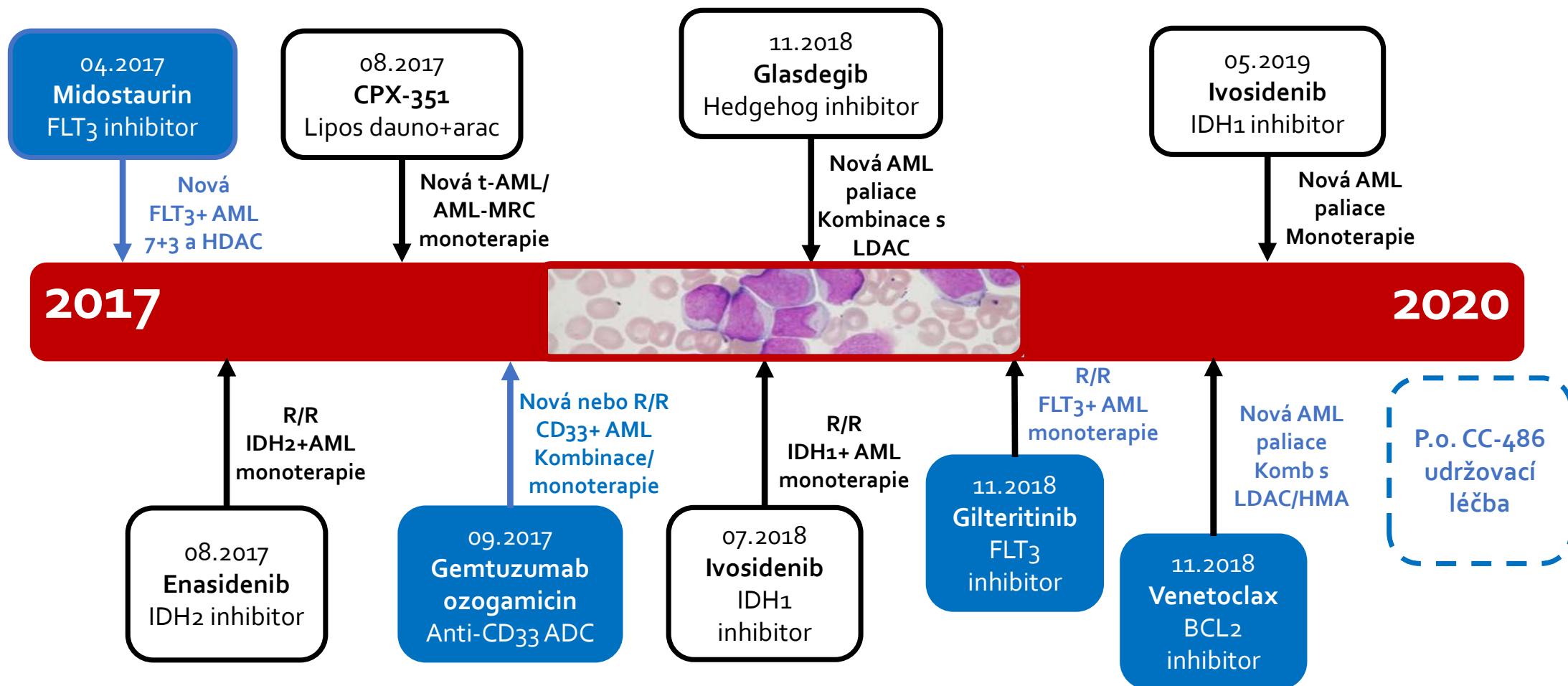


Nové léky v léčbě AML – reálná praxe



MUDr. Barbora Weinbergerová, Ph.D.

Nová léčba u AML



Nová léčba u AML

- 1. Kurativní léčba**
2. Udržovací léčba
3. Léčba relaps/refrakterita
4. Paliativní léčba

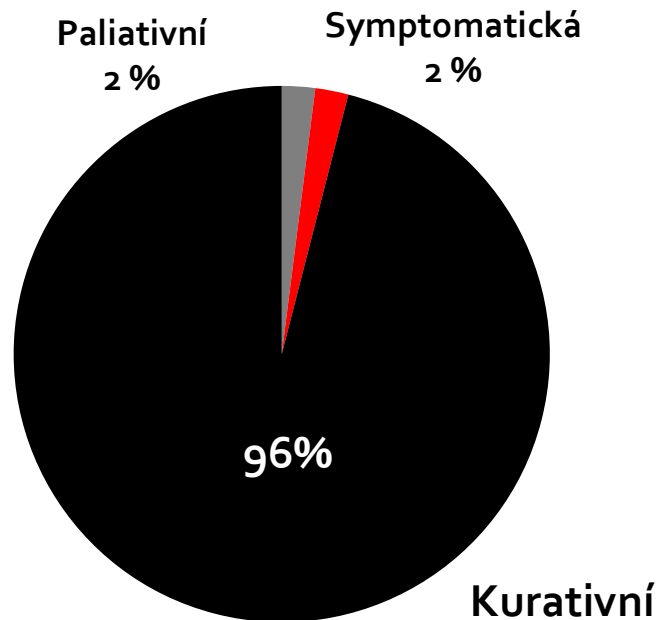
AML nová diagnóza

DATOL

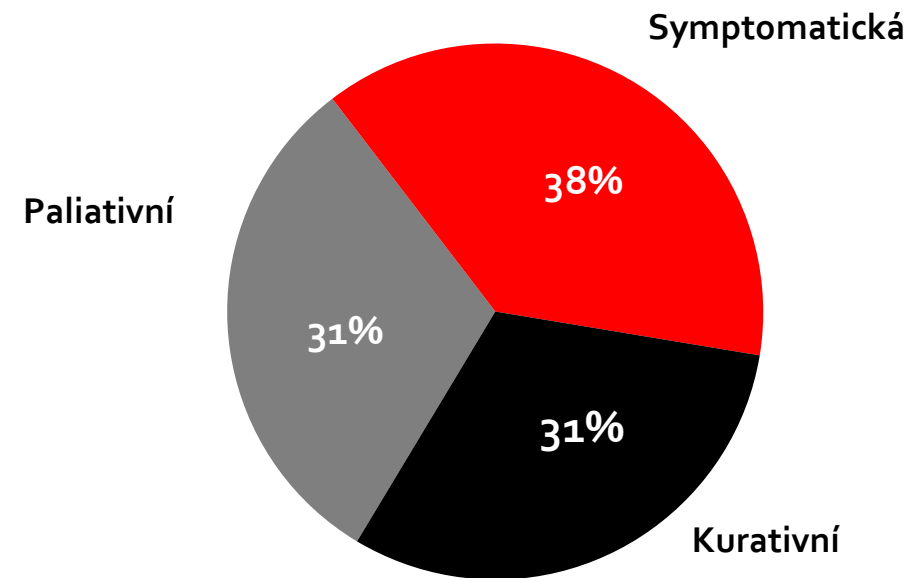
Interní hematologická
a onkologická klinika
FN Brno a LF MU

AML „de novo“ na IHOK rozděleno podle věku a léčebného záměru:

< 60 let
[n=552 (42%)]



≥ 60 let
[n=763 (58%)]

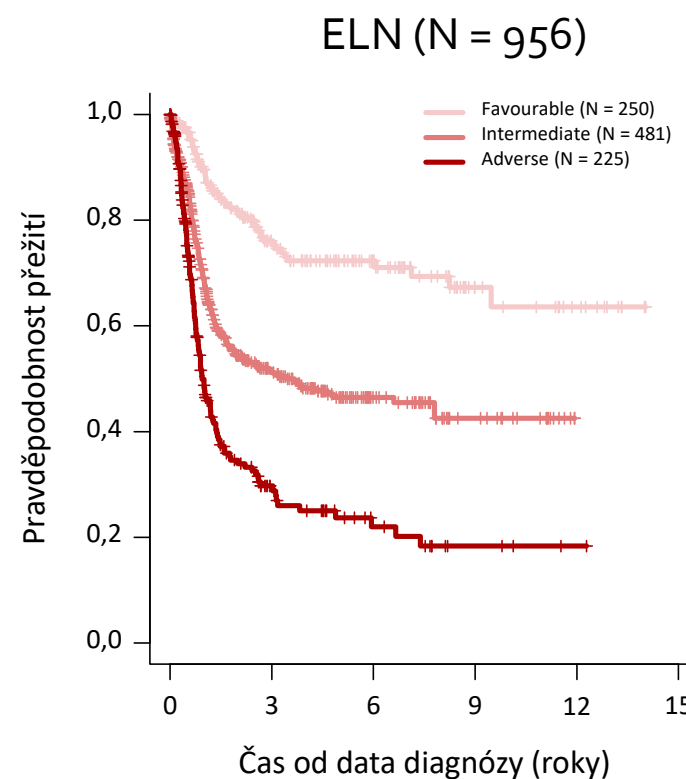
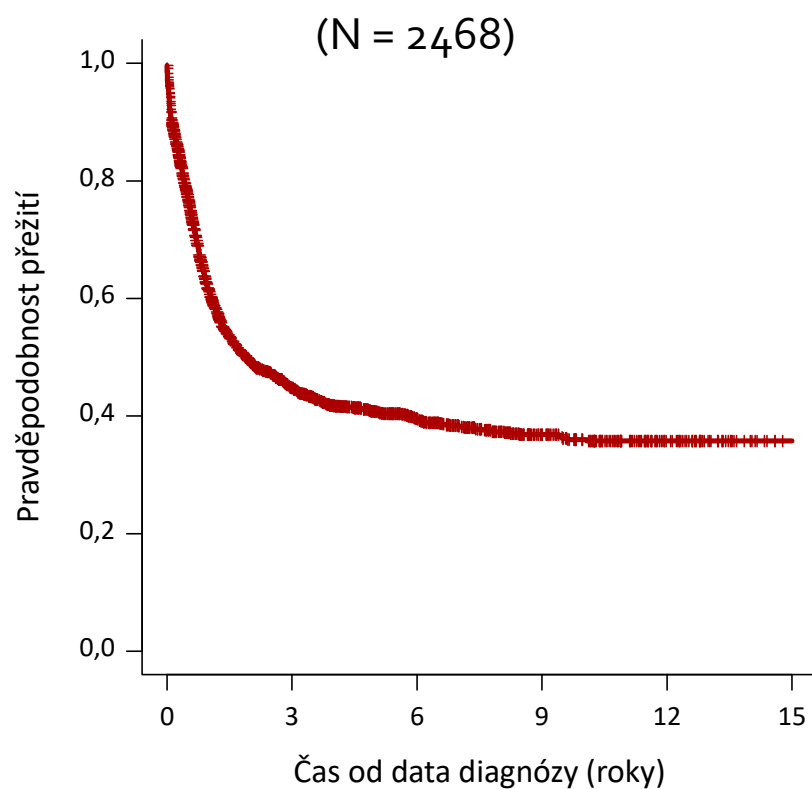


AML kurativní léčba

DATOL

CELL
the Czech leukemia
study group for life

Celkové přežívání (OS) u AML léčených intenzivně

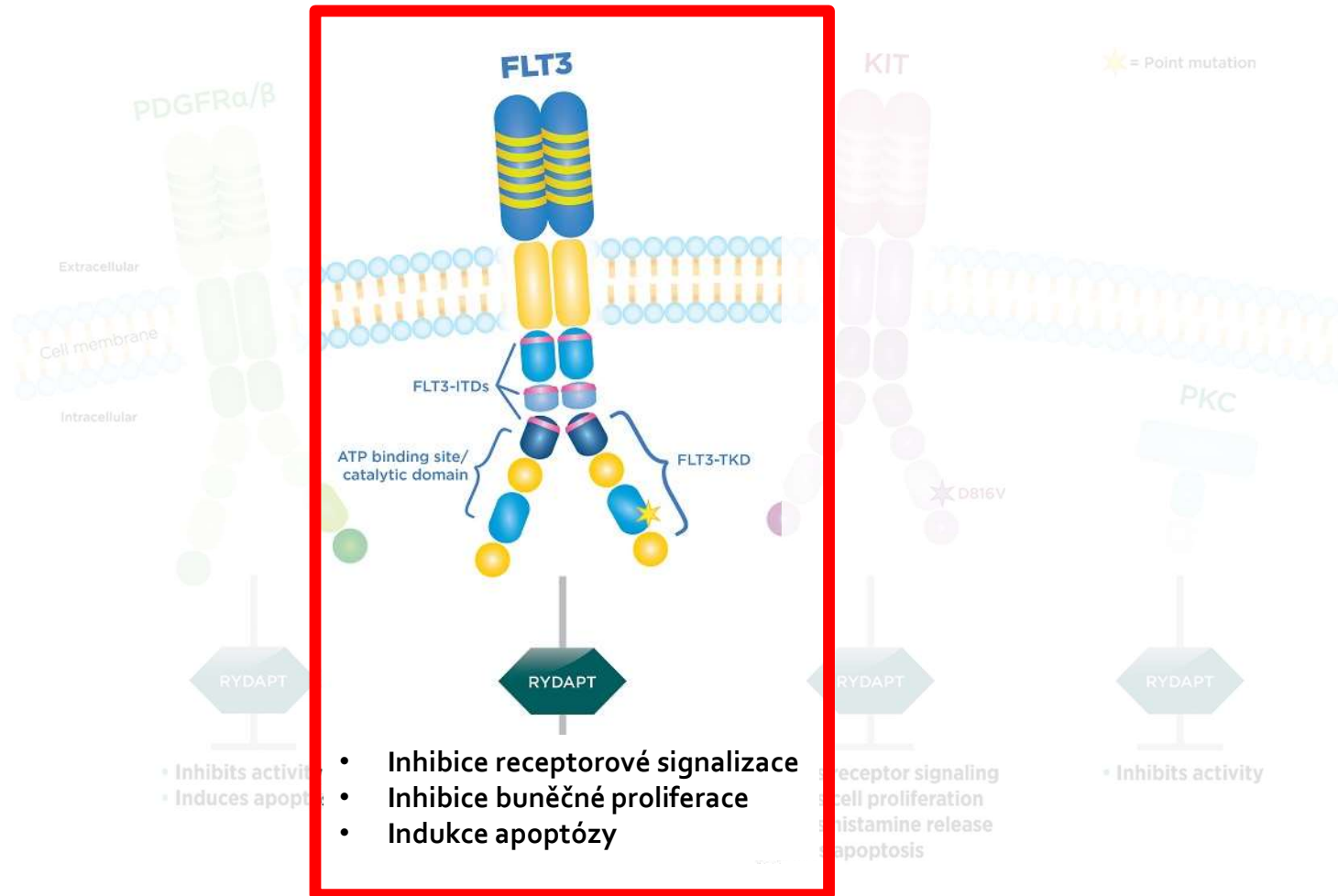
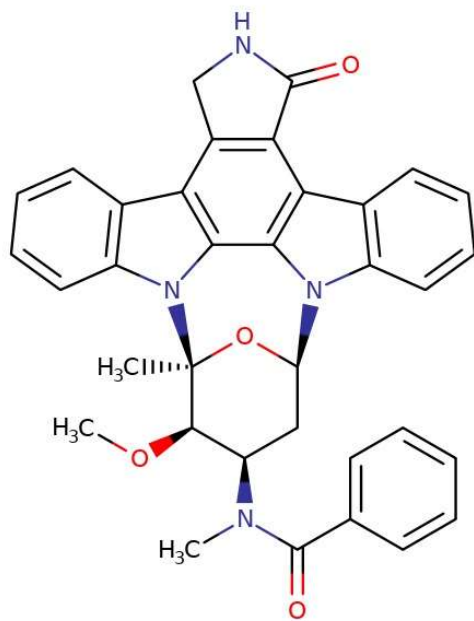


Rydapt®

– midostaurin



Midostaurin u AML – mechanismus účinku

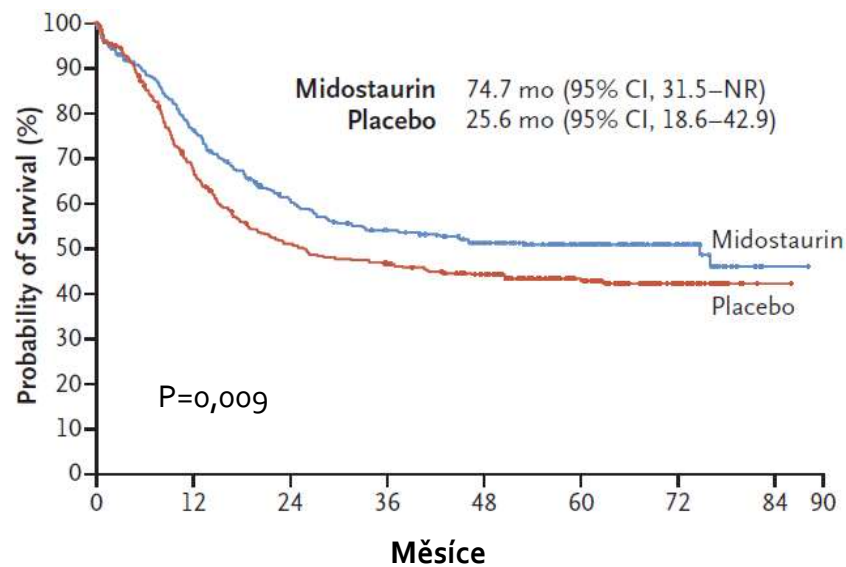


Midostaurin u AML – registrační studie

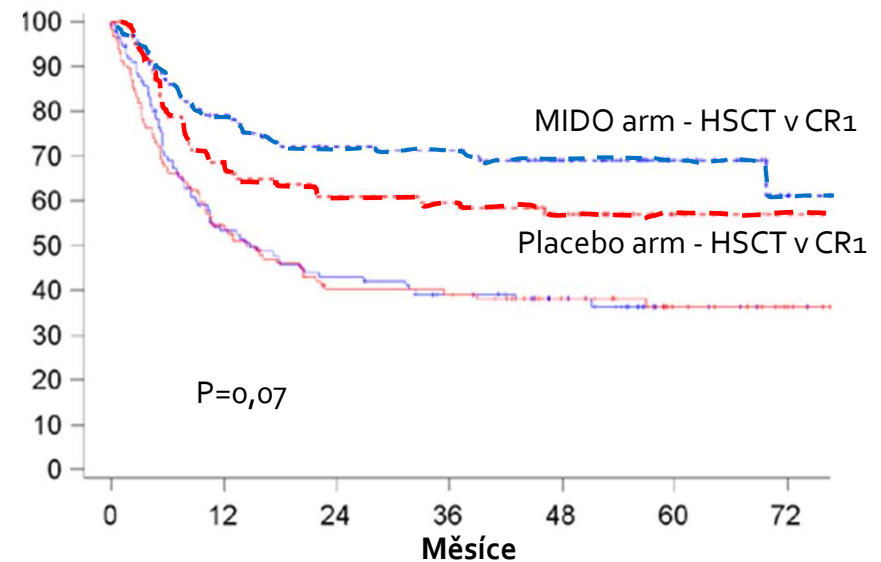
Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation

R.M. Stone, S.J. Mandrekar, B.L. Sanford, K. Laumann, S. Geyer, C.D. Bloomfield, C. Thiede, T.W. Prior, K. Döhner, G. Marcucci, F. Lo-Coco, R.B. Klisovic, A. Wei, J. Sierra, M.A. Sanz, J.M. Brandwein, T. de Witte, D. Niederwieser, F.R. Appelbaum, B.C. Medeiros, M.S. Tallman, J. Krauter, R.F. Schlenk, A. Ganser, H. Serve, G. Ehninger, S. Amadori, R.A. Larson, and H. Döhner

Celkové přežití



Alogenní HSCT v první linii

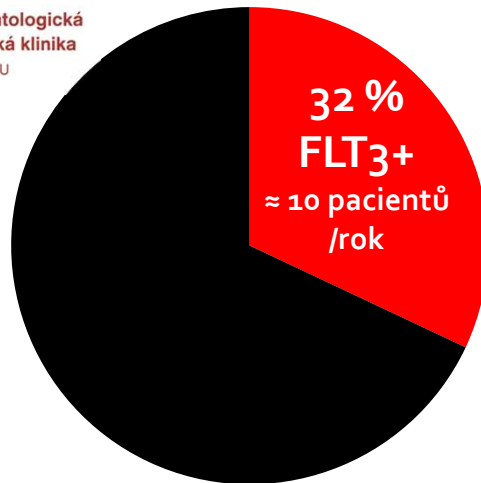


Midostaurin u AML – indikační kritéria SÚKL

- V ČR přípravek registrován 2017, úhrada stanovena 2019

Pacient s nově diagnostikovanou AML s ECOG 0-1 (bez významných komorbidit) s mutací genu FLT3 v kombinaci se standardní indukcí (1-2 cykly) a konsolidací (až 4 cykly) s kurativním záměrem.

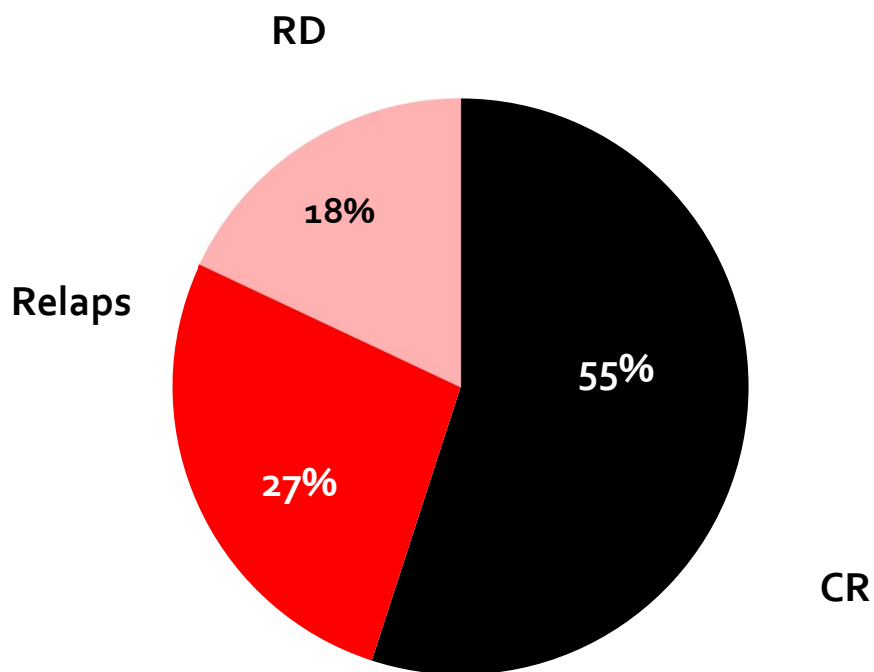
Interní hematologická
a onkologická klinika
FN Brno a LF MU



Midostaurin u AML – praxe na IHOK

Léčebná odpověď:
(medián sledování – 14 měsíců – min 2, max 35)

N= 11*



1 pacient zemřel – RD

Komplikace MIDO:

Toxicita gr.	% pacientů
Jaterní toxita gr. 1-2	70
Jaterní toxita gr. 3-4	20
Bolest hlavy gr.1-2	10
Nausea gr.1-2	20
Zvracení gr.1-2	10

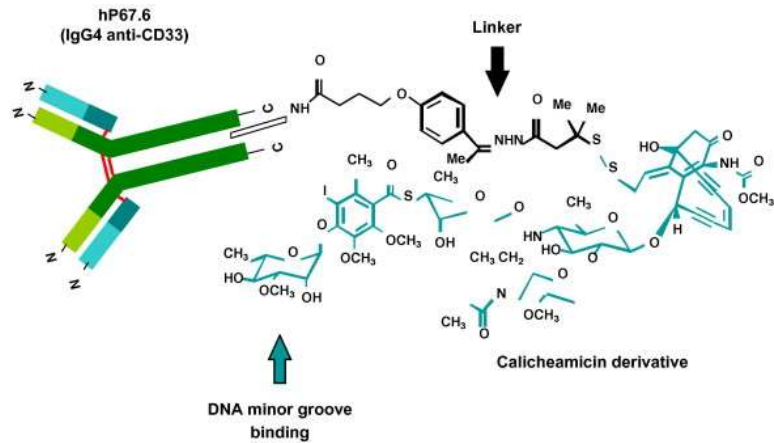
* 4 pacienti byli léčeni kombinací MIDO+GO

Mylotarg®

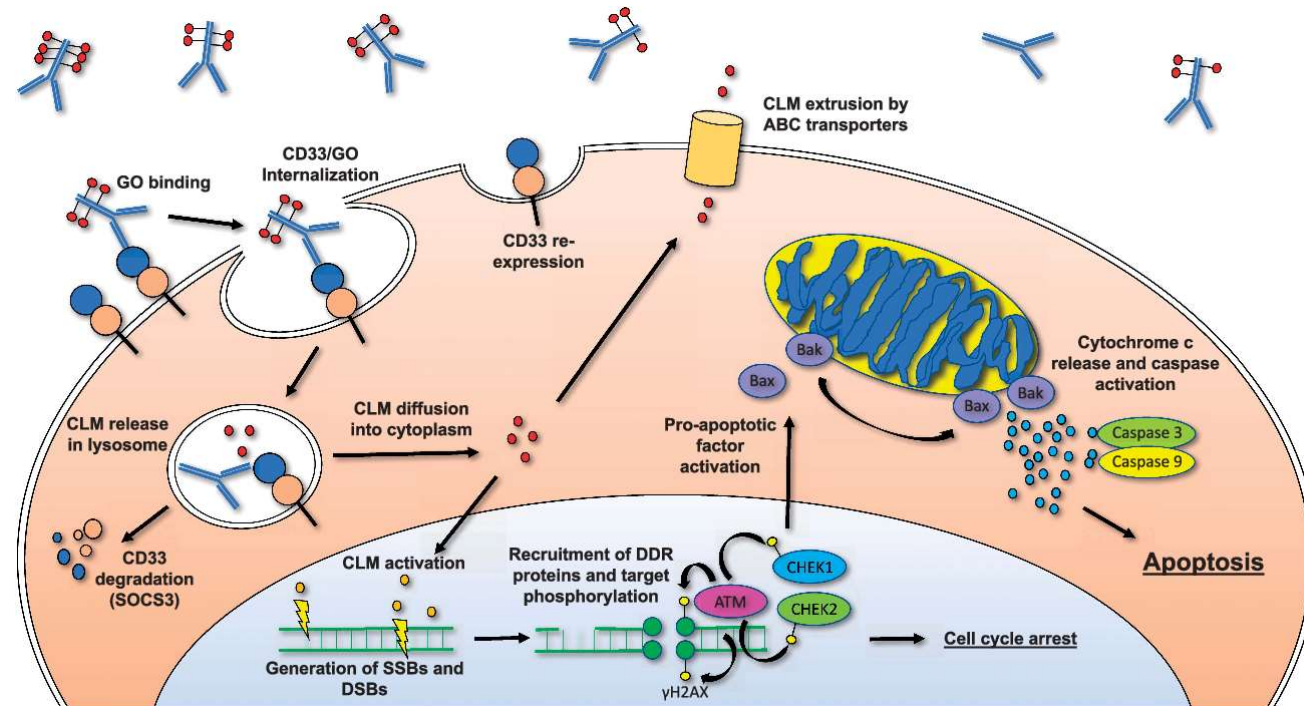
– gemtuzumab ozogamicin



GO u AML – mechanismus účinku



Anti-CD33 + calicheamicin



* Stasi R., Evangelista M.L., Buccisano F., Venditti A., Amadori S., Gemtuzumab ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia, Cancer Treatment Reviews, Volume 34, Issue 1, 2008:49-60,

* Godwin C.D., Gale R., Walter R. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia. Leukemia 2017:1855.

Gemtuzumab ozogamicin u AML – v čase



A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia

Stephen H. Petersdorf,¹ Kenneth J. Kopecky,^{1,2} Marilyn Slovak,³ Cheryl Willman,⁴ Thomas Nevill,⁵ Joseph Brandwein,⁶ Richard A. Larson,⁷ Harry P. Erba,⁸ Patrick J. Stiff,⁹ Robert K. Stuart,¹⁰ Roland B. Walter,¹ Martin S. Tallman,¹¹ Leif Stenke,¹² and Frederick R. Appelbaum¹

- **GO 9 mg/m² D1 a D14**
- CD33+ AML relaps >60 let, paliace
- **jaterní toxicita, prolongovaná cytopenie**

- Indukce **+/- GO 6 mg/m² D4**
- Udržovací **+/- GO 5mg/m² 3* á 28 dní**
- Stejný CR, RFS a OS
- **Vyšší mortalita s GO**
 - Studie předčasně ukončena

THE LANCET
Oncology

Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials

Robert K Hills, Sylvie Costajume, Frederick R Appelbaum, Jacques Delaunay, Stephen Petersdorf, Megan Othman, Elhu H Estey, Hervé Dombret, Sylvie Chevret, Norbert Ifrah, Jean-Yves Cahn, Christian Richer, Lucy Chilton, Anthony V Moorman, Alan K Burnett

- CHT vs. CHT+GO
- **Redukce RFS a zlepšení OS u AML s nízkým a středním rizikem**
- **3mg/m² vs. 6 mg/m² stejná účinnost, ale nižší toxicita**



Gemtuzumab ozogamicin for *de novo* acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial

Juliette Lambert,¹ Cécile Pautas,² Christine Terré,³ Emmanuel Raffoux,⁴

- reexprese CD33
- incidence VOD asociovaná s max. koncentrací GO po 1.dávce
- rozložení celkové dávky do více dnů s cílem snížení toxicity GO

2000



schválen

2010

GO stažen z trhu

2014



schválen

2017

2019

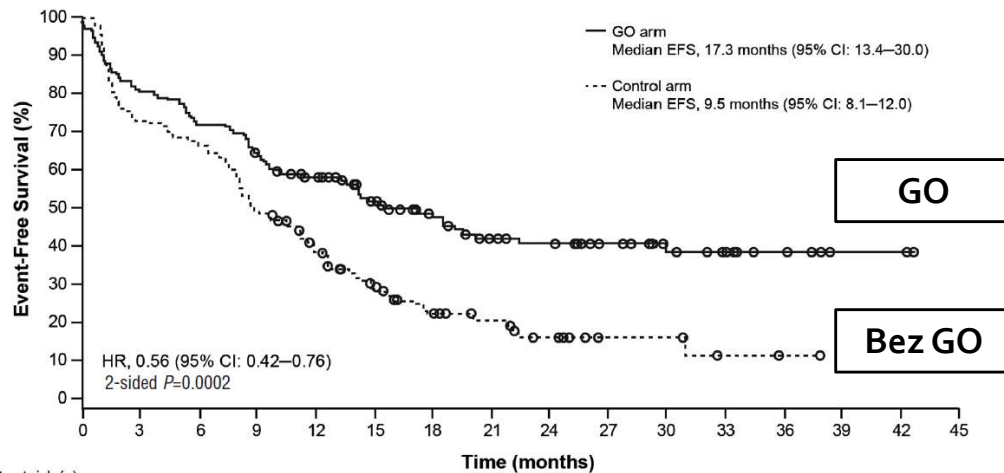
ALFA-0701 trial

Gemtuzumab ozogamicin u AML

Gemtuzumab ozogamicin for *de novo* acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial

Juliette Lambert,¹ Cécile Pautas,² Christine Terré,³ Emmanuel Raffoux,⁴

Přežití bez události:



Patients at risk (n):

GO	135	109	98	86	74	57	47	36	32	25	18	15	10	3	3	0
Control	136	100	93	69	51	32	21	16	10	5	5	2	1	0		

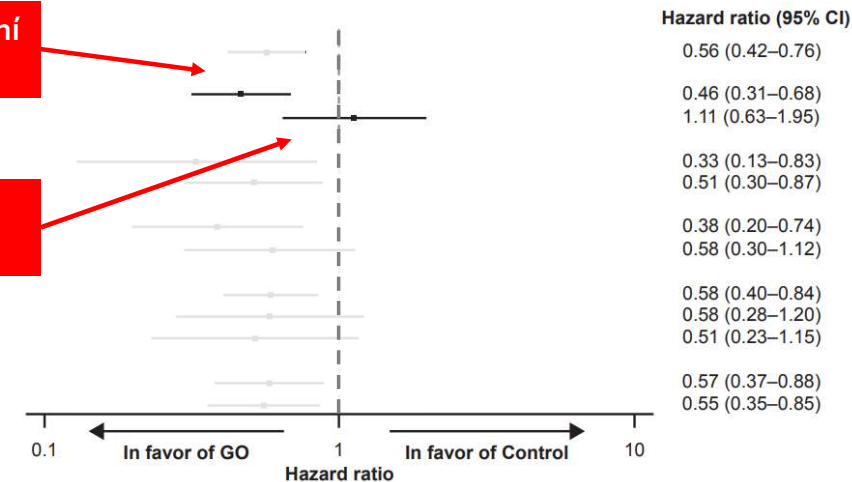
Přežití bez události rozděleno do skupin:

**Příznivá+střední
cytogenetika**

Unfavorable
FLT3-ITD
Positive

**Nepříznivá
cytogenetika**

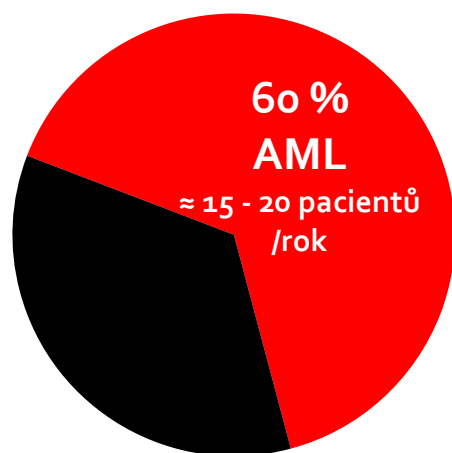
Positive
Negative
Unknown
Gender
Male
Female



GO u AML – indikační kritéria SÚKL

- V ČR přípravek registrován 2018, úhrada stanovena červen 2020

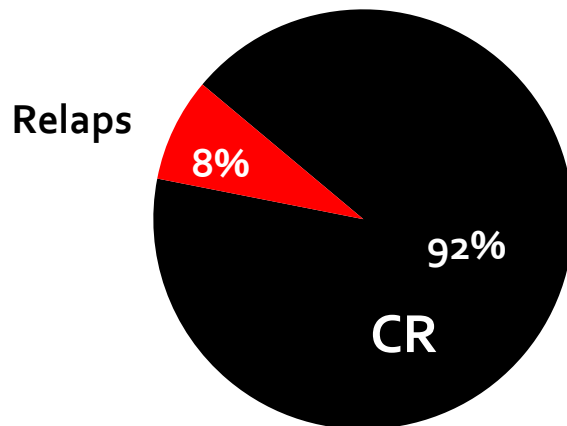
Pacient s nově diagnostikovanou CD33+ primární AML v kombinaci s cytarabinem a daunorubicinem v příznivém nebo středním cytogenetickém riziku s ECOG 0-1 (ECOG2 bez významných komorbidit) v 1 indukci a 2 konsolidacích.



GO u AML – praxe na IHOK

Léčebná odpověď:
(medián sledování – 9 měsíců - min 1, max 12)

N= 15*



Komplikace GO:

Komplikace	% pacientů
Jaterní toxicita gr. 1-2	67
Jaterní toxicita gr. 3	13
Kolitida	47
VOD	7
Cholecystitida	13
Krvácení z GIT	13

Délka trombocytopenie gr. 3-4 po 1. indukci – medián 26 dní vs. 23 dní bez GO (ve studii 34 dní vs. 29 dní)

Léčba GO ukončena pro komplikace u 27% pacientů vs. 30% pacientů ve studii

* 4 pacienti byli léčeni kombinací MIDO+GO

* 1 pacientka zemřela na komplikace léčby

GO a MIDO u AML – kazuistika

- 12/07/2020 – příjem na IHOK JIP
 - 41 letý muž – tesař – fumátor
 - OA + FA: sine
 - NO: váhový úbytek 15 kg za 3 týdny, nechutenství, infekce nosohltanu
 - ECOG 2, bledý, hypertrofie tonsil, játra + 10cm přes oblouk, slezina +10cm přes oblouk
 - LEU 426 HGB 32 HKT 0,1 TRO 35 NEDIF BUŇKY+BLASTY 94 %
 - INR 1,6 FBG 1,4 aPTT 47 AT 80 DD 1,3
 - UREA 13 KREA 236 KM 1006 CRP 42 LD 37
 - Klinicky bez známek leukostázy, laboratorní známky TLS
- Akutní myeloidní leukémie, CD33+, FLT3-ITD, FLT3-TKD, RUNX1

GO a MIDO u AML – kazuistika

- 21/07/2020 – **start intenzivní léčby v kombinaci s GO a MIDO**
 - Indukce + konzolidace
 - Komplikace: kolitida s mnohočetnými ulceracemi céka a kolon ascendens s krvácením do GIT
 - Léčebná odpověď: CHR s MRD_{mol} negativitou*
- 30/10/2020 – **Den 0 – alogenní HSCT od HLA identického bratra (Flu-Bu4)**
- 21/06/2021 – **D234 po alogenní HSCT**
 - ECOG 0
 - Imunosuprese ukončena k 28/01/2021, kompletní chimerismus, bez známek GvHD
 - **Trvá kompletní hematologická remise s MRD_{mol} negativitou**

* Detekce pomocí pacient specifické kvantitativní real-time PCR

1. Kurativní léčba
- 2. Udržovací léčba**
3. Léčba relaps/refrakterita
4. Paliativní léčba

Azacytidine v udržovací léčbě u AML

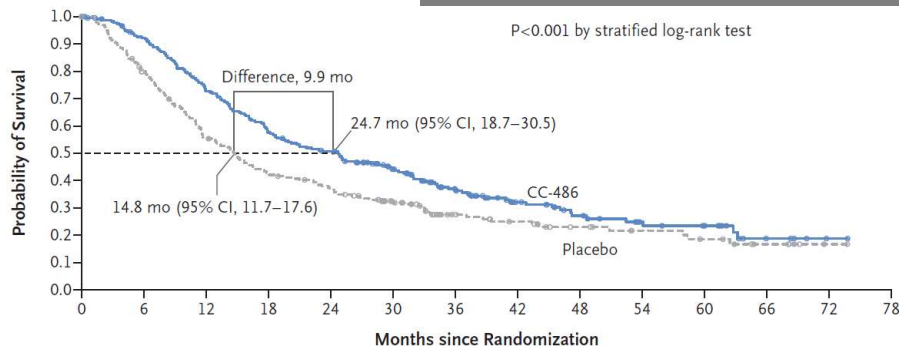
AML v 1. CR po intenzivní léčbě

Azacytidine 300 mg p.o./ Placebo á 24 hodin D1-14
á 28 dní

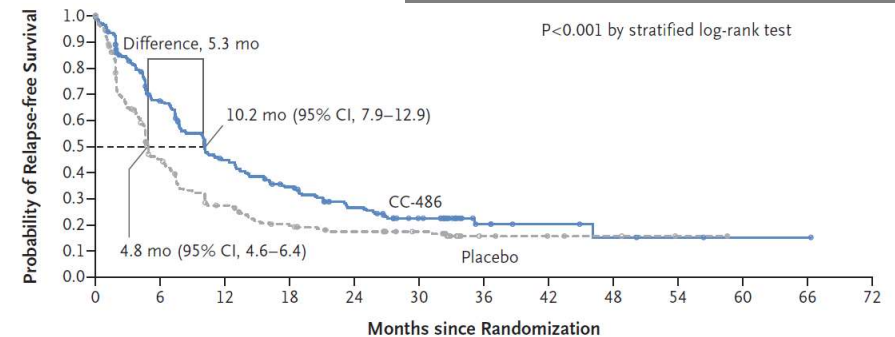
Extenzivní fáze

Pacienti v rameni s AZA
pokračují v léčbě

Celkové přežívání



Přežití bez relapsu



- AZA prodlužuje medián celkového přežití o 10 měsíců a přežití bez relapsu o 5 měsíců v porovnání s placebem.

AZA+venetoclax v udržovací léčbě u AML

AML v 1. CR bez
aloSCT

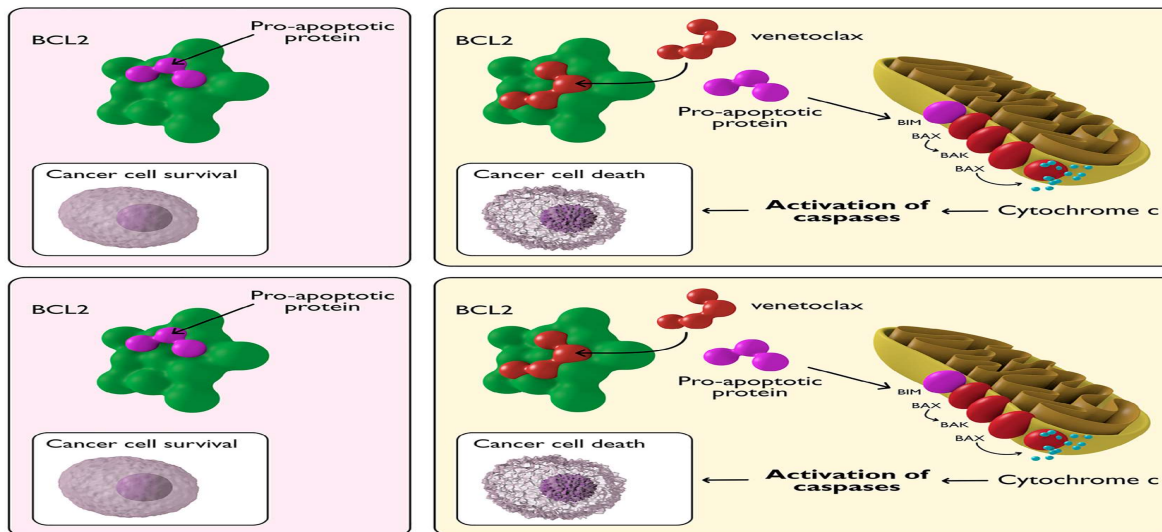
Part 1

Azacitidine 36 mg/m² s.c. D1-5 á 28 dní
+ Venetoclax 400 mg p.o. D1-28

Part 2 – randomizace 1:1

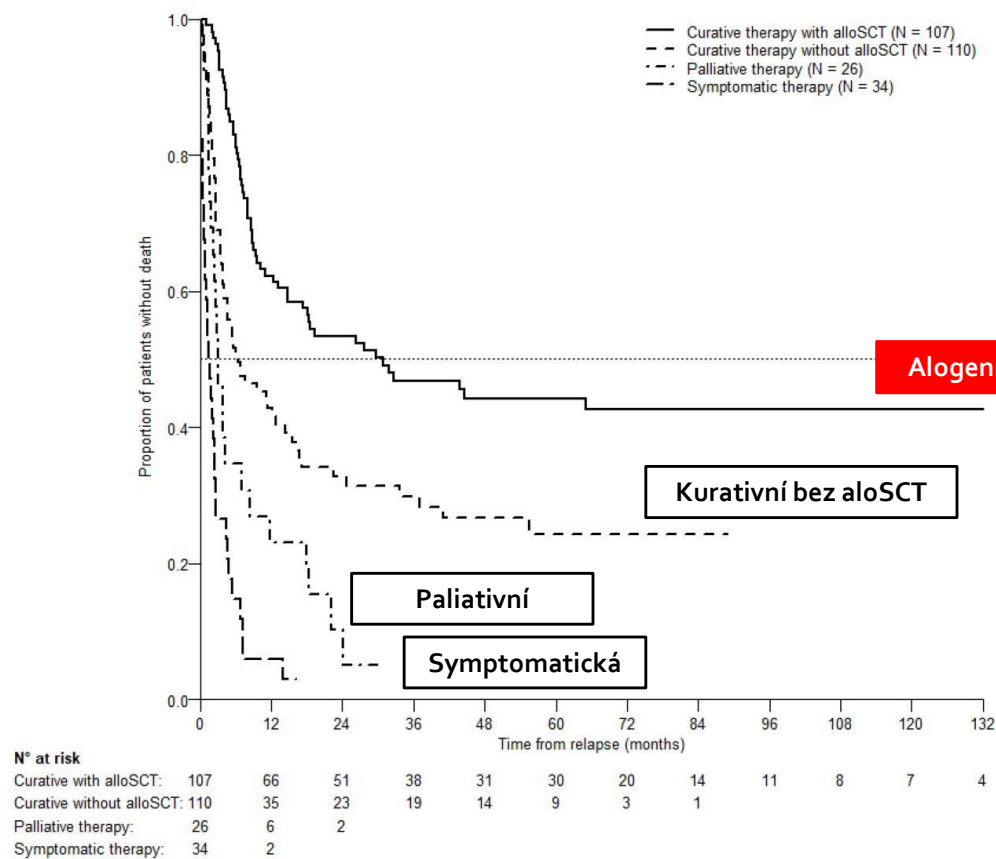
Azacitidine 36 mg/m² s.c. D1-5 á 28 dní celkem 6 cyklů
+ Venetoclax 400 mg p.o. D1-28 celkem 24 cyklů

Nejlepší dostupná léčba

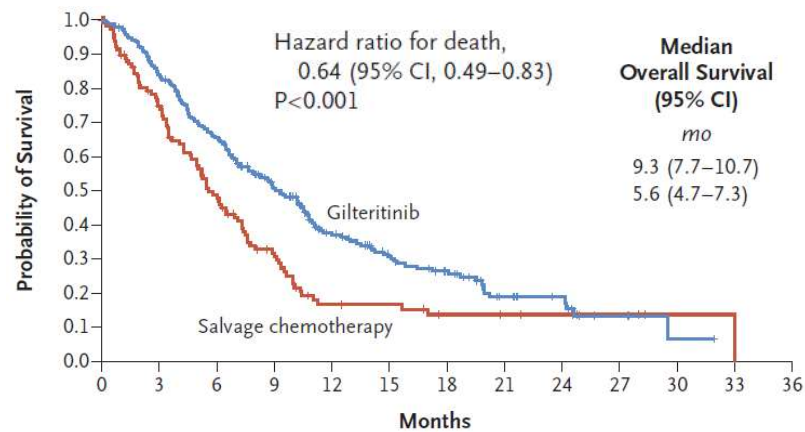


1. Kurativní léčba
2. Udržovací léčba
- 3. Léčba relaps/refrakterita**
4. Paliativní léčba

Celkové přežívání podle typu léčby relapsu:



Gilteritinib u FLT3+ relabované/refrakterní AML



- V ČR je přípravek registrován od roku 2019, má stanovenou úhradu od 1.6.2021

Přípravek Xospata je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů, kteří mají relabující nebo refrakterní akutní myeloidní leukemii (AML) s mutací FLT3



– → Alo SCT

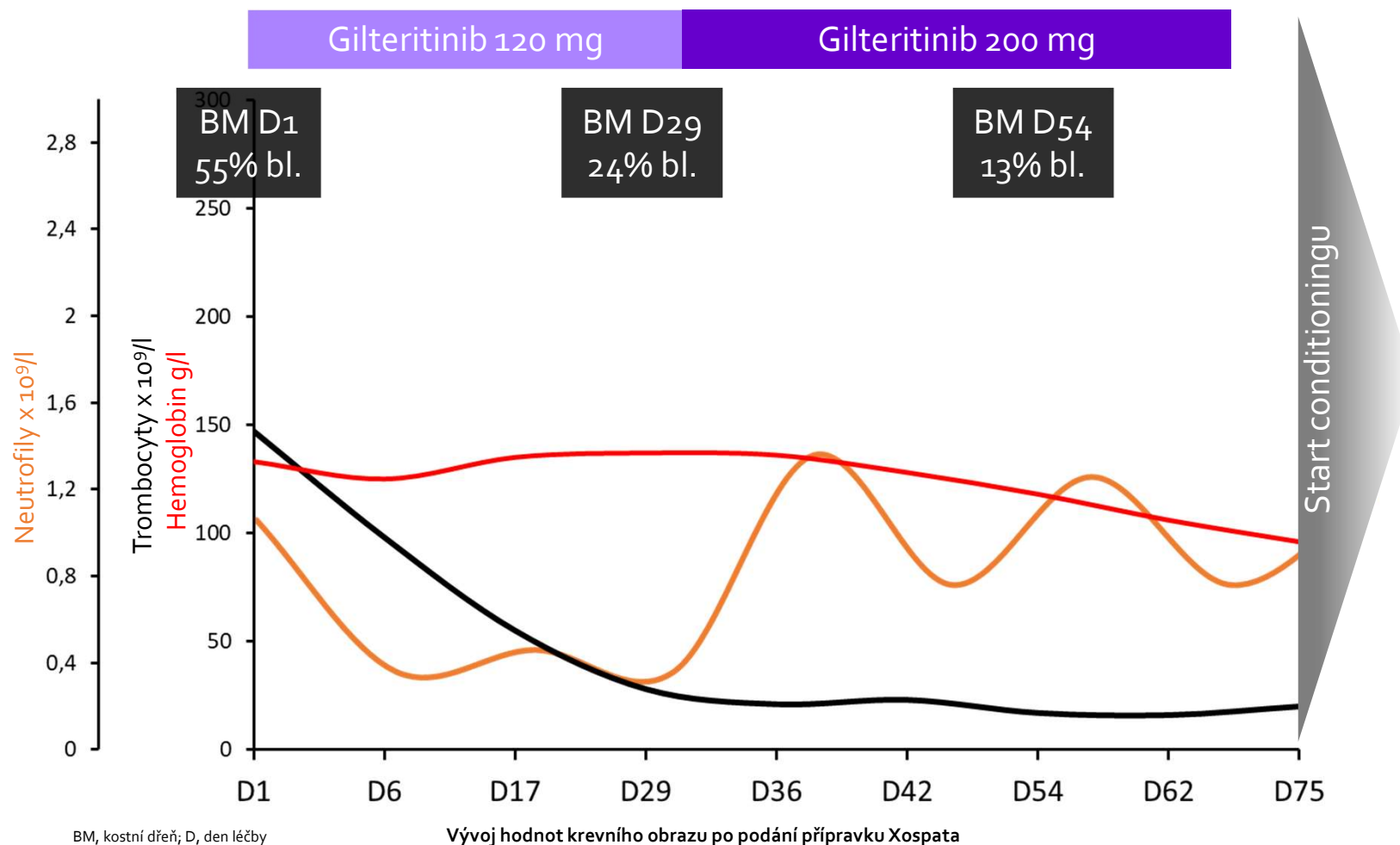


Perl et al., NEJM 2019

Gilteritinib u AML – kazuistika

- 07/10/2019 – příjem na IHOK
 - 46 letá žena bez komorbidit
 - **LEU 89** HGB 61 TRO 73 **BLAST 65%**
 - INR 1.3 fbg 6 aPTT 52 AT 103 DD 3
 - CRP 230 LD 12
 - Bez známek leukostázy
- Akutní myeloidní leukémie, FLT3-TKD, RUNX1, KRAS – high risk dle ELN 2017
- Refrakterní AML FLT3+ po 2* indukci a 2* salvage terapii FLAG

Gilteritinib u AML – kazuistika



Gilteritinib u AML – kazuistika

- 25/05/2020 – Den 0 – alogenní 9/10 MUD HSCT (FLAMSA+TBI₄/Cy)
 - 21/06/2021 – D+392 po alogenní transplantaci
 - Bez imunosuprese, bez známek GvHD, kompletní chimerismus
- Trvá léčebná odpověď: CR s MRD_{mol} negativitou

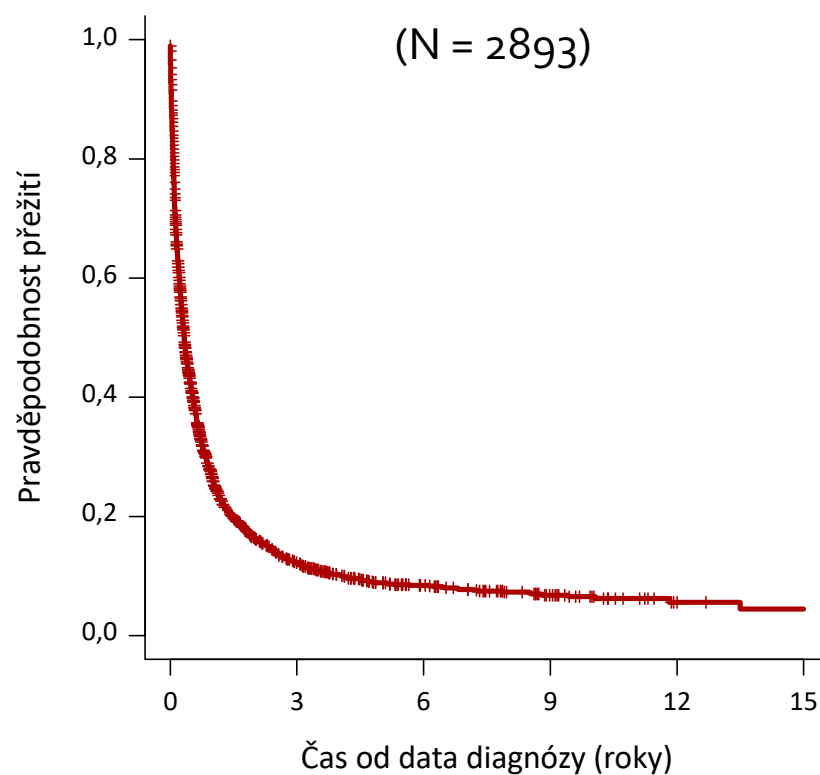
1. Kurativní léčba
2. Udržovací léčba
3. Léčba relaps/refrakterita
- 4. Paliativní léčba**

AML paliativní léčba

DATOL

CELL
the Czech leukemia
study group for life

Celkové přežívání (OS) u AML léčených paliativně

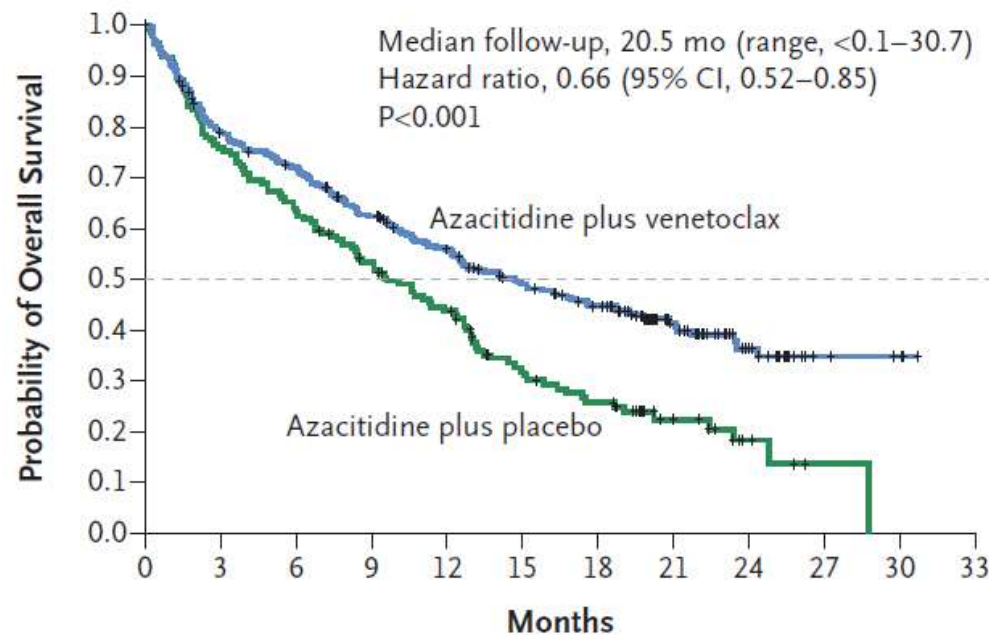


Medián	95% IS
0,3 roků	0,3-0,4 roků

Rok	OS
1	26,4 %
2	16,4 %
3	12,2 %
4	10,2 %
5	8,8 %
6	8,4 %
8	7,3 %
10	6,5 %
12	5,6 %
14	4,5 %
16	4,5 %

Venetoclax+azacitidin v paliativní léčbě AML

Nově diagnostikovaná AML nevhodná k intenzivní léčbě:



- Dosažení CR v rameni AZA/VEN vs. AZA/PBO: 37 % vs. 18 %
- Medián OS v rameni AZA/VEN vs. AZA/PBO: 15 vs. 10 měsíců

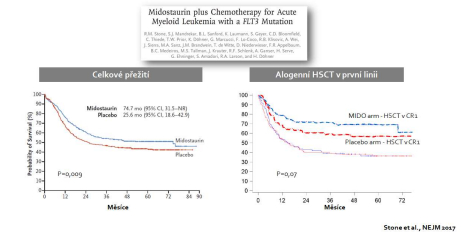


DiNardo et al., NEJM 2020

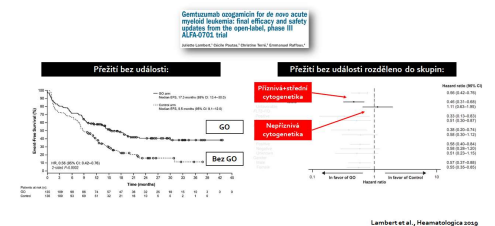
Závěry

- Midostaurin zlepšuje výsledky léčby „de novo“ FLT3+ AML po přidání k indukční a konzolidační léčbě s přijatelnou toxicitou
- Gemtuzumab ozogamicin zlepšuje výsledky „de novo“ CD33+ AML v příznivé a střední cytogenetické skupině v kombinaci s indukční a konzolidační léčbou
 - protrahované hluboké trombocytopenie a krvácivé komplikace
 - riziko venookluzivní nemoci jater (VOD)
- Gilteritinib představuje „bridge“ k alogenní transplantaci u relabovaných či refrakterních FLT3+ AML

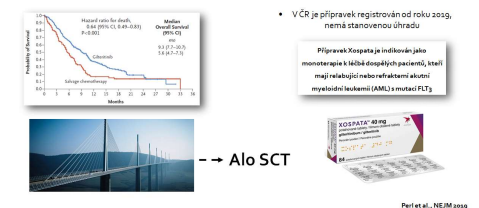
Midostaurin u AML – registrační studie



Gemtuzumab ozogamicin u AML



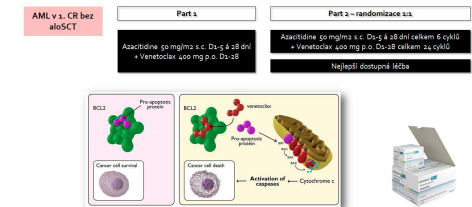
Gilteritinib u FLT3+ relabované/refrakterní AML



Závěry

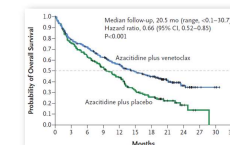
- Venetoclax v kombinaci s azacytidinem představuje lék s obrovským potenciálem zlepšení léčebných výsledků u AML

AZA+venetoclax v udržovací léčbě u AML



Venetoclax+azacitidin v paliativní léčbě AML

Nově diagnostikovaná AML nevhodná k intenzivní léčbě:



- Dosažení CR v rameni AZA/VEN vs. AZA/PBO: 37 % vs. 18 %
- Medián OS v rameni AZA/VEN vs. AZA/PBO: 15 vs. 10 měsíců



DiNardo et al., NEJM 2019



Děkuji za pozornost