

Novinky prezentované na ASH 2020<sup>®</sup>  
Myelodysplastický syndrom

MUDr. Libor Červinek, Ph.D.

# The Commands Trial: A Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Luspatercept Versus Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk MDS in Erythropoiesis Stimulating Agent-Naive Patients who Require RBC Transfusions

Matteo Della Porta, Uwe Platzbecker, Valeria Santini, Guillermo Garcia-Manero, Rami S. Komrokji, Rodrigo Ito, Pierre Fenaux

- Klinická studie COMMANDS je otevřená, randomizovaná, klinická studie fáze III porovnávající efektivitu a bezpečnost podávání luspaterceptu versus epoetinu alfa u pacientů s anémií, s nízkým rizikovým skóre LR-MDS, s přítomností  $\geq 15\%$  prstenčitých sideroblastů, či bez ní. Pacienti byli závislí na transfuzní léčbě a dosud nebyli léčeni agonisty erytropoetinu.
- Do studie byli zařazeni pacienti nad 18 let s nízké rizikovým MDS  $< 5\%$  blastů v kostní dřeni, měli sérovou hladinu EPO  $< 500$  U/l a byli závislí na transfuzích erymasy (definováno jako průměrná transfuzní potřeba 2–6 transfuzí/8 týdnů za  $\geq 8$  týdnů před randomizací.
- Do studie nemohli být zařazeni pacienti již dříve léčeni agonisty erytropoetinu či G-CSF, pacienti léčeni hypometylačními preparáty, lenalidomidem, či pacienti s 5q cytogenetickou abnormalitou.

# The Commands Trial: A Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Luspatercept Versus Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low-, Low- or Intermediate-Risk MDS in Erythropoiesis Stimulating Agent-Naive Patients Who Require RBC Transfusions

- Celkově 350 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 do ramene s luspaterceptem (zahajovací dávka 1,0 mg/kg s titrací do 1,75 mg/kg) podkožně každé 3 týdny nebo s epoetinem alfa (zahajující dávka 450 IU/kg s titrací do 1,050 IU/kg) podkožně každý týden po dobu nejméně 24 týdnů.
- Pacienti pokračovali v podávání nejlepší podpůrné péče včetně aplikací krevních transfuzí. Randomizace do studie byla stratifikována na základě vstupní potřeby krevních transfuzí < 4 vs. ≥ 4 RBC jednotky za 8 týdnů, přítomnosti prstenčitých sideroblastů, dále *SF3B1* mutace a vstupní hladiny erytropoetinu (≤ 200 U/l vs. > 200 U/l). Celkově ≥ 40 % a ≤ 60 % randomizovaných pacientů vykazovalo pozitivitu prstenčitých erytroblastů (RS+) a ≥ 25 % mělo hladinu erytropoetinu sEPO > 200 U/l.
- Primárním cílem klinické studie byl počet pacientů, jež dosáhli transfuzní nezávislosti (RBC-TI) ve 12 týdnech během prvních 24 týdnů studie, s potvrzeným středním zvýšením hladiny hemoglobinu ≥ 1,5 g/dl ve srovnání se vstupní hladinou. Klíčové sekundární cíle studie byly délka trvání transfuzní independence (RBC-TI), změna v hladině hemoglobinu, dosažení léčebné odpovědi (HI-E odpověď dle International Working Group [IWG] 2006 kritérií) a bezpečnost léčby.

# **Eltrombopag in Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) with Severe Thrombocytopenia: Final Results of a Multicenter Phase II Study**

**Florence Rabian, Lionel Ades, Eric Solary, Pierre Fenaux, Raphael Itzykson**

Trombocytopenie ( $< 50 \times 10^9/l$ ) postihuje 10–30 % pacientů s CMML a je spojená se špatnou prognózou onemocnění. Trombocytopenie je způsobena jak periferním, tak i centrálním mechanismem vzniku.

V této klinické studii fáze I/II, otevřené, jednoramenné, multicentrické studie byli zařazeni pacienti splňující následující kritéria:

CMMOL dle kritérií WHO 2008 dosud neléčení, počet trombocytů  $PLT < 50 \times 10^9/l$ , myeloblasty v kostní dřeni  $\leq 5 \%$ , IPSS nízké/int-1.

U pacientů s proliferativním typem nemoci MP-CMML žádný nebo pouze 1 závažný ukazatel ( $Hb < 10 \text{ g/dl}$ ,  $ANC > 16 \times 10^9/l$ , abnormální karyotyp, extramedulární onemocnění, velikost sleziny  $< 16 \text{ cm}$ ).

Léčba eltrombopagem byla zahájena v dávce 100 mg/d se zvýšením dávky až na 300 mg/d po dobu 12 týdnů. Primárním cílem byla odpověď na hladině trombocytů (HI-P) ve 12 týdnech, dle IWG 2006 kritérií.

# Eltrombopag in Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) with Severe Thrombocytopenia: Final Results of a Multicenter Phase II Study

**Florence Rabian, Lionel Ades, Eric Solary, Pierre Fenaux, Raphael Itzykson**

Do klinické studie bylo zařazeno celkově 30 pacientů (medián věku 77,5 let; M/Ž 22/8), 19 pacientů mělo CMML-0 a 11 pacientů CMML-1 s mediánem trombocytů  $32 \times 10^9/l$  (IQR 21-43  $\times 10^9/l$ ). Dvanáct pacientů bylo závislých na podávání tranfuzí trombocytů. U 28 pacientů byla provedena sekvenace s nálezem *TET2* mutace u 26 pacientů, *RUNX1<sup>mut</sup>* u 16 pacientů, *SRSF2<sup>mut</sup>* u 11 pacientů, *ASXL1<sup>mut</sup>* u 9 pacientů.

Medián dávky eltrombopagu byl v 12 týdnech 150 mg/d (IQR 100–262,5 mg/d). Ve 12 týdnech 14 (46,7 %) pacientů dosáhlo hematologického zlepšení HI-P (95% CI 28 ; 66 %).

Pacienti s léčebnou odpovědí byli léčeni eltrombopagem s mediánem 33 týdnů (IQR 17,3–49,5 týdnů). Medián trvání léčebné odpovědi byl 3,4 měsíce (95% CI: 1,7–11,6 měsíce. V mediánu sledování 17 měsíců, 14 pacientů progredovalo a 17 zemřelo. Kumulativní 12měsíční incidence AML byla 7 % (95% CI: 1–21 %).

# Randomized Phase 2 Trial of Pevonedistat Plus Azacitidine Versus Azacitidine in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes/Chronic Myelomonocytic Leukemia or Low-Blast Acute Myeloid Leukemia: Exploratory Analysis of Patient-Reported Outcomes

Joshua F. Zeidner, Flora Mazerolle, Robert J. Fram

Randomizovaná, klinická studie fáze II, zkoumající účinnost a bezpečnost pevonedistatu (P), inhibitoru NEDD8-aktivačního enzymu, v kombinaci s azacytidinem (A), či pouze azacytidin samotný u pacientů s vysoce rizikovým myelodysplastickým syndromem, nebo s chronickou myelomonocytární leukemií, nebo akutní myelodní leukemií s nízkou hodnotou blastů, kteří dosud nebyli léčeni hypometylačními preparáty.

Ve studii byly medián přežití bez příhody 21,0 vs. 16,6 měsíce (HR = 0,665;  $P = 0,076$ ) a celkové odpovědi (kompletní remise [CR] + CR s nekompletní normalizací krevních parametrů [CRi] + parciální remise [PR] + hematologické zlepšení [HI]) 71 % (n = 39/55) vs. 60 % (n = 32/53) pro pacienty s kombinací pevonedistatu + azacytidinu ve srovnání s monoterapií azacytidinem. Publikovaná studie se zaměřila na dotazníky, které vyplnili pacienti.

# Randomized Phase 2 Trial of Pevonedistat Plus Azacitidine Versus Azacitidine in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes/Chronic Myelomonocytic Leukemia or Low-Blast Acute Myeloid Leukemia: Exploratory Analysis of Patient-Reported Outcomes

Léčba pacientů s myelodysplastickým syndromem může mít značný vliv na kvalitu života pacientů. Do sledování bylo zařazeno 120 pacientů (1 : 1). Pacienti vyplňovali tyto dotazníky: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), dotazníky kvality života (QLQ-C30), dotazníky celkové zdatnosti, únavy, dušnosti a celkového zdravotního stavu.

Dotazníky vyplnilo 112 pacientů, přičemž docházelo k postupnému snižování počtu respondentů.

Celkově dle dotazníků nebyla prokázána statisticky významná změna v QLQ-C30 skóre mezi kombinací pevonedistatu a azacytidinu a monoterapií azacytidinem.

Pacienti s kompletní léčebnou odpovědí (P + A, 40 %; A 29 %) prokázali nesignifikantní zlepšení v celkové únavě a kvalitě života. Pacienti s parciální léčebnou odpovědí měli nižší počty zlepšení sledovaných parametrů a u pacientů v progresi onemocnění se zlepšení parametrů neprokázala.

# Efficacy and Safety of Luspatercept Treatment in Patients with Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): A Retrospective Analysis from the Medalist Study

Rami S. Komrokji, Uwe Platzbecker, Pierre Fenaux, Guillermo Garcia-Manero, Ghulam J. Mufti

Anemický syndrom u pacientů s MDS/MPN-RS-T je způsoben neúčinnou erytropoézou. Luspatercept zvyšuje erytropoézu a je schválen FDA pro léčbu anémie u dospělých pacientů s nízkým rizikem (LR) MDS s prstenčitými sideroblasty (RS), nebo MDS/MPN-RS-T po selhání agonistů erytropoetinu (ESA). V randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze III MEDALIST luspatercept významně snížil transfuzní zátěž oproti placebo u pacientů s LR-MDS. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku  $\geq 18$  let; dle IPSS-R s definovaným MDS s velmi nízkým, nízkým, nebo středním rizikem a s prstenčitými sideroblasty. Pacienti byli refrakterní na podávání ESA (erytropoetin v séru  $> 200$  U/l) a vyžadovali pravidelné transfuze RBC. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k luspaterceptu (1,0 mg/kg, titrace na 1,75 mg/kg), nebo k placebo podávanému subkutánně každé 3 týdny. Primárním cílem bylo dosažení nezávislosti na transfuzi RBC (RBC-TI)  $\geq 8$  týdnů během 1–24 týdnů .



# Efficacy and Safety of Luspatercept Treatment in Patients with Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): A Retrospective Analysis from the Medalist Study

V analýze 23/229 (10,0 %) pacientů zařazených do studie MEDALIST, kteří měli MDS/MPN-RS-T podle kritérií WHO 2016, 14 dostávalo luspatercept a 9 dostávalo placebo. Pacienti v této podskupině měli medián 4,0 RBC jednotek / 8 týdnů (rozmezí 2,0–11,5) během 16 týdnů před léčbou. V rameni s luspaterceptem dosáhlo 9/14 (64,3 %) pacientů s MDS/MPN-RS-T primárního cílového parametru RBC-TI po dobu  $\geq 8$  týdnů během týdnů 1–24, ve srovnání s 2/9 pacienty (22,2 %), kteří dostávali placebo (poměr šancí 11,3; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,19; 106,12;  $p = 0,028$ ). Pacienti na luspaterceptu dosáhli klinického přínosu (dosažení RBC-TI  $\geq 8$  týdnů a/nebo modifikované hematologické zlepšení – erytroid [mHI-E]) podle kritérií IWG 2006. Medián času od začátku odpovědi na klinický přínos do konce léčby byl 94,6 týdne (rozmezí 8,0–50,0) v rameni s luspaterceptem a 23,9 týdne (rozmezí 23,7–57,9) v rameni s placebem. Během 24 týdnů bylo mHI-E dosaženo u 10 pacientů na luspaterceptu. Po 24 týdnech měli pacienti v rameni s luspaterceptem průměrné zvýšení Hb o +1,7 g/dl ve srovnání se zvýšením o +0,9 g/dl v rameni s placebem (nejmenší čtverce [LS] průměrný rozdíl +0,85 g/dl; 95% CI -1,13, +2,82).

# **Imerge: A Phase 3 Study to Evaluate Imetelstat in Transfusion-Dependent Subjects with IPSS Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) That Is Relapsed/Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment**

Uwe Platzbecker, Pierre Fenaux, David P. Steensma

Současné možnosti léčby pacientů závislých na transfuzi červených krvinek (RBC) s nízkým rizikem (LR) myelodysplastického syndromu (MDS), jež jsou refrakterní k látkám stimulujícím erytropoézu, jsou omezené.

Imetelstat je kompetitivním inhibitorem enzymatické aktivity telomerázy.

Klinická studie IMerge fáze II prokázala 8týdenní míru nezávislosti na RBC-transfuzi (RBC-TI) 42 %, 24týdenní míru RBC-TI 32 %, se střední dobou trvání TI 88 týdnů.

Odpovědi byly pozorovány u různých podtypů LR MDS.

# Imerge: A Phase 3 Study to Evaluate Imetelstat in Transfusion-Dependent Subjects with IPSS Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) That Is Relapsed/Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment

- IMerge je studie fáze II/III, do níž jsou zařazováni dospělí pacienti s nízkým nebo středním rizikem 1 (IPSS), non-del (5q) MDS, kteří jsou transfuzně dependentní, mají relaps po ESA, nebo jsou refrakterní vůči ESA a nebyli léčeni lenalidomidem, nebo hypomethylačními látkami. Studie je randomizovaná (2 : 1), dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná a porovnávací účinnost imetelstatu s placebem.
- Imetelstat bude podáván jako 2hodinová *i. v.* infuze každé 4 týdny v dávce 7,5 mg/kg. Primárním cílem studie je posoudit míru RBC-TI trvajících  $\geq 8$  týdnů. Sekundární cílové parametry zahrnují bezpečnost, rychlost RBC-TI  $\geq 24$  týdnů, čas do zahájení RBC-TI, trvání RBC-TI, rychlost hematologického zlepšení – erytroid (HI-E), množství a relativní změnu v transfuzích RBC, rychlost úplných, nebo částečných odpovědí, celkové přežití, progresi MDS, farmakokinetiku a účinek léčby na kvalitu života.
- Budou hodnoceny biomarkery relevantní pro mechanismus účinku imetelstatu, aby prokázaly cílovou inhibici a souvislost s klinickými odpověďmi.
- Budou provedeny cytogenetické a mutační analýzy k vyhodnocení dopadu imetelstatu na redukci/depleci maligních klonů vedoucí k modifikaci onemocnění.

# Initial Results of a Phase I/II Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine in Treatment-Naive and Relapsed/Refractory High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)

Kiyomi Morita, Kiran Naqvi, Guillermo Montalban Bravo

Venetoclax (VEN) je perorální inhibitor BCL2, u kterého bylo prokázáno, že překonává apoptotický stres v buňkách pacientů s vysoce rizikovým myelodysplastickým syndromem (MDS). Předklinické důkazy naznačují, že kombinace VEN a azacytidinu (Aza) vede k synergickým účinkům na myeloidní malignity. Cílem této studie je vyhodnotit bezpečnost, snášenlivost a celkovou míru odpovědi (ORR) VEN v kombinaci s přípravkem Aza u pacientů s dosud neléčeným, vysoce rizikovým relabujícím/refrakterním (R/R) MDS, nebo chronickou myelomonocytickou leukémií (CMML) na předchozí terapii hypometylačním činidlem (HMA).

# Initial Results of a Phase I/II Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine in Treatment-Naive and Relapsed/Refractory High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)

Klinická studie fáze I/II s jedním ramenem pro pacienty s vysoce rizikovým MDS nebo CMML bez předchozí léčby, či pro pacienty se selháním léčby MDS nebo CMML po HMA. Aza se podává v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> *i. v.* nebo *s. c.* po dobu 5 dnů, 1. až 5. den každého léčebného cyklu. Podání VEN se studuje v dávkách 100 mg, 200 mg nebo 400 mg denně, 1. až 7. den, nebo 1. až 14. den každého cyklu. Primárním cílem je určit maximální tolerovanou dávku a toxicitu limitující dávku VEN v kombinaci s přípravkem Aza a také vyhodnotit ORR definovanou jako dosažení úplné remise (CR), úplné remise kostní dřeně (mCR), částečné odpovědi (PR) nebo hematologické zlepšení (HI) trvajících ≥ 4 týdny. Do studie je nyní zařazeno 9 pacientů. Čtyři pacienti dostávali VEN v dávce 100 mg, 3 pacienti v dávce 200 mg a 2 pacienti v dávce 400 mg 1. až 7. den. ORR v této kohortě R/R byla 3/4 (75 %), přičemž všichni dosáhli mCR.

Jeden pacient (25%) měl stabilní onemocnění. Při mediánu doby sledování 3,6 měsíce (95% CI: 1,4–8,4) došlo u tří (33 %) k progresi onemocnění a jeden (11 %) zemřel. Pacienti dostávali medián 2 cyklů terapie (rozsah 1–4). Jeden pacient podstoupil transplantaci.

Medián přežití bez progresce (mPFS) pro celou kohortu byl 4,6 měsíce (95% CI: 3,4–NA) a medián OS nebyl dosažen. Medián trvání odpovědi byl 4,1 měsíce (95% CI: 2,4–NA).

# A Phase II Study of Double Immune Checkpoint Inhibitor Blockade with Nivolumab and Ipilimumab with or without Azacitidine in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS)

Kiyomi Morita, Hagop M. Kantarjian, Guillermo Montalban Bravo

Expres PD1 a PD-L1 je u pacientů s MDS při léčbě hypometylačními látkami (HMA) zvýšená. Ve studii bylo zkoumáno působení nivolumabu a ipilimumabu v kombinaci s azacytidinem u pacientů s myelodysplastickým syndromem.

V kohortě se selháním HMA byl nivolumab podáván v dávce 3 mg / kg *i. v.* 1. a 15. den s ipilimumabem 3 mg/kg *i. v.* 1. den 28denního cyklu. V první linii byl Aza podáván v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> *i. v.* den 1. až 5. den s nivolumabem 3 mg/kg *i. v.* 6. a 20. den s ipilimumabem 3 mg/kg *i. v.* 6. den 28denního cyklu.

Léčebná odpověď byla hodnocena na základě upravených kritérií Mezinárodní pracovní skupiny 2006 . Celková odpověď byla definována jako dosažení úplné remise (CR), CR s neúplným zotavením počtu (CRi) nebo hematologické zlepšení (HI). Celkové přežití (OS) bylo vypočteno od data zahájení léčby do data úmrtí nebo posledního sledování. Přežití bez progresu (PFS) bylo počítáno od data zahájení léčby do data progresu onemocnění nebo posledního sledování.

# A Phase II Study of Double Immune Checkpoint Inhibitor Blockade with Nivolumab and Ipilimumab with or without Azacitidine in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS)

Celkem bylo ve studii léčeno 26 pacientů. Medián věku byl 70 let (rozmezí 41–81) a 39 % mužů. Riziko IPSS bylo INT-1 u 6 (23 %) bodů, INT-2 u 11 (42 %) bodů a vysoké u 9 (35 %) bodů. Karyotyp byl normální u 5 (19 %) bodů a komplexní u 14 (54 %) bodů. Šest (23 %) pacientů mělo abnormality 5/5q, 8 (31 %) s abnormalitami 7/7q. Celkově 4 (36 %) pacienti v kohortě selhání HMA dostali Aza po 6 cyklech léčby. Celková míra odpovědí (ORR) byla 36 % v kohortě selhání HMA, včetně 1 (9 %) CR, 1 (9 %) CRi a 2 (18 %) HI. V kohortě první linie byla ORR 67 %, včetně 5 (33 %) CR a 5 (33 %) HI .

Při mediánu doby sledování 25 měsíců (95% CI: 22–NA) mělo 10 pacientů (38 %) progresi onemocnění a 18 (69 %) zemřelo. Pacienti dostávali medián 3 cyklů (rozmezí 1–10) se středem 2 (rozmezí 1–6) cyklů, dokud nedosáhli nejlepší odezvy. Pět (19 %) pacientů bylo transplantováno. V kohortě se selháním HMA byl medián OS 11,4 měsíce (95% CI: 2,7–16,4) a medián PFS byl 7,1 měsíce (95% CI: 2,7–10,8). V kohortě první linie byl medián OS 12 měsíců (95% CI: 7,5–NA) a medián PFS byl 10,0 měsíce (95% CI: 5,0–19,6).

# Long-Term Follow up of a Phase II Study of Guadecitabine (SGI-110) in Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)

Kiyomi Morita, Guillermo Montalban Bravo, Guillermo Garcia-Manero

Guadecitabin (SGI-110) je hypometylační látka nové generace (HMA), která není metabolizována cytidindeaminázou, běžnou cestou deaktivace decitabinu. Multicentrická studie fáze II prokázala klinickou aktivitu guadecitabinu u pacientů se středně a vysoce rizikovým MDS. Zde jsou výsledky studie fáze II s guadecitabinem u pacientů s dříve neléčeným MDS s vyšším rizikem. Do studie bylo zařazeno 100 pacientů s vyšším rizikem MDS nebo s chronickou myelomonocytární leukémií (CMML, IPSS INT-2, nebo vysoké, nebo s blasty v kostní dřeni [BM]  $\geq 10\%$ ), kteří byli léčeni ve studii fáze II monoterapií guadecitabinem v dávce 60 mg/m<sup>2</sup> s. c. denně po dobu 5 dnů každé 4 týdny. Odpověď byla hodnocena podle kritérií Mezinárodní pracovní skupiny 2006. Celkové přežití (OS) se počítá od data zahájení léčby do data úmrtí nebo posledního sledování. Přežití bez progresu (PFS) se počítá od data zahájení léčby do data progresu onemocnění nebo posledního sledování. Coxův regresní model byl použit k jednorozměrné a vícerozměrné analýze k identifikaci prognostických faktorů.



# Long-Term Follow up of a Phase II Study of Guadecitabine (SGI-110) in Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)

Medián věku byl 69 let (rozmezí 22–90), 93 pacientů (93 %) nebylo dříve léčeno a 82 (82 %) mělo MDS. Karyotyp byl normální u 24 (24 %) a komplexní u 39 (39 %) bodů. Nejčastěji detekované mutace byly v *TP53* (33 %), následované *ASXL1* (31 %), *TET2* (27 %), *SRSF2* (22 %), *RUNX1* (18 %) a *DNMT3A* (16 %). Pacienti dostávali medián celkem 5 cyklů (rozmezí, 1–45) guadecitabinu, se střední hodnotou 3 cyklů (rozmezí 1–26), dokud nedosáhli nejlepší odpovědi. Celková míra odpovědi (ORR) byla 62 %; 25 (25 %) s úplnou remisí (CR) 30 (30 %), s remisí kostní dřeně (mCR) s hematologickým zlepšením (HI) 7 (7 %). Dva pacienti (2 %) měli stabilní onemocnění a 33 (33 %) nevykazovalo žádnou odpověď. Při mediánu doby sledování 33,8 měsíce (95% CI: 25,9–38,0) mělo 42 pacientů (42 %) progresi onemocnění a 66 (66 %) zemřelo. Medián PFS byl 14,1 měsíce (95% CI: 10,7–19,2) a OS 16,9 měsíce (95% CI: 13,2–24,3). Pacienti s mutacemi *TP53* měli významně horší OS ve srovnání s těmi bez mutací (medián OS 11 měsíců [95% CI: 5–14] vs. 27 měsíců [95% CI: 16–33],  $p < 0,001$ ). Podle jednorozměrné analýzy, komplexní karyotyp (HR 2,78,  $p < 0,001$ ), mutace *TET2* (HR 0,44,  $p = 0,015$ ), mutace *TP53* (HR 2,48,  $p < 0,001$ ), celková odpověď (CR/mCR /HI vs. ostatní, HR 0,46,  $p = 0,002$ ), časná odpověď do 2 cyklů (HR 0,54,  $p = 0,013$ ) a allo-SCT (HR 0,25,  $p < 0,001$ ) predikovaly OS. Multivariační analýza ukázala, že mutace *TP53* (HR 2,25,  $p = 0,019$ ), celková odpověď (HR 0,42,  $p = 0,003$ ), časná odpověď (HR 0,56,  $p = 0,039$ ) a allo-SCT (HR 0,36,  $p = 0,021$ ) byly významné prognostické faktory pro OS.

# Long-Term Outcome of Low-Dose Hypomethylating Agents in Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Phase 2 Study

Koji Sasaki, Elias Jabbour, Guillermo Montalban Bravo

Hypometylační látky (HMA) (azacytadin nebo decitabin) jsou bezpečné a účinné u pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS). Cílem této studie je zhodnotit dlouhodobé výsledky studie fáze II s azacytidinem nebo decitabinem u MDS s nižším rizikem a identifikovat specifické populace pacientů s MDS s nižším rizikem.

Pacienti s dříve neléčeným MDS nebo chronickou myelomonocytární leukemií s nízkým nebo středním rizikem 1 podle mezinárodního systému prognostického skóre (IPSS) byli randomizováni k léčbě decitabinem 20 mg/m<sup>2</sup> denně, nebo azacytidinem 75 mg/m<sup>2</sup> denně ve dnech 1–3, každý 28denní cyklus. Primárním cílem byla remise (úplná remise [CR], částečná remise [PR], kostní dřeň [mCR] nebo hematologické zlepšení [HI]). Sekundárními cílovými body byly HI, nezávislost na transfuzi, cytogenetická odpověď, celkové přežití (OS) a čas do akutní myeloidní leukemie nebo smrt. Celkové přežití (OS) bylo definováno jako doba trvání od začátku léčby do data úmrtí z jakékoli příčiny nebo data posledního sledování, podle toho, co nastalo dříve.

# Long-Term Outcome of Low-Dose Hypomethylating Agents in Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Phase 2 Study

Do studie bylo zařazeno 113 pacientů s mediánem sledování 59 měsíců: 73 (65 %) pacientů bylo léčeno decitabinem a 40 (35 %) bylo léčeno azacytadinem. Celková míra odpovědi byla 67 %, respektive 48 % ve skupině s decitabinem a azacytidinem ( $P = 0,042$ ); z 59 pacientů se základní závislosti na transfuzi dosáhlo nezávislosti na transfuzi 19 (32 %), decitabin, 16/39 (41 %); azacytidin, 3/20 (15 %);  $P = 0,039$ . Medián OS byl 30 měsíců u azacytidinu a 37 měsíců u decitabinu ( $p = 0,625$ ); pětiletá míra OS byla 32 %, respektive 33 %.

Multivariační analýza identifikovala předchozí historii chemoterapie nebo ozařování ( $P = 0,002$ ; poměr rizik [HR] 2,665; 95% interval spolehlivosti [CI], 1,436–4,944), závislost na transfuzi ( $P = 0,016$ ; HR 2,023; 95% CI, 1,143–4,944), mutace v DNMT3A ( $P = 0,006$ ; HR 4,266; 95% CI, 1,509–12,062), *TP53* ( $P < 0,001$ ; HR 5,594; 95% CI, 2,198–14,234), U2AF1 ( $P = 0,018$ ; HR 2,263; 95% CI, 1,153–4,442) a úplná odpověď na léčbu HMA ( $P < 0,001$ ; HR 0,295; 95% CI, 0,154–0,568) jako prognostické faktory pro přežití. Typ terapie HMA nebyl prognostickým faktorem přežití podle jednorozměrné analýzy ( $P = 0,625$ ; HR 0,891; 95% CI, 0,559–1,418). Ve srovnání s historickou kontrolní skupinou 648 pacientů s IPSS s nízkým / středním rizikem IPSS, kteří nebyli léčeni HMA v první linii, bylo u vysoce rizikové skupiny podle MDA-LR-PSS pozorováno zlepšení přežití s nízkou dávkou HMA ( $P = 0,014$ ; HR 0,597; 95% CI, 0,396–0,900).