

In questo articolo il dott. Chris Dalley, consulente dell'istituto all'ospedale universitario di Southampton (NHS Foundation Trust), esamina l'uso di agenti di stimolazione eritropoiesi convenzionali e nuovi (ESA) nel trattamento della MDS.

Cosa sono gli agenti stimolanti di eritropoiesi (ESA)?

L'eritropoiesi (dal greco "erythro" che significa "rosso" e "poiesis" che significa "fare") è il processo che produce globuli rossi.

Più dei due terzi dei pazienti con sindromi mielodisplastiche (MDS) sono anemici al momento della diagnosi e circa la stessa proporzione di pazienti è nota per avere una malattia a basso rischio come definito dai criteri del sistema internazionale di valutazione prognostica1 (IPSS).

L'anemia è un peso significativo per molti pazienti con MDS. Può compromettere la capacità di una persona di svolgere compiti normali a causa dell'esaurimento o dell'affaticamento e può esacerbare condizioni mediche coesistenti come malattie cardiache o condizioni respiratorie. Le misure adottate per ottimizzare o migliorare i livelli di emoglobina sono di vitale importanza, in particolare nei pazienti con SMD a basso rischio che potrebbero dover convivere con l'anemia per molti anni.

Le trasfusioni di globuli rossi rimangono il modo più frequente in cui viene gestita l'anemia in pazienti con MDS. Sebbene trasfusioni sicure e regolari possono causare un sovraccarico di ferro che può quindi essere necessario controllare. Inoltre, i programmi regolari di trasfusioni di globuli rossi richiedono molto tempo e comportano l'inconveniente e l'onere del viaggio di andata e ritorno dall'ospedale al paziente.

Gli agenti stimolanti dell'eritropoide (ESA) sono farmaci terapeutici che migliorano i livelli di emoglobina. Hanno il potenziale per ridurre la frequenza o la necessità di trasfusioni di globuli rossi e possono migliorare o mantenere la qualità della vita di un paziente.

I gruppi di linee guida cliniche hanno definito il ruolo di questi agenti nella gestione della MDS, compresi quelli pubblicati dalla British Society of Hematology, dalla LeukemiaNet europea e dalla National Comprehensive

Cancer Network. Recenti studi clinici hanno messo in evidenza l'efficacia e la sicurezza dei nuovi ESA e questo articolo metterà in luce i punti salienti relativi all'uso di ESA convenzionali e nuovi nel setting di MDS.

Come funzionano gli agenti stimolanti di eritropoiesi?

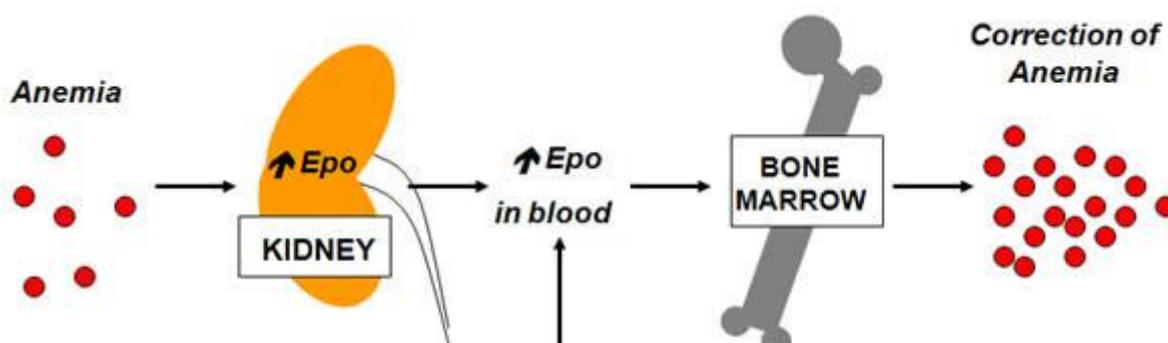
1. Eritropoietina (EPO)

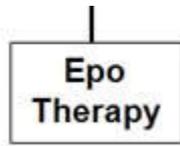
L'eritropoietina (EPO) è un ormone naturale prodotto da cellule specifiche nei reni in risposta a bassi livelli di ossigeno nel sangue. Svolge un ruolo vitale nel promuovere e controllare la produzione di globuli rossi (eritropoiesi) dal midollo osseo.

Le aziende farmaceutiche hanno prodotto EPO ricombinante (rEPO) tra cui eritropoietina-alfa, eritropoietina-beta e darbopoietina utilizzando la tecnologia del DNA sin dalla fine degli anni '80. Quando rEPO **viene somministrato mediante una semplice iniezione sotto la pelle** (iniezione sottocutanea), si determina un aumento dei livelli di emoglobina che può determinare un beneficio terapeutico per il paziente.

Dagli anni '90 gli studi clinici hanno dimostrato che la rEPO può essere utilizzata in sicurezza per migliorare i livelli di emoglobina nei pazienti con MDS a basso rischio. Numerosi gruppi di ricerca clinica hanno confermato l'efficacia clinica della rEPO in pazienti con MDS a basso rischio. Sono state riportate migliori risposte alla rEPO in pazienti con livelli EPO basali inferiori a 200 U / L e una diagnosi MDS diversa dall'anemia refrattaria con sideroblasti anulari (RARS) 2.

Altri fattori influenzano la risposta alla REPO nei pazienti con MDS. Questi includono tempi più brevi dalla diagnosi MDS al trattamento, un requisito di trasfusione bassa prima di iniziare il trattamento con rEPO e una malattia a basso rischio definita come IPSS bassa e intermedia-1 e dosaggio fisso di rEPO3.





2. Fattore stimolante le colonie di eritropoietina e granulociti

Il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) è una proteina di crescita che stimola la produzione di neutrofili (un tipo di globuli bianchi) nel midollo osseo. Come la REPO, è prodotta usando la tecnologia del DNA e deve essere somministrata come iniezione sottocutanea.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che rEPO e G-CSF interagiscono per migliorare i livelli di emoglobina nei pazienti con MDS, con tassi di risposta di circa il 50%! La combinazione può essere particolarmente utile nei pazienti con RARS, o nei pazienti che non rispondono, o che hanno solo una risposta temporanea alla sola rEPO.

Come deciderà il mio ematologo se ho bisogno di un ESA?

I pazienti con MDS a basso rischio (IPSS basso o intermedio 1, IPSS-R molto basso, basso o intermedio) con sintomi di anemia con livelli di emoglobina inferiori a 100 g / L possono essere candidati alla terapia con ESA.

Un punteggio predittivo convalidato che tenga conto del fabbisogno trasfusionale mensile dei globuli rossi e dei livelli sierici di EPO sierici dei pazienti prima di iniziare un trattamento con ESA può essere utilizzato per stabilire se un paziente è suscettibile di rispondere alla terapia con ESA⁷.

Gli ematologi usano questa metrica per aiutare il loro processo decisionale. I pazienti con un punteggio predittivo compreso tra 0 e 1,0 hanno una probabilità relativamente alta di rispondere agli ESA (risposte predittive rispettivamente del 74% e del 23%) e dovrebbero essere offerti rEPO se sono anemici. Tuttavia, i pazienti con un punteggio di 2,0 hanno generalmente una probabilità relativamente bassa di rispondere all'ESA (meno del 10%) e la rEPO generalmente non è raccomandata per i pazienti con questo punteggio predittivo.

Qual è la dose ottimale di agenti stimolanti l'eritropoiesi per ciascun paziente?

Tipicamente, i pazienti con MDS a basso rischio con l'eccezione di RARS (anemia refrattaria con anello sideroblasto) dovrebbero inizialmente iniziare la rEPO a 30.000 unità / settimana, ma in pazienti con funzionalità renale compromessa possono essere raccomandate dosi più basse.

Se una risposta non viene raggiunta dopo 8 settimane, la dose deve essere aumentata a 30.000 unità due volte alla settimana o 60.000 unità / settimana per ulteriori 8 settimane.

Per i pazienti trattati con Darbopoietin la dose iniziale deve essere 150 microgrammi / settimana o 300 microgrammi ogni 2 settimane. La dose può essere aumentata dopo 8 settimane in pazienti che non rispondono a 300 microgrammi / settimana.

Pazienti con RARS e pazienti che non riescono a rispondere al singolo agente rEPO dovrebbero essere considerati per rEPO e G-CSF. La dose iniziale tipica di G-CSF in questa impostazione è di 300 microgrammi una volta alla settimana allo scopo di aumentare il conteggio dei neutrofili a non più di $6-10 \times 10^9 / L$. Le dosi di G-CSF non dovrebbero in generale superare i 300 microgrammi tre volte a settimana.

Come valuterà il mio ematologo la mia risposta agli agenti stimolanti l'eritropoiesi?

I pazienti che ricevono ESA dovrebbero avere la loro risposta agli agenti stimolanti l'eritropoiesi valutati dopo un periodo massimo di 4 mesi di terapia. Le risposte cliniche vengono generalmente valutate documentando il miglioramento dei livelli di emoglobina e / o la riduzione dei requisiti di trasfusione di globuli rossi. I criteri definiti per la risposta includono:

I. Risposta parziale

1. Nei pazienti dipendenti da trasfusione di globuli rossi: anemia stabile senza necessità di trasfusioni.
2. In pazienti con anemia stabile: aumento dell'emoglobina di almeno 15 g / L, ma emoglobina inferiore a 115 g / L.

II. Risposta completa

1. Emoglobina stabile di almeno 115 g / L e indipendenza dalla trasfusione.

I pazienti che ottengono una risposta completa prolungata possono ridurre gradualmente la dose di ESA dal loro ematologo trattante alla dose più bassa che sostiene la risposta.

I pazienti che perdono la risposta all'ESA possono richiedere una rivalutazione del loro status di malattia MDS con una biopsia del midollo osseo, esame emocromocitometrico e esame del sangue per escludere la possibilità di progressione della malattia.

Nuovi agenti stimolanti di eritropoiesi

Luspatercept e Sotatercept

Luspatercept e il suo analogo Sotatercept sono due nuovi ESA. Entrambi i farmaci sono prodotti utilizzando la tecnologia del DNA e, come la rEPO, devono essere somministrati per iniezione sottocutanea.

Tuttavia, entrambi lavorano in modo nettamente diverso rispetto al rEPO ed entrambi i farmaci promuovono la produzione di globuli rossi nel midollo osseo in fase avanzata legandosi alle proteine della famiglia di fattori di crescita trasformante β .

Recentemente sono stati riportati dati promettenti sull'efficacia e sulla sicurezza degli studi clinici di fase 2 e entrambi i farmaci sembrano essere particolarmente efficaci nei pazienti con RARS, MDS con mutazione SF3B1 o entrambi. Nello studio PACE-MDS, i pazienti con MDS e anemia a basso rischio (con o senza la necessità di trasfusioni di globuli rossi) hanno ricevuto Luspatercept a varie dosi ogni 3 settimane. Sebbene il numero totale di pazienti nello studio fosse relativamente piccolo, il 63% dei 51 pazienti trattati con Luspatercept a dosi più elevate ha avuto un miglioramento dell'emoglobina e il 38% di 42 pazienti ha raggiunto l'indipendenza dalla trasfusione misurata secondo i criteri dello studio⁹. Uno studio clinico multicentrico di fase 3 randomizzato, controllato con placebo, per determinare la sicurezza e l'efficacia di Luspatercept è stato avviato nel 2016 ed è in corso.

In un recente studio di fase 2, Sotatercept è stato somministrato a 74 pazienti affetti da MDS a basso rischio sottoposti a trasfusione di globuli rossi. I pazienti reclutati nello studio avevano perso la risposta, non avevano avuto risposta, o si prevedeva che avessero una bassa probabilità di risposta all'EPO. I ricercatori

hanno riportato un miglioramento dell'emoglobina in quasi il 50% dei pazienti e le risposte sono state sostenute senza la necessità di trasfusioni di globuli rossi per almeno 56 giorni in 7 pazienti su 12 (58%) con requisiti di trasfusione bassi.

In Sum:

1. L'anemia è il problema clinico centrale per i pazienti con MDS a basso rischio.
2. Le trasfusioni di globuli rossi svolgono un ruolo centrale nella gestione dell'anemia, ma gli ESA svolgono anche un ruolo importante e i gruppi di linee guida cliniche MDS nazionali e internazionali hanno definito quando gli ESA devono essere utilizzati in pazienti con MDS a basso rischio.
3. In generale, solo i pazienti che hanno previsto un'elevata probabilità di risposta a un ESA dovrebbero essere prescritti rEPO, sia come singolo farmaco, sia in combinazione con G-CSF11.
4. Gli ematologi possono modificare la dose di ESA in base alla risposta del paziente al trattamento, allo scopo di mantenere la dose più bassa possibile di rEPO in quei pazienti per ottenere una risposta completa.
5. Ci sono dati che suggeriscono che un inizio precoce con l'ESA può ritardare la necessità di trasfusioni di globuli rossi regolari e migliorare la qualità della vita.
6. Una risposta bassa può richiedere un aumento della dose di ESA
7. I pazienti che perdono una risposta al proprio ESA possono aver bisogno di rivalutare la MDS perché la perdita di risposta può essere dovuta alla progressione della MDS.
8. Luspatercept e Sotatercept sono nuovi ESA che funzionano in modo diverso rispetto a rEPO per aumentare la produzione di globuli rossi.
9. Entrambi i farmaci sono stati studiati in studi clinici e hanno dimostrato di migliorare i livelli di emoglobina nei pazienti con MDS a basso rischio, con relativamente pochi effetti avversi.
10. Questi nuovi ESA non hanno ancora trovato la loro strada sulle linee guida MDS
11. Sono necessari dati di trial sugli outcome clinici più estesi prima di poter comprendere la loro reale utilità clinica nell'anemia di MDS.
12. Tuttavia, in futuro si spera che un repertorio più esteso di ESA sarà disponibile per gli ematologi clinici e i loro pazienti.

Riferimenti

1. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K. Sistema di punteggio internazionale per la valutazione della prognosi nelle sindromi mielodisplastiche . Sangue. 1997 15 marzo; 89 (6): 2079-88.
2. Hellström-Lindberg E. Efficacia dell'eritropoietina nelle sindromi mielodisplastiche: una meta-analisi di 205 pazienti di 17 studi . Giornale britannico di ematologia. 1995 1 gennaio; 89 (1): 67-71.
3. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Agenti stimolanti l'eritropoiesi nel trattamento dell'anemia nelle sindromi mielodisplastiche: una meta-analisi . Annali di ematologia. 1 luglio 2008; 87 (7): 527-36.
4. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, Coiteux V, Leroux G, Lepelley P, Daniel MT, Cheze S. Fattori predittivi di risposta e sopravvivenza nella sindrome mielodisplastica trattati con eritropoietina e G-CSF: l'esperienza GFM . Sangue. 15 gennaio 2008; 111 (2): 574-82.
5. Negrin RS, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, Greenberg PL. Trattamento di mantenimento dell'anemia delle sindromi mielodisplastiche con fattore di stimolazione delle colonie di granulociti umani ricombinanti ed eritropoietina: evidenza di sinergia in vivo . Sangue. 1996 15 maggio; 87 (10): 4076-81.
6. Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, Dybedal I, Grimfors G, Kanter-Lewensohn L, Linder O, Luthman M. Trattamento dell'anemia nelle sindromi mielodisplastiche con fattore stimolante le colonie di granulociti più eritropoietina: risultati da uno studio randomizzato di fase II e follow-up a lungo termine di 71 pazienti . Sangue. 1998 1 luglio; 92 (1): 68-75.
7. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, Paietta E, Van Der Jagt R, Houston J, Thomas ML, Cella D. Trattamento di pazienti con sindrome mielodisplastica con eritropoietina con o senza colonia di granulociti fattore stimolante: risultati di uno studio prospettico randomizzato di fase 3 condotto dal gruppo di cooperazione oncologica orientale (E1996) . Sangue. 17 settembre 2009; 114 (12): 2393-400.
8. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, Grimfors G, Hesse-Sundin E, Hjorth M, Kanter-Lewensohn L, Linder O. Un modello decisionale convalidato per il trattamento dell'anemia delle sindromi mielodisplastiche con fattore di stimolazione delle colonie di eritropoietina + granulociti: effetti significativi sulla qualità della vita . Giornale britannico di ematologia. 2003 Mar; 120 (6): 1037-46.
9. Platzbecker U, Germing U, Götze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, Radsak M, Wolff T, Zhang X, Laadem A, Sherman ML. Luspatercept per il trattamento dell'anemia in pazienti con sindromi mielodisplastiche a basso rischio (PACE-MDS): uno studio multicentrico in aperto di fase 2 per l'individuazione della dose con studio di estensione a lungo termine . The Lancet Oncology. 2017 1 ottobre; 18 (10): 1338-47.
10. Komrokji R, Garcia-Manero G, Ades L, Prebet T, Steensma DP, Jurcic JG, Sekeres MA, Berdeja J, Savona MR, Beyne-Rauzy O, Stamatoullas A. Sotatercept con estensione a lungo termine per il trattamento dell'anemia in pazienti con sindromi mielodisplastiche a basso rischio: una fase 2, trial dose-ranging . The Lancet Hematology. 2018 Jan 10.
11. Killick SB, Carter C, Culligan D, Dalley C, Das-Gupta E, Drummond M, Enright H, Jones GL, Kell J, Mills J, Mufti G. Linee guida per la diagnosi e la gestione della mielodisplastica dell'adulto sindromi . British Journal of Hematology. 2014 Feb; 164 (4): 503-25.
12. Garelius HK, Johnston WT, Smith AG, Park S, de Swart L, Fenaux P, Symeonidis A, Sanz G, Čermák J, Stauder R, Malcovati L. Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi ritardano significativamente l'insorgenza di una necessità trasfusionale regolare in pazienti non trasfusi con sindrome mielodisplastica a basso rischio . Rivista di medicina interna. 2017 1 marzo; 281 (3): 284-99.

