

Novinky v oblasti MDS prezentované na EHA[®] 2021

MUDr. Libor Červinek

LUSPATERCEPT REDUCES RED BLOOD CELL TRANSFUSIONS IN PATIENTS WITH LOWER-RISK MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES REGARDLESS OF BASELINE TRANSFUSION BURDEN IN THE MEDALIST STUDY: G. Garcia-Manero P. Fenaux , U. Platzbecker

MEDALIST je aktivní, randomizovaná, klinická studie fáze III, zkoumající léčebný efekt a bezpečnost podání luspaterceptu u pacientů s transfuzně dependentním, myelodysplastickým syndromem s prstenčitými sideroblasty, jež je refrakterní k podání erytropoézu stimulujících faktorů. Dosažení transfuzní independence vede ke zlepšení prognózy u pacientů s MDS.

Studie si všímá rozdílných vstupních kritérií základního onemocnění.

LUSPATERCEPT REDUCES RED BLOOD CELL TRANSFUSIONS IN PATIENTS WITH LOWER-RISK MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES REGARDLESS OF BASELINE TRANSFUSION BURDEN IN THE MEDALIST STUDY G. Garcia-Manero P. Fenaux , U. Platzbecker

Výsledky:

Ze skupiny pacientů léčených luspaterceptem jich 68 nesplnilo primární cíl během prvních 24 týdnů a pokračovali v léčbě. Během týdnů 25–48, 16,2 %

(n = 11/68) z těchto pacientů dosáhlo transfuzní nezávislosti RBC-TI \geq 8 týdnů.

V dalších následujících týdnech 1–48, 60,3 % (n = 41/68) pacientů nedosáhlo primárního cíle dosažení \geq 50% redukce v počtu transfuzí, 47,1 % z nich

(n = 32/68) dosáhlo zlepšení odpovědi v erytroidní linii HI-E.

Celkově 60,3 % (n = 41/68) dosáhlo \geq 50% snížení potřeby transfuzí oproti vstupu,

22,1 % (n = 15/68) dosáhlo transfuzní nezávislosti

RBC-TI \geq 8 a 48,5 % (n = 33/68) dosáhlo odpovědi v erytroidní linii HI-E .

Závěr studie MEDALIST: léčba luspaterceptem snížila kumulativní spotřebu transfuzí ve srovnání s placebem v prvních 24 týdnech léčby.

EFFICACY OF IMETELSTAT IS INDEPENDENT OF MOLECULAR SUBTYPES IN HEAVILY TRANSFUSED NONDEL(5Q) LOWER RISK MDS (LR-MDS) RELAPSED/REFRACTORY (R/R) TO ERYTHROPOIESIS STIMULATING AGENTS (ESA) U.

Platzbecker , P. Fenaux , K. Van Eygen

IMerge -MDS3001 je klinická studie fáze II/III, zkoumající imetelstat, inhibitor telomerázy u pacientů s transfuzní dependencí s MDS nízkého rizika, kteří jsou rezistentní k podávání erytropoézu stimulujících prostředků.

Výsledky studie fáze II prokázaly, že imetelstat byl schopen navodit transfuzní independenci s příznivým bezpečnostním profilem.

Při mediánu sledování 24 měsíců ve fázi II, 42 %, 32 % a 29 % z 38 pacientů dosáhlo ≥ 8 týdenní (w), ≥ 24 týdenní a 1roční transfuzní nezávislosti.

EFFICACY OF IMETELSTAT IS INDEPENDENT OF MOLECULAR SUBTYPES IN HEAVILY TRANSFUSED NONDEL(5Q) LOWER RISK MDS (LR-MDS) RELAPSED/REFRACTORY(R/R) TO ERYTHROPOIESIS STIMULATING AGENTS (ESA) U. Platzbecker , P. Fenaux , K. Van Eygen

Výsledky: 34/38 pacientů mělo prokázanou cytogenetickou změnu, 28 (82,4 %) mělo CTG dobrou a 6 (17,6 %) mělo CTG špatnou.

Celkem 31/38 pacientů mělo prokázanou genovou mutaci, 28 (90,3 %) jednu mutaci, 15 (53,6 %), 8 (28,6 %) a 5 (17,9 %) pacientů mělo 1, 2 a ≥ 3 mutace.

Celková ≥ 8 týdenní transfuzní nezávislost byla 60 %, 50 % a 20 % , ≥ 1 roční transfuzní nezávislost byla 46,7 %, 37,5 % a 20 % a hematologická odpověď HI-E byla 93,3 %, 50 % a 60 %. Tři pacienti neměli žádnou mutaci. Nejčastěji mutované geny byly *SF3B1* (87,1 %, n = 27), dále *DNMT3A* (19,4 %), *KIT* (16,1 %) a *RUNX1* (6,4 %) ve spojení se *SF3B1* mutací.

Závěr:

Imetelstat prokázal klinickou účinnost v různých podskupinách MDS.

ASXL1 MUTATIONS PREDICT A POOR RESPONSE TO DARBEPOETIN ALFA IN ANEMIC PATIENTS WITH LOW-RISK MDS: A MULTICENTER, PHASE II STUDY

M. Ichikawa , Y. Morita , H. Hanamoto

Multicentrická, otevřená, klinická studie fáze II, zkoumající vliv mutací genů na léčebný efekt darbepoetinu alfa (DA) na anémii, dalšími zkoumanými parametry byly smrt do jednoho roku léčby a progresse do akutní myeloidní leukemie.

Metody:

V rámci klinické studie byl aplikován darbepoetin alfa jedenkrát týdně po dobu 16 týdnů pacientům, jež nebyli dosud darbepoetinem léčeni a měli MDS nízkého či středního 1 rizika dle IPSS.

Pacienti byli vyšetřeni stran mutací specifických pro MDS (*SF3B1*, *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *DNMT3A*).

Primárním cílem studie byla asociace mezi mutovanými geny a léčebným efektem podávaného darbepoetinu alfa.

ASXL1 MUTATIONS PREDICT A POOR RESPONSE TO DARBEPOETIN ALFA IN ANEMIC PATIENTS WITH LOW-RISK MDS: A MULTICENTER, PHASE II STUDY M. Ichikawa , Y. Morita , H. Hanamoto

Výsledky:

Do studie bylo zařazeno 85 pacientů, 79 pacientů bylo analyzováno, 52 (65,8 %) byli muži (medián věku 77,0 [29–90] roků). IPSS riziko bylo nízké u 27 (36,7 %) a střední 1

u 50 (63,3 %) pacientů. Mutované geny byly (≥ 10 %) *SF3B1* (24, 30,4 %), *TET2* (20, 25,3 %), *SRSF2* (10, 12,7 %), *ASXL1* (9, 11,4 %), a *DNMT3A* (8, 10,1 %).

Celková léčebná odpověď byla 70,9 %. Mutace *ASXL1* genu byla asociovaná se signifikantně horší léčebnou odpovědí.

Závěr:

Výsledky této studie prokazují velmi špatnou léčebnou odpověď u pacientů s mutací *ASXL1* genů na léčbu darbopoetinem alfa.

RESULTS OF A PHASE I/II CLINICAL TRIAL COMBINING GUADECITABINE WITH ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME (MDS) OR CHRONIC MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA (CMML) C. L. OConnell , M. R. Baer , V. H. Duong , A. Emadi

Medián celkového přežití po selhání hypometylačních preparátů u pacientů s myelodysplastickým syndromem je 5–6 měsíců. Data pacientů prokazují zvýšenou expresi PDL-1 na myeloblastech, jež může být příčinou rezistence onemocnění.

V rámci této studie byla zkoumána efektivita a bezpečnost atezolizumabu , PDL-1 inhibitoru, v kombinaci s decitabinem a guadecitabinem u pacientů s MDS a CMML po selhání hypometylačních preparátů.

Byla provedena klinické studie fáze I/II u dospělých pacientů s vysoce rizikovým MDS a se selháním hypometylačních preparátů. Primárním cílem klinické studie fáze I byla bezpečnost a účinnost atezolizumabu s guadecitabinem.

RESULTS OF A PHASE I/II CLINICAL TRIAL COMBINING GUADECITABINE WITH ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME (MDS) OR CHRONIC MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA (CMML) C. L. OConnell , M. R. Baer , V. H. Duong , A. Emadi

Výsledky:

Do studie bylo celkově zařazeno 33 pacientů.

Medián věku pacientů byl 73 (54–85) let, 22 z nich (67 %) byli muži , 11 (33 %) mělo IPSS-R středního rizika a 20 (64 %) mělo MDS vysokého rizika, 2 pacienti měli CMMOL a 2/3 pacientů bylo refrakterních na předchozí léčbu hypometylačními preparáty.

Závěr:

V této klinické studii fáze I/II u pacientů s MDS vysokého rizika po selhání hypometylačních preparátů dosáhla kombinace atezolizumabu s guadecitabinem středního efektu na odpověď dle IWG kritérií, celkové přežití ve skupině léčených pacientů bylo lepší než ve srovnávací větvi s nejlepší dostupnou léčbou.

VENETOCLAX AND AZACITIDINE COMBINATION IN CHEMOTHERAPY INELIGIBLE PATIENTS WITH THERAPY-RELATED MYELOID NEOPLASMS, ANTECEDENT MYELODYSPLASTIC SYNDROMES OR MYELODYSPLASTIC/ MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

V. Pullarkat , K. W. Pratz , H. Dohner

Pacienti s myelodysplastickým syndromem asociovaným s léčbou mají špatnou prognózu v souvislosti s nepříznivými genetickými a chromozomálními aberacemi.

V této studii byli tito pacienti léčeni kombinací venetoklaxu a azacytidinu.

V rámci analýzy výsledků:

Byla získána data pacientů s MDS po léčbě tMN. Pacienti byli léčeni kombinací Ven + Aza / Pbo + Aza (31/9 pacientů) a A-MDS/MPN (59/26 pacientů). Špatná cytogenetika byla zjištěna u 18 (58 %) / 6 (67 %) s tMN (5 nebo 5q delecí [del]: 4/1; 7 nebo 7q del: 6/1; komplexní [≥ 3 klonální abnormality]: 10/ 4) a 19 (32 %) / 13 (50 %) s A-MDS/MPN (5 nebo 5q del: 10/5; 7 nebo 7q del: 6/1; komplexní: 14/9). *TP53* mutace byla zjištěna u 5/3 pacientů s MN a 8/0 pacientů s A-MDS/MPN.

Pacienti s tMN byli léčeni s mediánem (Ven + Aza/ Pbo + Aza) 5/4 cyklů léčby. Kompletní remise byla dosažena u 19 (61 %) / 1 (11 %). Celkové přežití mOS bylo 16,4 (95% CI: 4,1, NR) / 11,3 (0,6, 17,5) měsíce. Pacienti s A-MDS/MPN byli léčeni v mediánu (Ven + Aza / Pbo + Aza) 9/5 cyklů léčby. Kompletní léčebné odpovědi bylo dosaženo u 39 (66 %) / 7 (27 %) pacientů.

Celková doba přežití byla 15,9 (95% CI: 11,5, NR)/10,1 (4,7, 14,5) měsíce.

Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3 (Ven + Aza / Pbo + Aza) byly febrilní neutropenie (tMN: 39 %/11 % a A-MDS/MPN: 36 %/12 %) neutropenie (tMN: 29 %/33 %; A-MDS/MPN: 39 %/31 %) a trombocytopenie (tMN: 32 %/33 %; A-MDS/MPN: 39 %/62 %).

VENETOCLAX AND AZACITIDINE COMBINATION IN CHEMOTHERAPY INELIGIBLE PATIENTS WITH THERAPY-RELATED MYELOID NEOPLASMS, ANTECEDENT MYELODYSPLASTIC SYNDROMES OR MYELODYSPLASTIC/ MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

V. Pullarkat , K. W. Pratz , H. Dohner

Závěr:

Kombinace venetoklaxu + azacytidinu ve srovnání s azacytidinem v monoterapii vedlo k dosažení vyššího počtu kompletních léčebných remisí a prodloužení celkového přežití u pacientů s MDS po léčbě, kteří nebyli schopni podstoupit intenzivní chemoterapii.

Bezpečnostní profil kombinace venetoklaxu s azacytidinem se jeví jako příznivý.