

Akutní myeloidní leukemie

Novinky z ASH 2020[®]

MUDr. Jan Vydra

Léčba AML se zásadně mění

V posledních letech se objevují nové možnosti cílené terapie

Iniciální studie obvykle u refrakterních případů, nyní posun směrem do první linie léčby

Léčba je cílena na molekulární podtypy AML

Otevírají se možnosti léčby starších pacientů, pacientů s komorbiditami a pacientů s refrakterním/relabujícím onemocněním

Registrované přípravky v léčbě AML (ne nutně v ČR)

AML příznivého a středního rizika – intenzivní léčba

- Mylotarg + chemoterapie

Sekundární a high-risk AML – intenzivní léčba

- CPX-351 -> transplantace

Aml s FLT3-ITD – intenzivní léčba

- Midostaurin + chemoterapie -> transplantace
- Refrakterní onemocnění: gilteritinib +/- azacytidin

„Starší AML“ – neintenzivní léčba

- Venetoklax + azacytidin

AML s IDH mutací

- Enasidenib, ivosidenib

Venetoklax + kladribin + LDAC

Neintenzivní léčba „starších“ pacientů nepřináší dobré výsledky, např. u AZA CR ve 20 % a medián přežití 10,4 m

AZA + venetoklax – CR 37 %. Medián přežití 14,8 m

Kladribin + LDARaC vede k CRc v 68 % a mediánu přežití 13,8 m

Studie Kladribin/LDAC/Venetoclax: N = 54

CRc 93 %; OS v 1 roce 70 %, medián OS nedosažen

Excelentní přežití v případě provedení transplantace v CR

Gilteritinib + chemo v první linii

Studie fáze I

MTD 120 mg; kombinace s různými variantami antracyklinu – bez rozdílu v efektu

CRc 81,6 %, CRm 84,6 %, 3leté OS 70 %

Jde tedy o slibné výsledky, plánována studie fáze III oproti midostaurinu

Decitabin + quizartinib + venetoklax

Trojkombinace vysoce účinná u R/R AML s FLT3 mutací

80 % CRc, v 55 % transplantace

Testuje se u nově diagnostikovaných případů – zatím 4/4 v CRc a naživu

Riziko myelosuprese, z toho důvodu v případě dosažení aplazie v den 14 přerušení VEN

CPX-351 vs. 3 + 7 – výsledky po 5 letech sledování

„3 + 7“ je označení standardních režimů chemoterapie pro AML – 3 dny antracyklinu se 7 dny podáváníí cytarabinu

CPX-351 je lipozomální formulace daunorubicinu s cytarabinem v optimálním poměru

U pacientů s vysoce rizikovou AML vedl CPX-351 k lepšímu OS ve třech letech (21 % oproti 9 %) ve srovnání s konvenční chemoterapií

VEN + AZA u prognosticky příznivé AML (retrospektivní analýza)

Venetoklax s azacytidinem představují novou alternativu léčby starších pacientů a pacientů s komorbiditami s výrazným zlepšením přežití ve srovnání s monoterapií azacytidinem nebo nízko dávkovaným cytosinarabinosidem

V podskupině pacientů s příznivým genetickým rizikem (N = 46, z toho 43 % R/R), šance na CR/Cri 80 %; z toho 85 % molekulární CR. Medián OS 18 měsíců

VEN + AZA u AML s IDH1/2 mutacemi

Mutace isocitrátdehydrogenázy se nalézají u 20 % pacientů s AML

Pacienti, kteří nebyli „FIT“ pro indukční chemoterapii, byli léčeni kombinací Ven + Aza nebo placebo+Aza:

CRc 59 % vs. 9 % u IDH1mu a 75 % vs. 7 % u IDH2 mut

Pacienti s IDH mutacemi dosáhli CRc častěji (72 %) než pacienti bez IDH mutace (60 %)

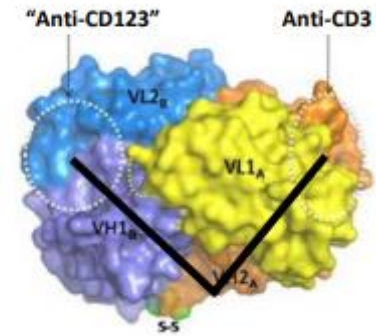
Ven + decitabin u AML s mut *TP53*

Mutace *TP53* představuje výrazný negativní prognostický faktor

121 pacientů starších 60 let s mutací *TP53* byli léčeni DEC10-Ven

Medián přežití byl 5,2 měsíce (oproti 19,4 měsíce bez *TP53* mutace)

Flotetuzumab (studie fáze I)



Flotetuzumab je bispecifická DART molekula, vázající antigeny CD123 a CD3

CD3 aktivuje T-lymfocyty

CD123 je IL-3 receptor α , exprimovaný na leukemických kmenových buňkách (u 93 % pacientů s AML)

Studie u 38 pacientů s primárně refrakterní nebo časně relabující AML ukazuje CRc 31,8 %, medián trvání odpovědi 8 měsíců a OS 10,7 měsíce

Reference

1. Arslan S, Zhang J, Dhakal P, et al. Outcomes of therapy with venetoclax combined with hypomethylating agents in favorable-risk acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2020;136(Suppl 1):41-42. doi:10.1182/blood-2020-142780
2. Idoss I, Uy GL, Vey N, et al. Flotetuzumab as salvage therapy for primary induction failure and early relapse acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):16-18. doi:10.1182/blood-2020-134576
3. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, et al. Five-year final results of a phase 3 study of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed high-risk/secondary acute myeloid leukemia (AML): outcomes by age subgroup and among responders. Presented at: American Society of Hematology (ASH) 62nd Annual Meeting and Exposition; December 5-8, 2020. Abstract 635.
4. Pollyea DA, Dinardo CD, Arellano ML, et al. Results of venetoclax and azacitidine combination in chemotherapy ineligible untreated patients with acute myeloid leukemia with IDH 1/2 mutations. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):5-7. doi:10.1182/blood-2020-134736
5. Kim K, Maiti A, Kadia TM, et al. Outcomes of TP53-mutant acute myeloid leukemia with venetoclax and decitabine. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):33-36. doi:10.1182/blood-2020-140182
6. Tarlock K, Meshinchi S, Rubnitz JE, et al. Clinical benefit and tolerability of crenolanib in children with relapsed acute myeloid leukemia harboring treatment resistant FLT3 ITD and variant FLT3 TKD mutations treated on compassionate access. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):23-24.