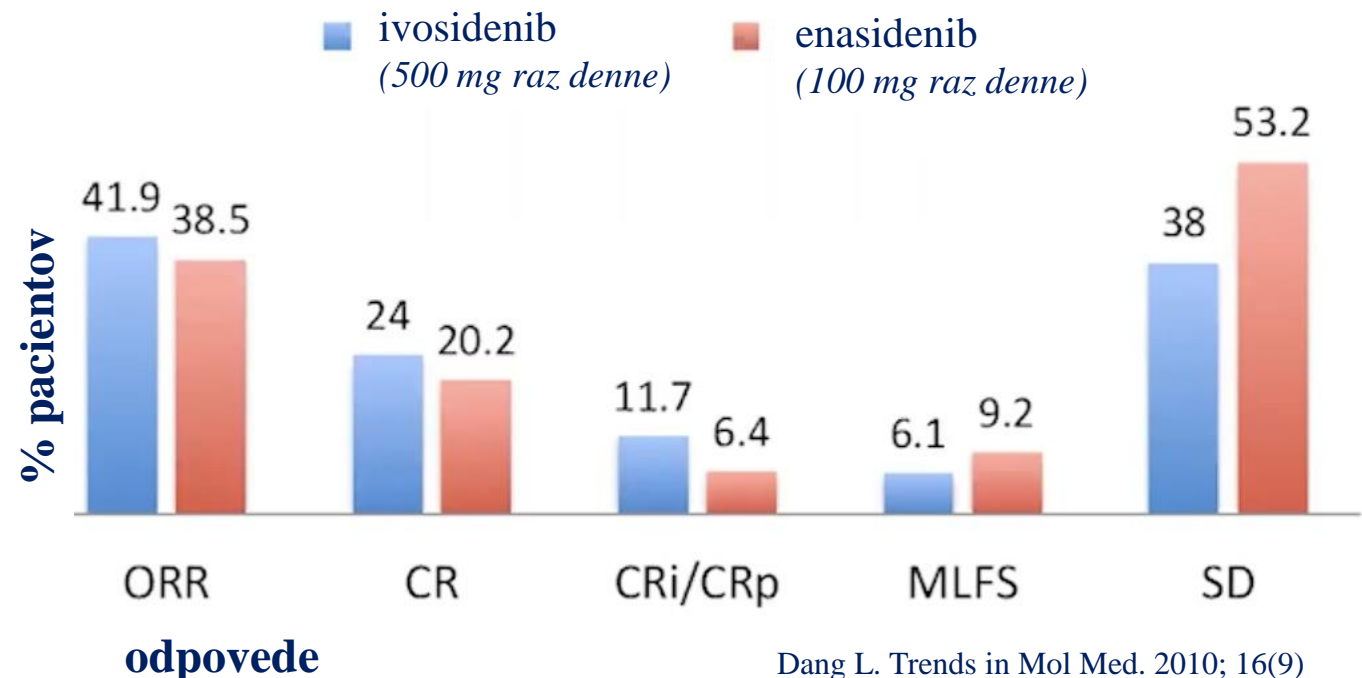
- inhibícia Hedgehog signálnej dráhy zvyšuje senzitivitu podávanej chemoterapie a redukuje leukemickú nálož
- glasdegib je v súčasnosti vo fáze III testovania...

NOVÉ LIEČEBNÉ STRATÉGIE
(CIELENÁ TERAPIA)

IDH MUTOVANÁ AML

- **IDH mutácia sa vyskytuje ~ 20% AML**
 - najčastejšie (~ 85%) sa vyskytuje pri de novo AML
 - IDH1 u ~ 8% AML; IDH2 ~ 12% AML
 - vyšší výskyt u starších pacientov s AML
- **môže sa vyskytnúť pri progresii**
 - ~ 10-15% AML z MDS
 - ~ 20-25% AML z MPN

R/R AML – monoterapia IDH



IDH - izocitrát dehydrogenáza

MLFS – morfologicky bez nálezu leukemických buniek

Dang L. Trends in Mol Med. 2010; 16(9)
Chou et al. Leukemia 2011; 25
Molenaar et al. Leukemia. 2015; 29(11)

IVOSIDENIB U UNFIT PACIENTOV S DE NOVO AML

Fáza 1 klinickej štúdie u pacientov s de novo AML a IDH1 mutáciou

Characteristic	Patients with ND AML receiving 500 mg ivosidenib n=34 ^a
Female/male, n	15/19
Age, median (range), years	76.5 (64–87)
Age category, n (%)	
60 to <75 years	15 (44.1)
≥75 years	19 (55.9)

Trvanie odpovede	CR
Kaplan-Maier, krivka prežívania (6 mesiacov)	77,8%
Kaplan-Maier, krivka prežívania (12 mesiacov)	77,8
Celkové prežívanie, median (95%CI), mesiace	12,6 (4,4, 25,7)
Trvanie sledovania, median (rozsah), mesiace	23,5 (0,6-40,9)

IVOSIDENIB + AZACITIDÍN U UNFIT PACIENTOV S DE NOVO AML

- medián času do prvej odpovede bol **1,8 mesiaca** (0,7-3,8)
- medián času do dosiahnutia najlepšej odpovede bol **3,6 mesiaca** (0,8-6,7)
- medián trvania odpovede **nebol dosiahnutý**

odpovede	Ivosidenib+azacitidín (n=23)
ORR, n (%)	18 (78)
CR, n (%)	14 (60)
CRi, n (%)	2 (9)
MLFS, n (%)	2 (9)
12-mesačné OS	82%

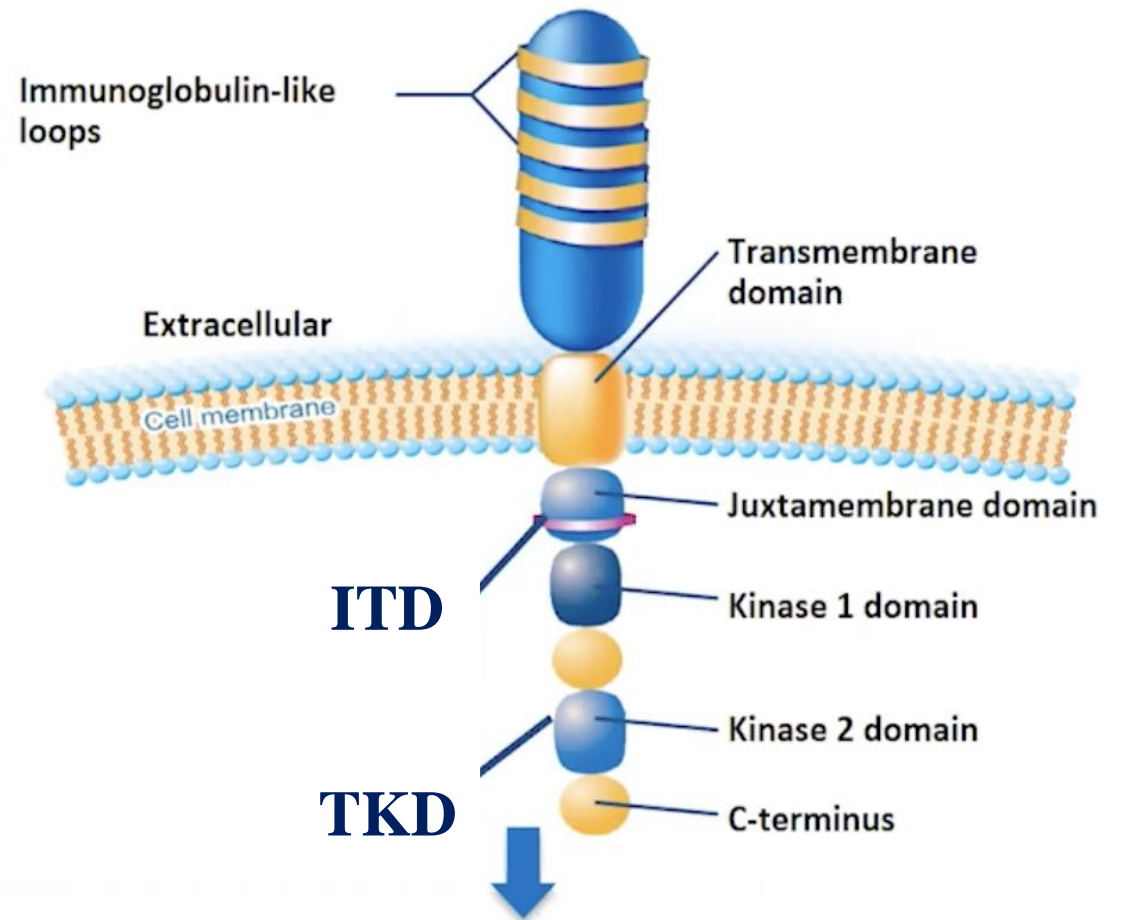
ENASIDENIB+ AZACITIDÍN U UNFIT PACIENTOV S DE NOVO AML

odpovede	enasidenib+azacitidín (n=68)	samostatne azacitidín (n=33)
ORR, n (%)	48 (71)	14 (42)
CR, n (%)	36 (53)	4 (12)
CRi, n (%)	7 (10)	4 (12)
MLFS, n (%)	2 (3)	2 (6)
PR	3 (4)	4 (12)
čas do prvej odpovede, mesiace, medián (rozsah)	1,9 (0,7-9)	2 (0,8-5,8)
čas do CR, mesiace, medián (rozsah)	5,5 (0,7-19,5)	3,7 (3,0-4.,1)
trvanie odpovede, mesiace, medián (95%CI)	24,1 (11,1, NR)	12,1 (2,8, 14,6)

- medián OS bol **22 mesiacov** pre enasidenib+azacitidín vs. **22,3 mesiaca** pre azacitidín samostatne
- Medián EFS bol **17,2 mesiaca** pre enasidenib+azacitidín vs. **10,8 mesiaca** pre azacitidín samostatne
- medián sledovania bol 14 mesiacov

FLT3 MUTOVANÁ AML (1)

- FLT3-ITD u ~ **25%** a FLT3-TKD u ~ **10%** AML
- častejšie u **mladých pacientov a s de novo AML**
- vedie ku **kontinuálnej aktivácii** FLT3 receptora



proliferácia a zvýšené prežívanie

FLT3 MUTOVANÁ AML (2)

Starší pacienti s novodiagnostikovanou FLT3+ AML

Režim	Vek	CR/Cri (%)	Medián OS, mesiace	N
sorafenib + azacitidín	64 (24-87)	43	6,2	43
midostaurín + azacitidín	65 (21-85)	26	5,1	54
gilteritinib + azacitidín	76 (65-86)	67	8,7	15
quizartinib + azacitidín/LD-ARA-C	68 (>60)	83	21,1	12
azacitidín/decitabín + venetoclax	>65	53	12-13	30
TKI + 10 dní decitabín s venetoclaxom	70 (64-80)	100	NR	10

Strati P et al. AJH 2015; 90(4)
Esteve J et al. ASH 2018
Swaminathan et al. Blood. 2017
DiNardo CD et al. Blood. 2019
Maiti et al. ASCO poster 7519

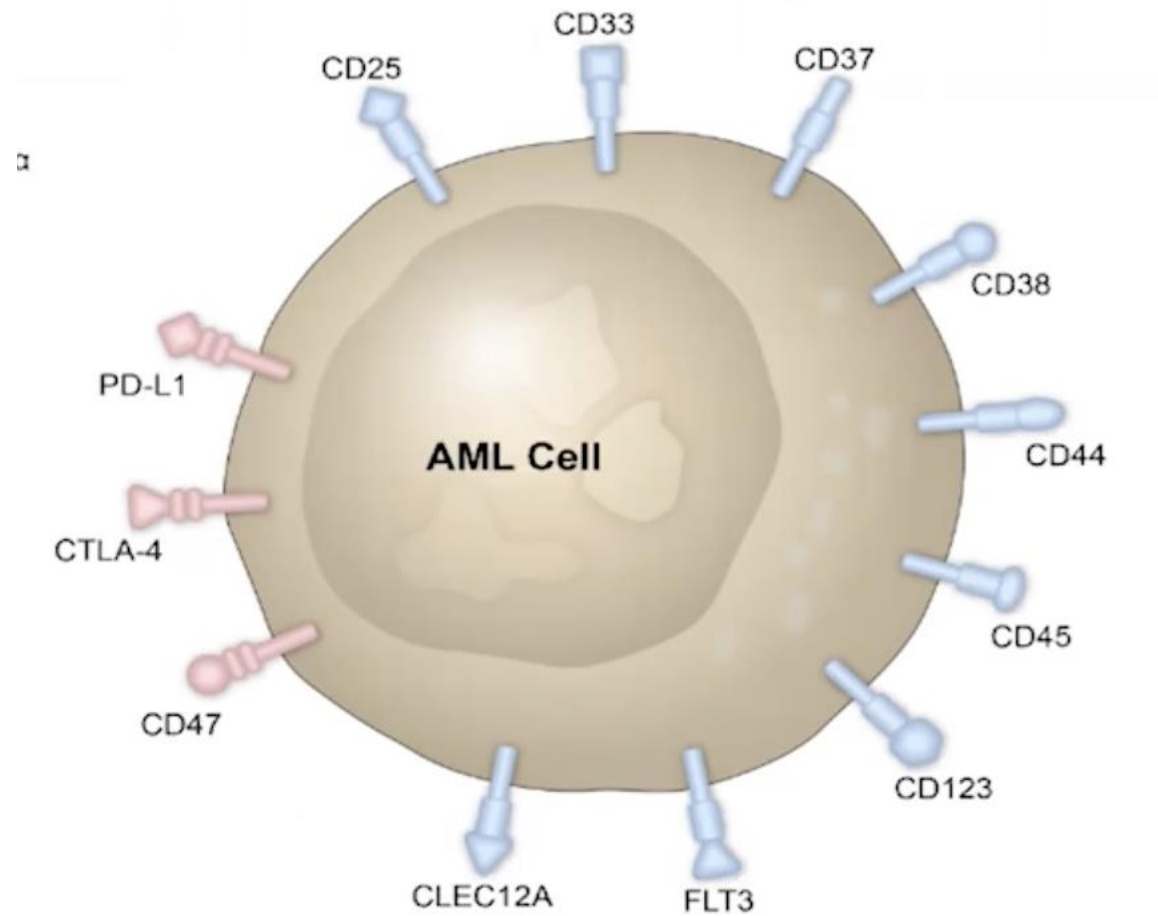
TP53 MUTOVANÁ AML

- TP53~ **20%** AML
- **APR-246 je nová trieda malej molekuly, ktoré indukujú apoptózu** napriek mutovanému p53 proteínu, tým že opätovne **upraví konformáciu proteínu**

Klinická štúdia fázy II – azacitidín + APR-246

	Celkovo	MDS	AML	MDS-MPN + CMML
počet hodnotených pacientov, n	45	33	8	4
celková miera odpovedí, n (%)	39 (87)	29 (88)	7 (88)	3 (75)
miera CR, n (%)	24 (53)	20 (61)	4 (50)	NE
Trvanie CR, mesiace (medián), 95%CI	7,3 (5,8-NE)	7,3 (5,8-NE)	7 (3,3-NE)	1 (25)

IMUNOTERAPIA



AZACITIDÍN + MAGROLIMAB U PACIENTOV S MDS/AML

- CD47 = „nezjedz ma makrofág“
- magrolimab (Hu5F9-G4) je anti-CD47 protilátka; indukuje fagocytózu makrofágmi

Účinnosť	MDS (n=33)	AML (n=25)
ORR	30 (91%)	16 (64%)
CR	14 (42%)	10 (40%)
CRi	-	4 (16%)
PR	1 (3%)	1 (4%)
medián času dosiahnutia prvej odpovede (rozsah), mesiace	1,9	1,9
Medián OS, mesiace	NR	NR

- u pacientov s TP53 mutáciou a AML (n=12) **bola ORR 75% a 6-mesačné OS bolo 91%**

ZÁVER – UROBME KROK VPRED

- intenzívna alebo menej intenzívna terapia AML u starších pacientov?
 - intenzívna chemoterapia už dávno stratila svoj význam...
- aké sú preferované režimy pri FLT3+ a IDH+ pacientov s AML?
 - azacitidín + cielená terapia alebo azacitidín + venetoclax = obe režimy sú efektívne
 - tripletná terapia???
- je možné predchádzať relapsu pri terapii venetoclaxom?
- je možné zabrániť vzniku TP53 mutácie?
- udržiavacia liečba...?

A close-up photograph of a field of grass with dew drops on the blades. The background is a bright, hazy sky, suggesting a sunrise or sunset. The lighting is warm and golden, creating a soft, ethereal atmosphere. The grass blades are in sharp focus in the foreground, while the background is blurred.

juraj.sokol@uniba.sk

“To make an end is to make a beginning.”

T.S. Eliot