

ASH©2020 – Akútna myeloblastová leukémia

(5. – 8. decembra 2020)

L. Sopko

Klinika hematológie a transfúziológie LFUK, SZU a UNB

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- ☐ ~~Nemám potenciálny konflikt záujmov~~
- ☐ Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	N/A
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	priznané
Prednášajúci	L. Sopko
Akcionár	Nie
Konzultant/odborný poradca	Pfizer, Teva, MSD
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Prezentáciu podporila agentúra

We Make Media Slovakia, s. r. o.



Post ASH©2020 – AML

- Nedávna „vlna“ nových liekov schválených FDA na liečbu AML mala za následok prekryvanie možností liečby.
- Táto skupina liekov je určená najmä pre starších pacientov, ďalej pre tých, ktorí sa považujú za nevhodných na intenzívnu chemoterapiu, a pre pacientov s refraktérnym, respektíve relabovaným ochorením.

Post ASH©2020 – AML

- Tieto lieky sú vítaným pokrokom pre pacientov s AML, ale pre lekárov znamenajú nové liečebné výzvy.
- Nutný dôraz na včasnú identifikáciu tzv. „použiteľných“ mutácií pri diagnostike a opäť pri relapse.
- Potreba zvýšeného povedomia o tom, ako predvídať, zmierňovať a zvládať bežné komplikácie spojené s novými liekmi a liečebnými režimami.

FDA approved

- 1973 → 7 + 3 v liečbe AML
- 1990 → Schválenie idarubicínu
- 2000 → Gentuzumab ozogamicín (GO)
- 2010 → Stiahnutie guntuzumab ozogamicínu
- 2017 → Midostaurin, enasidenib, GO, Lipozomálny cytarabín a daunorubicín
- 2018 → Gliteritinib, ivosidenib, venetoclax + HMA alebo LDAC, glasdegib + LDAC
- 2020 → perorálny 5-AZA (udržiavacia liečba)

Post ASH©2020 – AML

- Až donedávna boli možnosti liečby pacientov s novodiagnostikovanou a relabujúcou/refraktérnou AML obmedzené len na cytotoxické chemoterapeutické látky, ktoré majú malú špecifickosť pre cytogenetické a molekulárne mutácie, o ktorých je známe, že stratifikujú pacientov s týmto ochorením.
- Liečba sa navyše často začala veľmi skoro po stanovení diagnózy s obmedzeným ohľadom na tieto charakteristické vlastnosti choroby.

Updated NCCN guidelines for patient Aged < 60

Intermediate risk CG a
FLT3 mutácia (ITD
alebo TKD)



Štandardná indukcia ARA-C + DNR + midostaurín
alebo GO

Nepriaznivá CG a TP53
mutácia



Zvážiť alternatívne indukčné stratégie

- Therapy –related AML iná ako CBF
- Sekundárna AML (MDS/CMML)
- AML s cytogenetickými MDS zmenami



- Štandardná indukcia ARA-C + DNR alebo IDA
- Lipozomálny ARA + DNR

Updated NCCN guidelines for patient Aged > 60

	Preferované	Ostatné možnosti
AML bez „akčných“ mutácií	• Venetoclax + AZA (kategória I) • Venetoclax + DEC	• Venetoclax + LDAC • AZA + DEC • Glasdegib • GO • LDAC (kategória III)
IDH 1 alebo IDH 2 mutácia	• Ivosidenib (IDH1) alebo enasidenib (IDH2) • Venetoclax + HMA (kategória I s AZA)	• AZA + DEC • Venetoclax + LDAC
FLT3 mutácia	• Venetoclax + AZA (kategória I)	• AZA alebo DEC + sorafenib • Venetoclax + LDAC

Venetoclax + 5 AZA

- Toxicita: myelosupresia, tumor lysis sy.

- Zapať oba lieky naraz s tumor lysis profylaxiou
- Skompletizovať dva cykly, pričom dávky „adjustovať“ podľa cytopénií
- Neredukovať pri miernej hepatotoxicite a obličkovej insuficiencii

- Pri ťažkom pečevom poškodení redukovať dávku o 50 %
- Ak sú po jednom cykle blasty pod 5 % --> 2. cyklus začať najskôr po 14 dňoch alebo vtedy, ak ANC > 0,5 g/l
- Zvážiť skrátenie podávania Ven v ďalších cykloch na 7 – 21 dní s cieľom udržať ANC > 0,5 g/l a Tr > 50 g/l
- Ukončiť, ak po 2 – 4 cykloch pacient nereaguje na liečbu, respektíve nastane toxicita

5-AZA per os

- Toxicita: nauzea/zvracanie, GI, cytopénia

- Podávať 4 dni v každom 28-dňovom cykle
- Profylaxia nauzey a zvracania
- Mierna hnačka – symptomatická liečba

- Nepodávať pri cytopénii (ANC < 0,5 g/l, Tr < 50 g/l)
- Nemožnosť perorálneho príjmu
- Relabovaná/refraktérna AML

5-AZA per os

- Toxicita: N/V/D, kardio/pneumo

- Skompletizovať 14-dňový režim počas indukcie a konsolidácie
- Antiemetiká, nechať lieky chvíľu odvetrať, užívať s jedlom
- Antidiarhotiká (pri vylúčení *Cl. difficile*)

- Život ohrozujúce kardiálne komplikácie
- „Drug related“ neinfekčná pneumónia
- Nemožnosť perorálneho príjmu
- Relabovaná/refraktérna AML

Gliteritinib pre FLT3 mutované AML

- Toxicita: hepar, horúčka, myalgie, edémy, DS

- Podat' prvých 6 cyklov
- Mierne poškodenie obličiek
- Mierny DS, ktorý odpovedá na kortikoterapiu

- Život ohrozujúci DS
- Vzostup hepatálnych enzýmov alebo pankreatitída → pauza alebo 80 mg QD
- Predĺženie QTcF > 500 msec → pauza, reštart 80 – 120 QD
- Ochorenie nereaguje po 6 cykloch

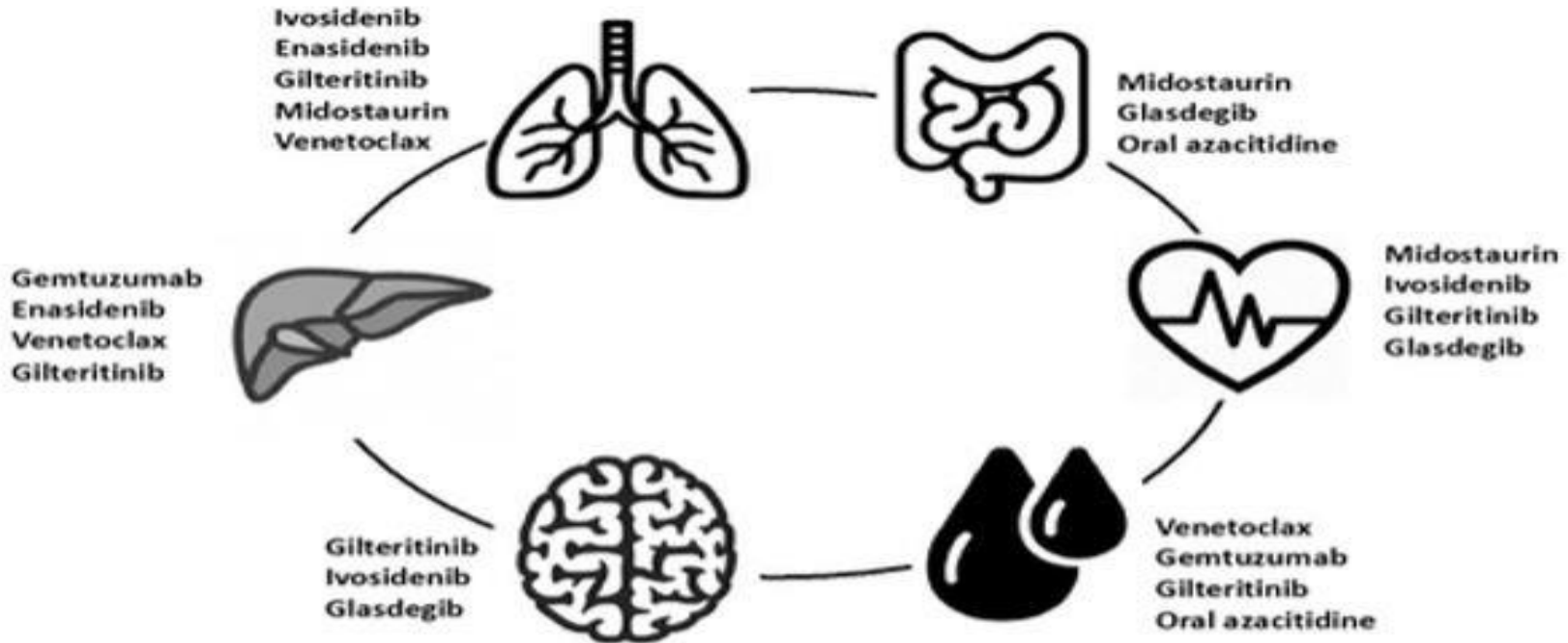
GO a AML

- Toxicita: hepar (SOS, VOD), reakcie, cytopénie

- Podávať pri AML s nízkym a stredným rizikom
- Mierna a stredne ťažká hepatopatia
- Mierna a stredne ťažká alergická reakcia
- Myelosupresia

- Život ohrozujúca hepatotoxicita a krvácanie
- Život ohrozujúca VOD/SOS (4 %) → prerušiť liečbu
- Život ohrozujúca anafylaxia
- Odporúčané nepodávať dva mesiace pred Tx

Orgánová toxicita



„Finančná toxicita“ cielenej liečby AML

Liek	Tabletky	Cena/1 tbl	1 mesiac liečby	Cena/mesiac
Gliteritinib	40 mg	315 \$	120 mg qd × 28 d	26 460 \$
Ivosidenib	250 mg	548 \$	500 mg qd × 28 d	30 711 \$
Enasidenib	50 mg	1 081 \$	100 mg qd × 28 d	60 540 \$
Glasdegib	100 mg	710 \$	100 mg qd × 28 d	19 900 \$
Midostaurín	25 mg	192 \$	50 mg bid × 28 d	10 762 \$
Venetoclax	100 mg	122 \$	400 mg qd × 28 d	13 767 \$
Oral Aza	300 mg	159 \$	120 mg qd × 28 d	2 233 \$

→ Genetické determitanty choroby majú pri rozhodovaní o liečbe čoraz väčší význam bez ohľadu na chronologický vek pacienta.

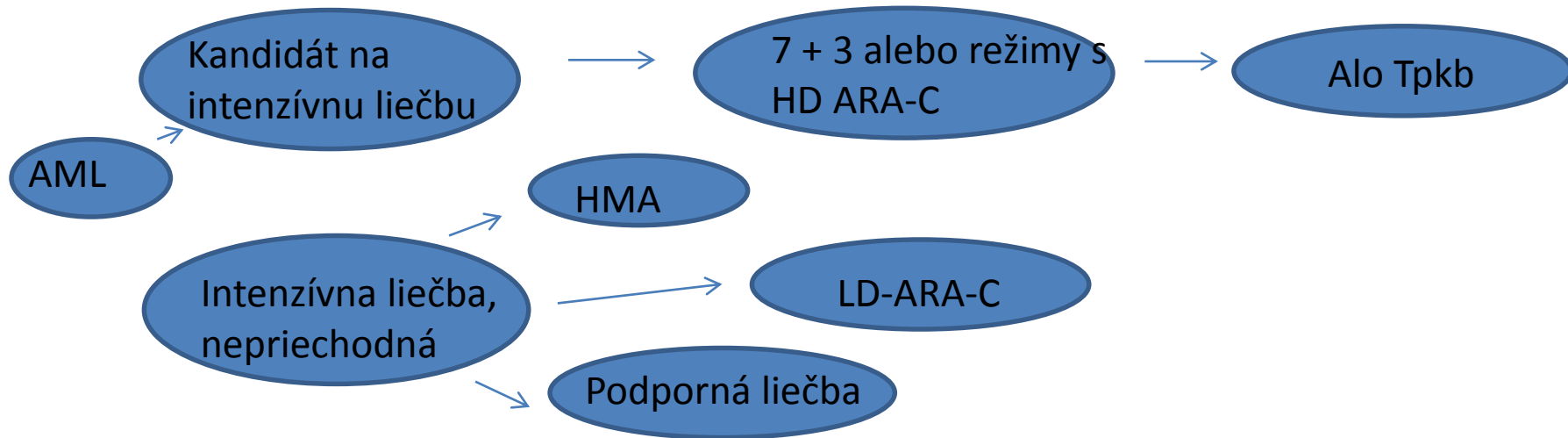
Výber „frontline“ indukčnej liečby u starších pacientov

- „7 + 3“ $\pm$ GO
- „7 + 3“ + midostaurín
- CPX-351
- HMA + venetoclax
- LoDAC/venetoclax
- LoDAC/Glasdegib
- Best supportive care
- HMA
- LoDAC
- Ivosidenib



Intenzita

AML – minulosť



Druh AML a mutačný status
ovplyvňujú výber konsolidačnej liečby,
ale majú minimálny vplyv na výber
indukčnej liečby

* ELN

AML – súčasnosť



Je prítomná „targeted“ mutácia?



Cytogenetika?



Bude tolerovať 7 + 3?



Kandidát na transplantáciu?

* K dispozícii viac ako jeden indukčný režim

Zhrnutie

- Keďže je už k dispozícii viac možností liečby → celkový stav pacienta, mutácie a preferencia pacienta (pozrite nižšie) by nás mali viesť vo výbere liečby.
- Nedávno schválené lieky používané na začiatku liečby AML ponúkajú nádej, ale stále existuje veľa oblastí na zlepšenie.
- Pri rozhodovaní je nutné myslieť na to, že existujú intenzívne a neintenzívne kombinované stratégie, ktoré sa môžu ďalej prispôbovať v liečbe pre jednotlivých pacientov.
- Liečba by sa nemala riadiť univerzálnym pravidlom.
- Preferencia pacienta: dôležitosť spoločného rozhodovania.

Komerčne dostupná liečba

- Intenzívna CHT s fludarabínom + HD ARA-C a indukcia na báze idarubicínu u mladších pacientov s AML s mutáciou NPM1a súčasne FLT3 mutáciou: prekonanie negatívnej prognózy mutácie FLT3-ITD
- U pacientov s AML, ktorí dostávali venetoclax v kombinácii s azacitidínom alebo v kombinácii s nízkymi dávkami cytarabínu, sa pozorovalo oneskorenie v čase do zhoršenia kvality života súvisiacej so zdravím (Time to Deterioration of Health-Related Quality of Life) 16,5 verzus 9,3 (VEN+AZA vs PBO+AZA); 11,3 verzus 2,3 (VEN+LDAC vs PBO+LDAC).
- Fáza II štúdie sorafenibu oproti placebo v kombinácii s intenzívnou chemoterapiou u predtým neliečených pacientov s FLT3-ITD AML (no benefit in EFS).
- Novodiagnostikovaní detskí pacienti s AML liečení bortezomibom vykazujú vynikajúce prežívanie, ak je exprimovaný CD74.
- Fáza IIb štúdie hodnotiacej bezpečnosť a účinnosť midostaurínu u mladších a starších pacientov s novodiagnostikovanou FLT3-mutovanou AML, ktorí sú vhodní na chemoterapiu 7 + 3 (s DNR) alebo 5 + 2 (s IDA). MID preukázal superioritu vo všetkých vekových kategóriách bez ohľadu na použitý indukčný režim.

Paola Minetto, et al. ASH@2020. Abstract No 588

Keith W. Pratz, et al. ASH@2020. Abstract No 589

Andrew H Wei, et al. ASH@2020. Abstract No 591

Lisa Eidenschink Brodersen, et al. ASH@2020. Abstract No 593

Jorge Sierra, et al. ASH@2020. Abstract No 632

Komerčne dostupná liečba

- Azacitidín verus decitabín v kategórii unfit novodiagnostikovaných AML → no significant differences in ORR, CR/CRi or OS between AZA and DEC
- Fáza III štúdie s CPX-351 verus 7 + 3 u starších pacientov s de novo diagnostikovanou vysoko rizikovou/sekundárnou AML: výsledky podľa vekových podskupín → 9,59 verus 6,87 mo; HR = 0,73 [95 % CI: 0,54, 0,99)
- Desaťdňový decitabín s venetoklaxom verus intenzívna chemoterapia pri relabujúcej alebo refraktérnej AML → DEC10-VEN represents an appropriate salvage therapy comparable to non-venetoclax based intensive chemotherapy regimens in younger pts with R/R AML

Jorge Labrador, et al. ASH©2020. Abstract No 634

Jeffrey E. Lancet, et al. ASH©2020. Abstract No 635

Abhishek Maiti, et al. ASH©2020. Abstract No 637

„Potential Practice Changing Studies“

- Daunodouble Trial; dosahovanie remisií a celkové prežívanie po Single Versus Double indukcií s režimom 7 + 3 pre novodiagnostikovanú AML. Bez inferiority – nutné pokračovanie
- Porovnanie subkutánnej injekcie s intravenóznou infúziou cytarabínu pri indukčnej chemoterapii 7 + 3 u mladých dospelých s AML
- Štúdia fázy I: Dosahovanie odpovedí u relabujúcich/refraktérnych pacientov s AML pri týždennom rozvrhu dávkovania vibecotamabu (XmAb14045), bišpecifickej protilátky pôsobiacej na bunky CD123 × CD3 T (15 % CR pri „heavily pretreated patients“)
- Kombinácia venetoklaxu a azacitidínu u pacientov s AML a s mutáciami IDH 1/2 nevhodných na intenzívnu liečbu. Ven + AZA verzus AZA + PCB → OS 24,5 verzus 6,2 mesiaca

Christoph Röllig, et al. ASH©2020. Abstract No 458
Huafeng Wang, et al. ASH©2020. Abstract No 459
Farhad Ravandi, et al. ASH©2020. Abstract No 460
Daniel A. Pollyea, et al. ASH©2020. Abstract No 461

Nové terapie a liečebné možnosti

- Fáza Ib – protilátka anti CD47 magrolimab v kombinácii s azacitidínom je dobre tolerovaná a účinná u pacientov s AML. (CR 48 %, OS 12,9 mo)
- Flotetuzumab ako záchranná terapia pri zlyhaní primárnej indukcie a skorom relapse AML (CR 42 %, polovica pacientov → Tx)
- Štúdia fázy 1b/2 inhibítora BCL-2 venetoclax v kombinácii so štandardnou intenzívnou indukciou AML/konsolidačnou terapiou s FLAG-IDA u pacientov s novodiagnostikovanou alebo relabujúcou/refraktérnou AML (ORR of 84 %)
- Štúdia fázy 1b – účinnosť a bezpečnosť venetoclaxu v kombinácii s gilteritinibom pre relabujúcu/refraktérnu FLT3-mutovanú AML

David A. Sallman, et al. ASH©2020. Abstract No 330

Ibrahim Aldoss, et al. ASH©2020. Abstract No 331

Curtis Lachowicz, et al. ASH©2020. Abstract No 332

Naval Daver, et al. ASH©2020. Abstract No 333

Nové kombinované terapie v liečbe novodiagnostikovanej AML

- Štúdia fázy 1 s gilteritinibom v kombinácii s indukčnou a konsolidačnou chemoterapiou u pacientov s novodiagnostikovanou AML
- Štúdia fázy II – venetoklax + kladribín + LDAC striedaný s 5-azacytidínom – preukazuje vysokú rýchlosť dosiahnutia MRD negativity, má vynikajúcu znášanlivosť u starších pacientov s novodiagnostikovanou AML
- Štúdia fázy IB/II – quizartinib s decitabínom +/- venetoklaxom – je veľmi aktívna u pacientov s FLT3-ITD mutovanou AML
- Fáza III, multicentrická otvorená štúdia gilteritinibu, gilteritinibu plus azacitidín alebo samotný azacitidín u novodiagnostikovaných pacientov s AML s mutáciou FLT3, ktorí nie sú vhodní na intenzívnu indukčnú chemoterapiu
- Štúdia fázy II CPX-351 plus venetoclax u pacientov s AML

Keith W. Pratz, et al. ASH©2020. Abstract No 24

Tapan M. Kadia, et al. ASH©2020. Abstract No 25

Musa Yilmaz, et al. ASH©2020. Abstract No 26

Eunice S. Wang, et al. ASH©2020. Abstract No 27

Tapan M. Kadia, et al. ASH©2020. Abstract No 28

Nové sľubné terapie relabujúcej/refraktérnej AML

- Fáza III QUAZAR AML-001 Udržiavacia skúšobná schéma eskalovanej dávkovacej schémy s CC-486 je účinná a dobre tolerovaná u pacientov v prvom relapse AML.
- Fáza I/IIa, prvý inhibítorom menínu-KMT2A podávaný človeku → KO-539 u pacientov s relapsom alebo refraktérnou AML

Pokrok v imunoterapii pri liečbe AML

- Fáza I štúdie lintuzumabu Ac225 v kombinácii s chemoterapiou CLAG-M pri relabujúcej/refraktérnej AML (CR+ CRi 70 %)

Ďakujem za pozornosť.