

ESISTONO NUOVE PROSPETTIVE NELLA CURA DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE? I MEDICI RISPONDONO

ORBASSANO, 17 giugno 2023 • 10.0 -12.30 SALA ROSSA - DIP. SCIENZE CLINICHE E BIOLOGICHE

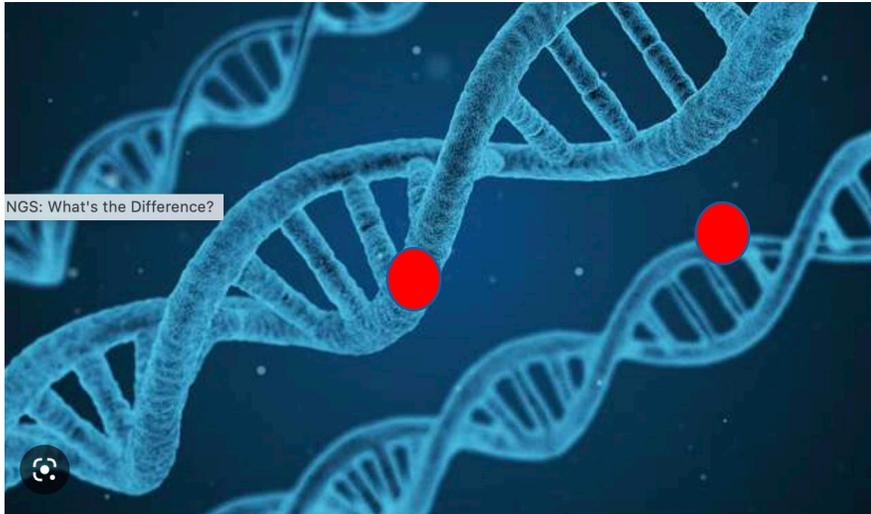
Quali novità terapeutiche nelle MDS?

Valentina Gaidano, SCDU Ematologia, Ospedale Mauriziano, Torino

Il futuro nelle sindromi mielodisplastiche va verso la medicina personalizzata

- Identificare alla diagnosi in modo sempre più preciso le alterazioni genetiche presenti
- Utilizzo di farmaci mirati contro le alterazioni presenti in un determinato tipo di cellula

(NGS) «next generation sequencing» ovvero sequenziamento di nuova generazione



IL sequenziamento genico valuta le mutazioni del DNA

Perché è utile ricercare la presenza di mutazioni?

Perché abbiamo farmaci innovativi «intelligenti» che vanno a colpire queste mutazioni

Possono predire la risposta ad alcune terapie

Possono avere un significato prognostico e predire l'evoluzione della malattia

Quali nuove terapia avremo a disposizione per le MDS di basso rischio?

Un obiettivi del trattamento è la riduzione del fabbisogno trasfusionale

Dopo il fallimento della terapia di prima linea (Epo, Luspatercept), cosa potremo fare? O nei soggetti che non hanno un'indicazione a iniziarli

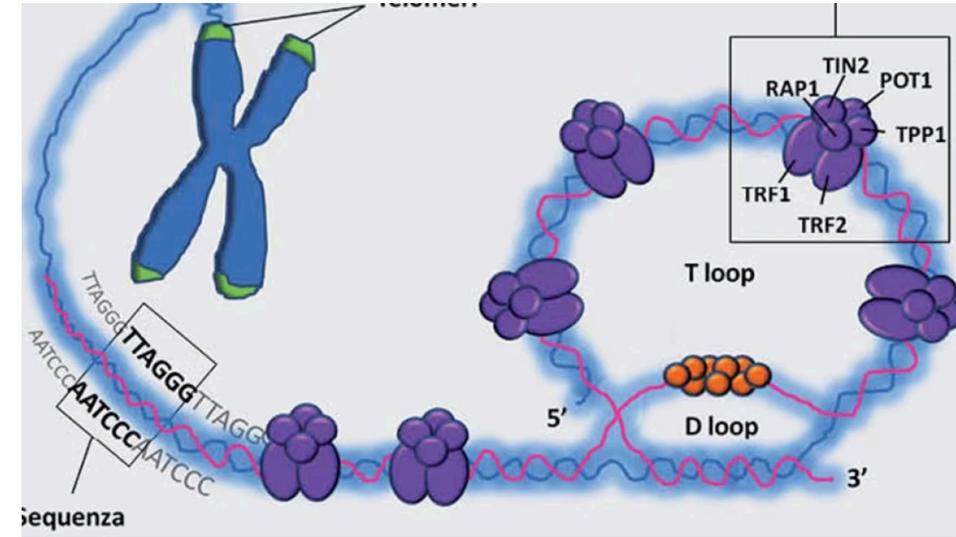


Imetelstat

un inibitore di telomerasi

Telomerasi è un enzima che ripara i telomeri

Telomeri sono piccole porzioni di Dna che si trovano alla fine di ogni cromosoma. La funzione dei telomeri è quella di impedire all'elica di sfibrarsi. In pratica agiscono come le protezioni di plastica alle estremità dei lacci delle scarpe.



Testato nei pazienti con MDS a rischio basso o intermedio-1 secondo lo score prognostico internazionale (IPSS)

Lo studio valuta Imetelstat (GRN163L) in soggetti dipendenti da trasfusioni con sindrome mielodisplastica (MDS) a rischio basso o intermedio-1 IPSS recidivante/refrattaria al trattamento con agente stimolante l'eritropoiesi (ESA)

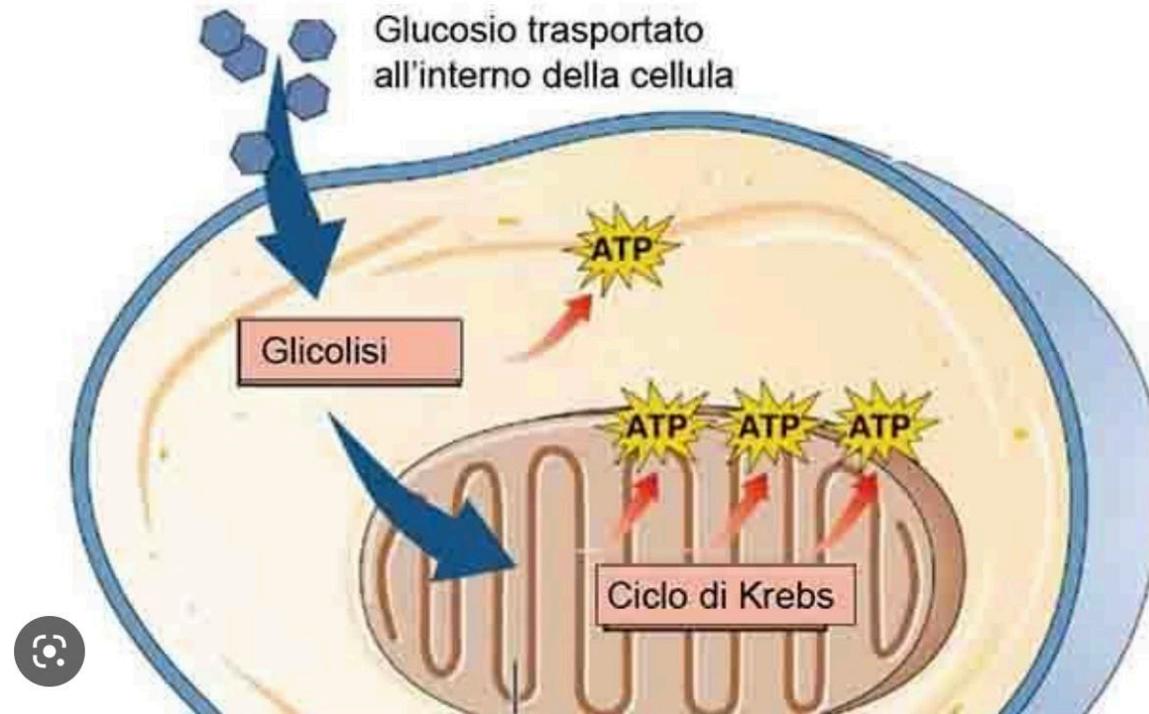
Studio ha arruolato 57 pazienti con fabbisogno trasfusionale di GR (≥ 4 unità in 8 weeks)
Fallimento di eritropoietina e/o livelli elevati di EPO sierica (EPO > 500 U/L)

Imetelstat 7.5 mg/kg endovenoso ogni 4 settimane

Ulteriori farmaci in studio

AG946 (inibitore di piruvato kinasi)

Blocca la produzione di energia della cellula malata



Nuovi farmaci in via si sviluppo per MDS di **alto rischio**

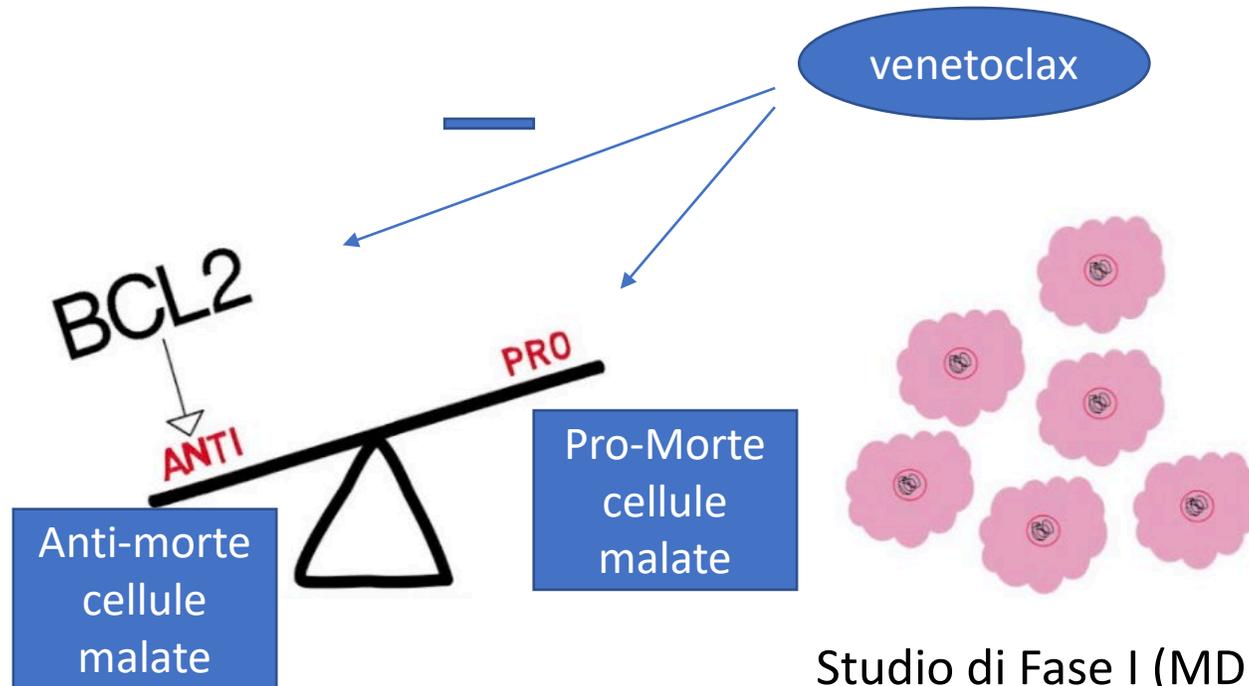
	Azacitidine and eprenetapopt*	Azacitidine and pevonedistat	Azacitidine and venetoclax	Azacitidine and magrolimab	Azacitidine and sabatolimab	Azacitidine and tamibarotene
Trial registration code	NCT03745716	NCT03268954	NCT04401748	NCT04313881	NCT04266301	NCT04797780
Population size (n)	154	454	500	520	530	190
Primary endpoint	Complete remission, and duration of complete remission	Event-free survival	Complete remission and overall survival	Complete remission and overall survival	Overall survival	Complete remission
Target	TP53	NA	NA	NA	NA	RAR α
Status	Completed	Completed	Active, and not recruiting	Accruing	Active, and not recruiting	Accruing

NA=not applicable. RAR α =retinoic acid receptor α . *Eprenetapopt is also known as APR-246.

Table 1: A list of recent phase 3 trials for patients with high-risk myelodysplastic syndromes

Venetoclax (Venclyxto) è un medicinale antitumorale usato per il trattamento di

- Leucemia linfocitica cronica (CLL);
- Leucemia mieloide acuta (AML)



Studio di Fase I (MD Anderson Huston, TX): venetoclax + azacitidina

- 74% dei pazienti erano MDS di nuova diagnosi, 26% resistenti a AZA
- Risposte complessive nell' 87% dei pz, remissione midollare 22%

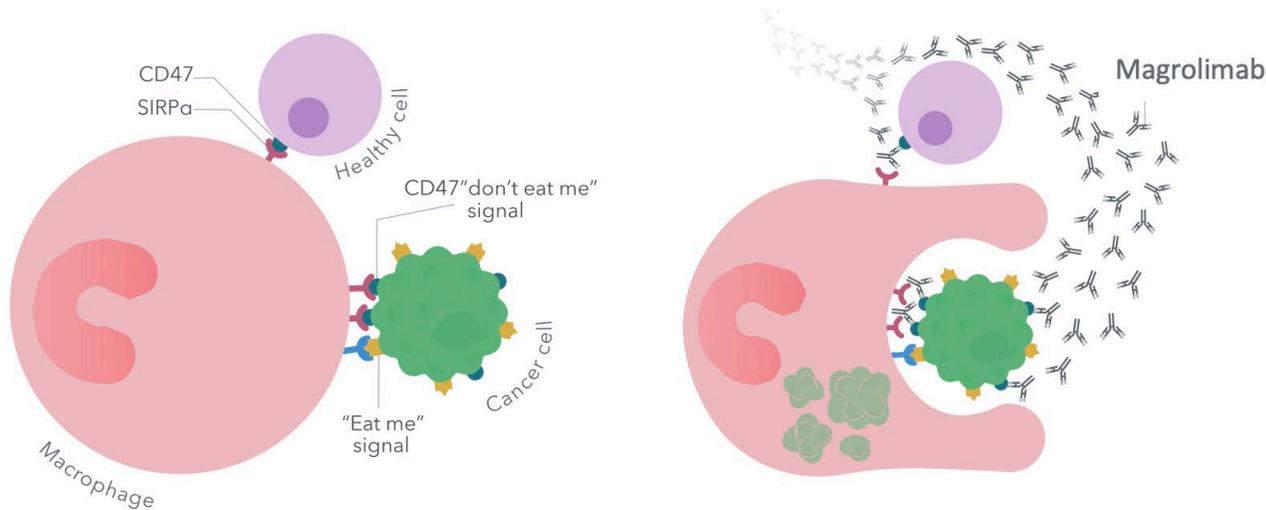
Studio di fase I multicentrico su pazienti di nuova diagnosi NCT02942290:

- Risposte complete nel 79% dei pazienti

→ In corso lo studio VERONA (fase III)

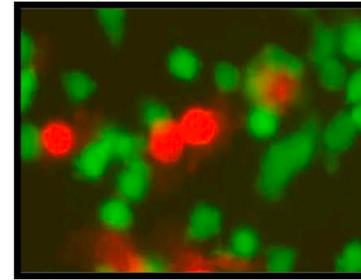
Magrolimab (anti CD47)

Magrolimab Is a First-in-Class Macrophage Immune Checkpoint Inhibitor Targeting CD47

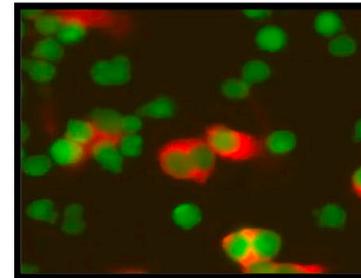


- CD47 is a “don’t eat me” signal that is overexpressed in multiple cancers, including AML, leading to macrophage immune evasion.^{1,2}
- Magrolimab, an IgG4 anti-CD47 monoclonal antibody, eliminates tumor cells through macrophage phagocytosis.¹

Control mAb: No Phagocytosis



Anti-CD47 mAb: Phagocytosis



Macrophages
Cancer cells

Magrolimab e azacitidina nei pazienti con MDS ad alto rischio

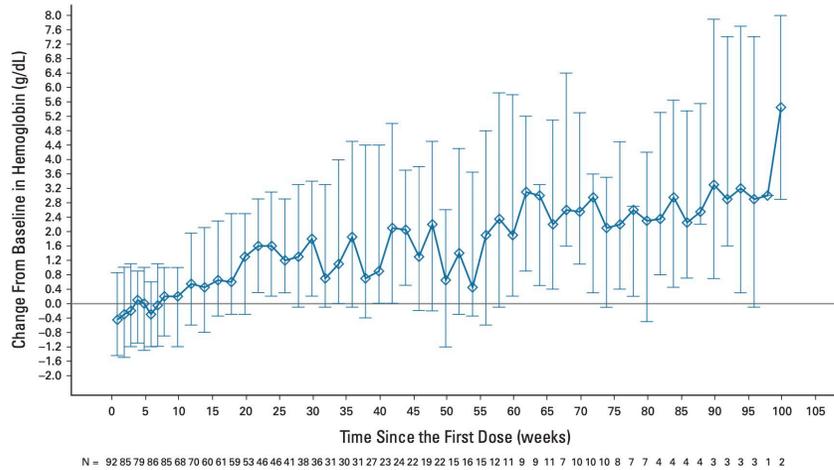
Caratteristiche dei pazienti trattati

Cytogenetic risk category, No. (%)	
Favorable	12 (12.6)
Intermediate	17 (17.9)
Poor	59 (62.1)
Unknown/missing	7 (7.4)
Complex cytogenetics, No. (%)	26 (27.4)
Therapy-related MDS, No. (%)	21 (22.1)
Mutations at baseline, No. (%) ^a	
<i>TP53</i>	26 (26.3)
<i>TET2</i>	17 (17.9)
<i>IDH1/IDH2</i>	5 (5.3)
<i>DNMT3A</i>	5 (5.3)
<i>FLT3</i>	1 (1.1)
<i>NPM1</i>	1 (1.1)

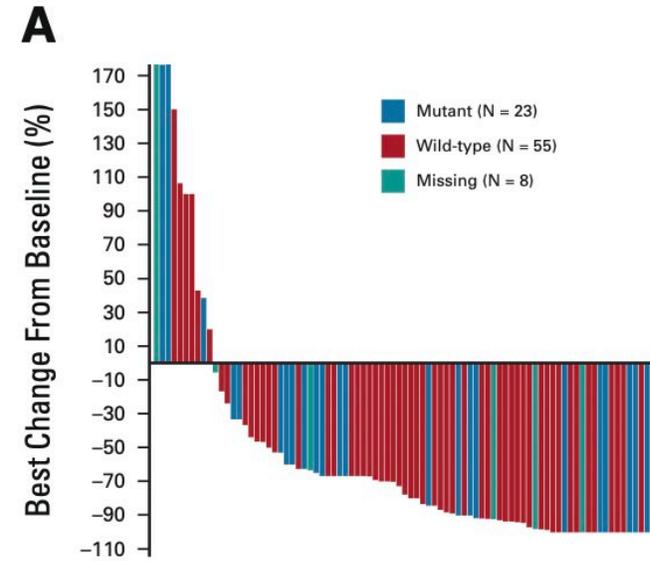
Risultati del trattamento con aza+magrolimab

Outcome		All (N = 95 ^a)	TP53-wt MDS (N = 61)	TP53-mut MDS (N = 25)
OR rate, % ^b	Risposte globali	74.7	78.7	68.0
CR, % (95% CI)	Risposte complete	32.6 (23.4 to 43.0)	31.1 (19.9 to 44.3)	40.0 (21.1 to 61.3)
mCR, %		31.6	37.7	20.0
PR, %		0	0	0
SD with HI, %		10.5	9.8	8.0
Duration of CR, months, median (95% CI)		11.1 (7.6 to 13.4)	12.9 (8.0 to NR)	7.6 (3.1 to 13.4)
Time to CR, months, median (range)		3.7 (1.7-7.2)	4.6 (1.7-7.2)	3.1 (1.9-4.0)
Duration of OR, months, median (95% CI)		9.8 (8.8 to 12.9)	9.8 (8.5 to 18.5)	9.2 (5.0 to 12.2)
Time to OR, months, median (range)		1.9 (0.7-10.9)	1.9 (0.7-5.5)	1.9 (1.8-10.3)
mCR with HI/Any HI, %		16.8/58.9	19.7/60.7	12.0/56.0
Converted to RBC transfusion independence, % ^c		35.1	26.1	46.2
PFS, months, median (95% CI)		11.6 (9.0 to 14.0)	11.8 (8.8 to 16.6)	11.0 (6.3 to 12.8)
OS, months, median (95% CI)		NR (16.3 to NR)	NR (21.3 to NR)	16.3 (10.8 to NR)

Risultati del trattamento con aza+magrolimab

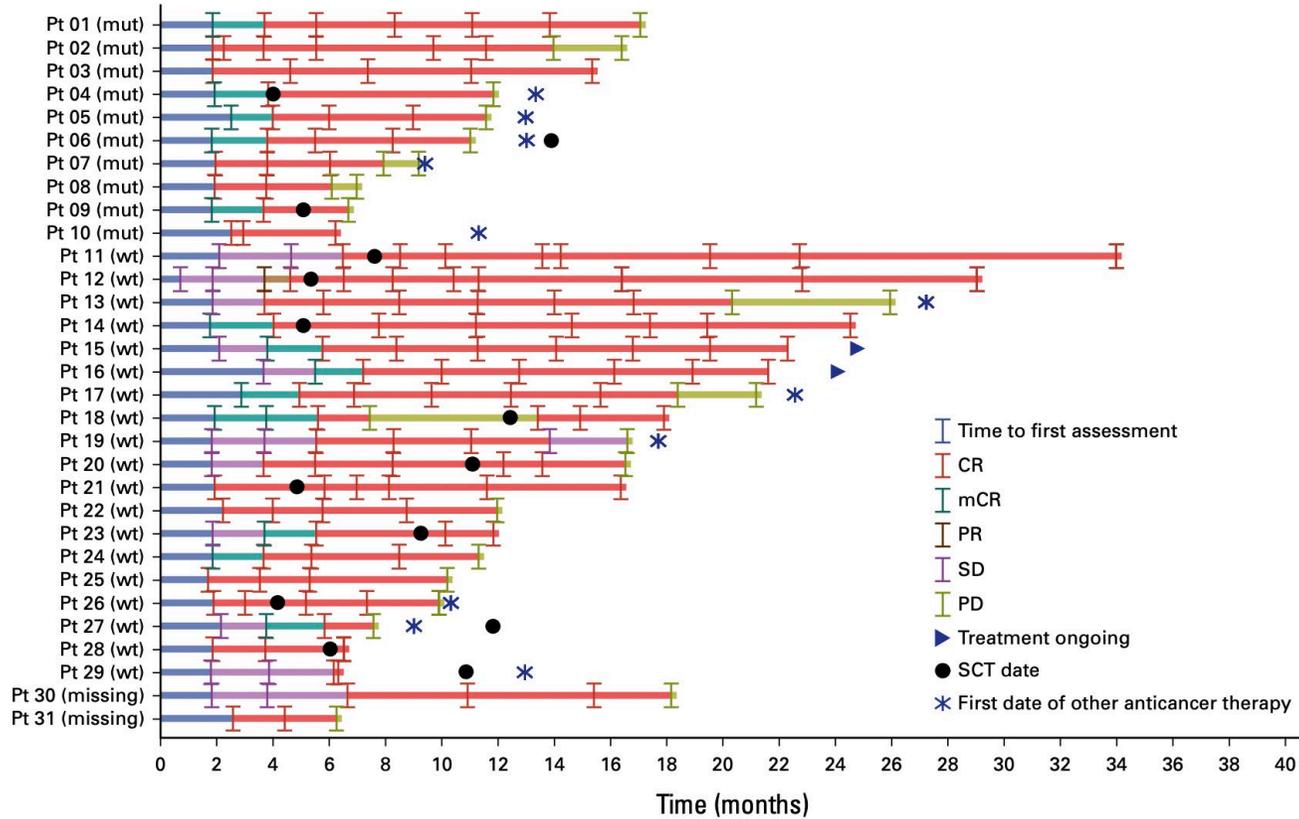


Risultati dei valori di emoglobina

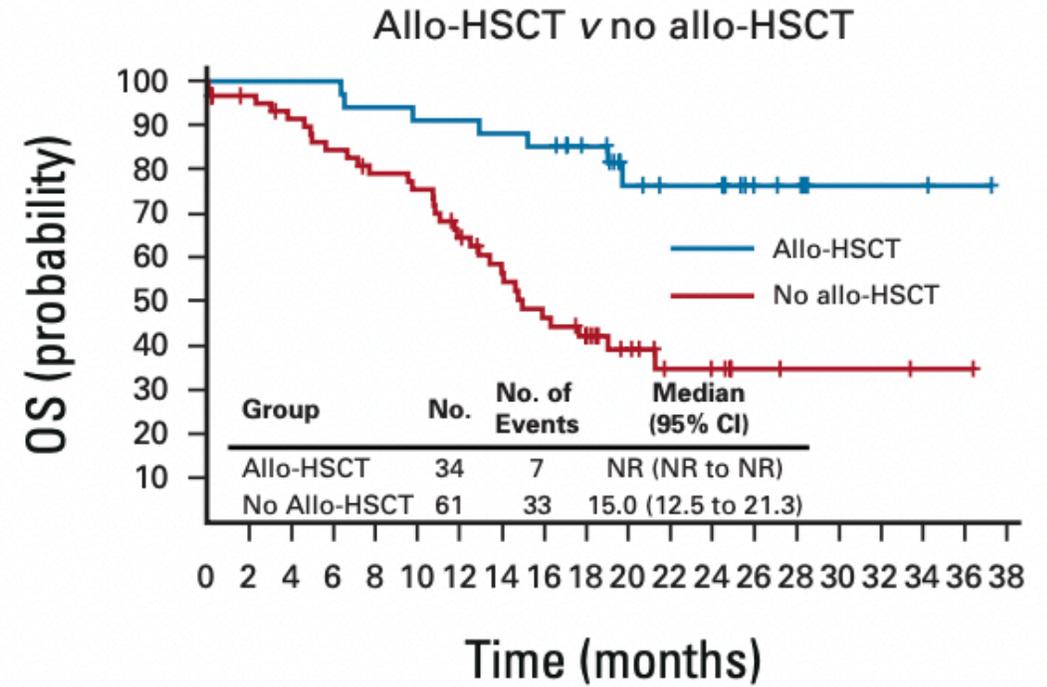


Riduzione dei blasti nel midollo

E nel tempo cosa succede?



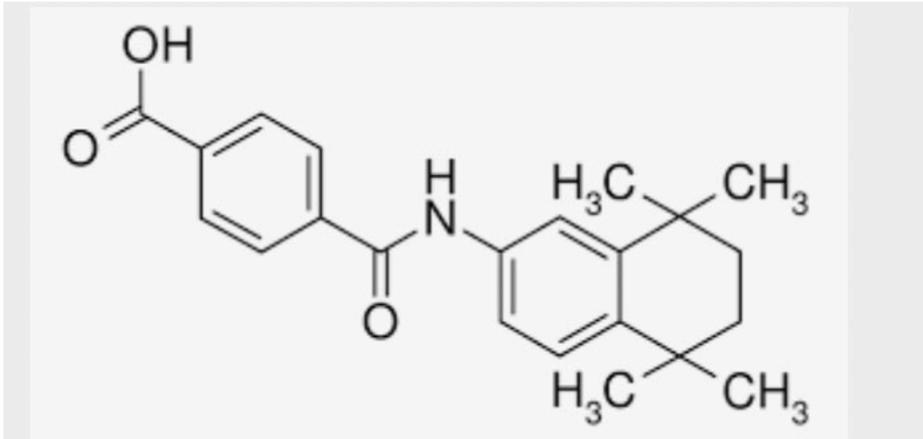
D



No. at risk:

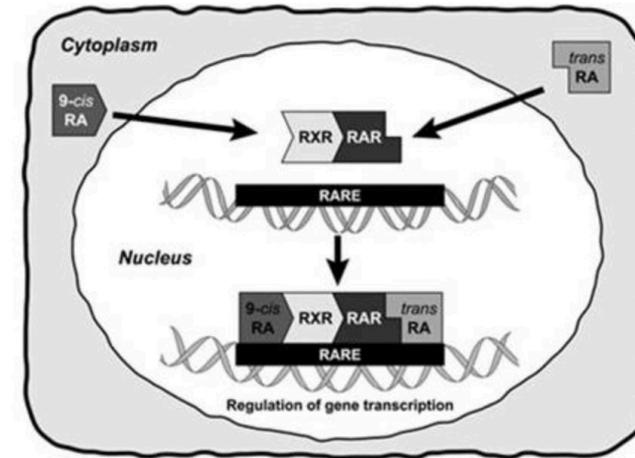
Allo-HSCT	34	34	34	34	32	31	31	30	29	24	15	13	13	6	5	2	2	2	1	0
No allo-HSCT	61	56	52	48	44	42	35	28	23	20	12	7	6	3	2	2	2	1	1	0

Tamibarotene



Il tamibarotene, chiamato anche acido retinobenzoico, è un retinoide sintetico attivo per via orale.

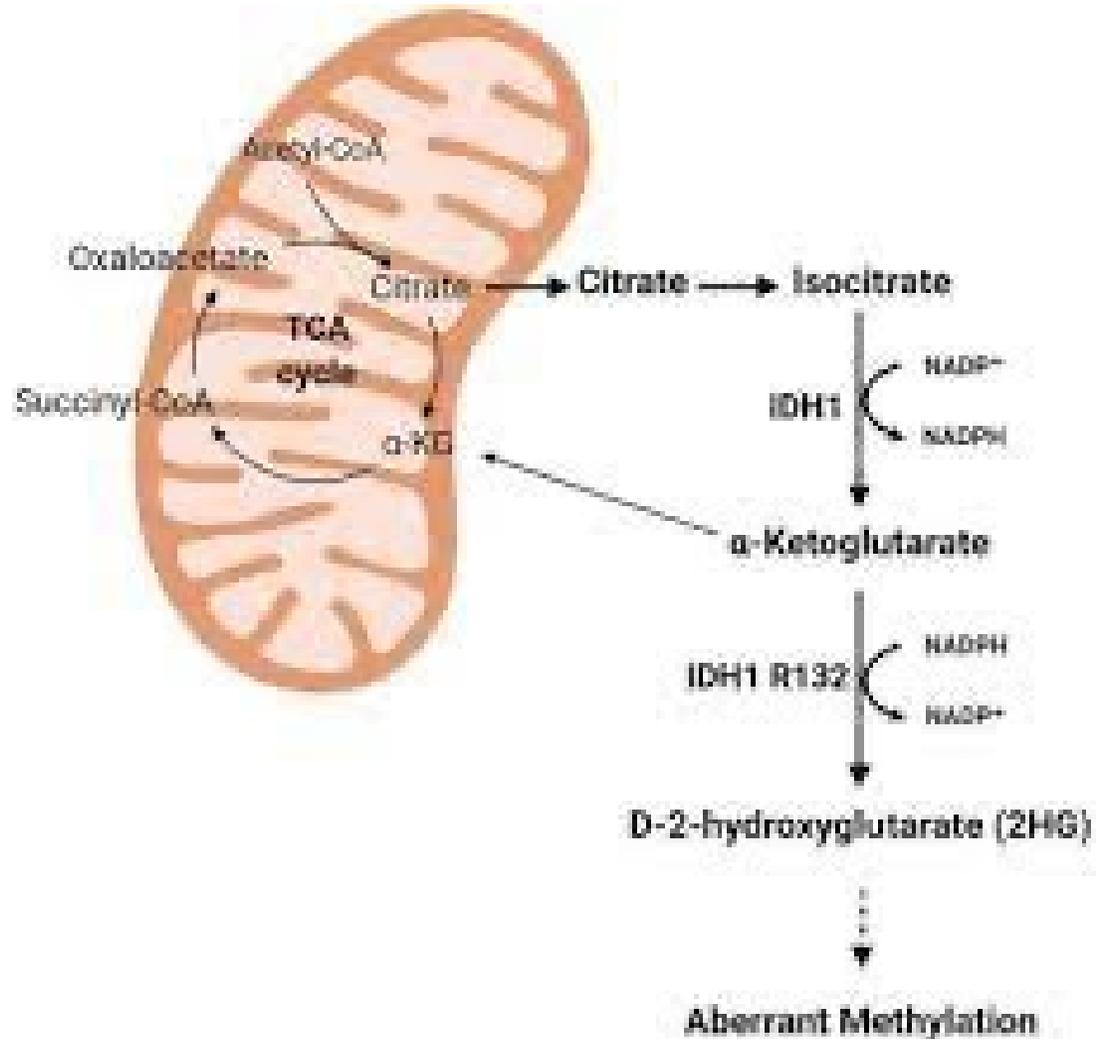
50% delle MDS hanno un'iper-espressione di RAR α (recettore dell'acido retinoico)



Recettore dell'acido retinoico

		<i>RARA</i> Overexpression Status*	
		RARA-positive n (%)	RARA-negative n (%)
Best IWG Response[†]			
Response evaluable, N[‡]		18	28
Overall response rate (ORR)	Risposte globali	12 (67)	12 (43)
CR/CRi	Risposte complete	11 (61)	9 (32)
Complete remission (CR)		9 (50)	7 (25)
Molecular CR (CR _m)		5 (28)	3 (11)
Cytogenetic CR (CR _c)		3 (17)	1 (4)
Complete remission with incomplete blood count recovery (CR _i)		2 (11)	2 (7)
Complete remission with partial hematological recovery (CR _h)		0 (0)	0 (0)
Morphological leukemia-free state (MLFS)		1 (6)	1 (4)
Partial remission (PR)		0 (0)	2 (7)
Other		6 (33)	16 (57)
Response evaluable – Low blast count AML (≤ 30%) at baseline, N[‡]		6	11
CR/CRi		4 (67)	4 (36)
CR		4 (67)	3 (27)
CR _i		0 (0)	1 (9)

Inibitori di IDH1 e IDH2



Il mitocondrio produce energia nella cellula

Servono molti enzimi per la produzione energetica
IDH1 e IDH2 sono enzimi che servono per produrre energia

IDH1 e IDH2 possono essere mutati in una piccola percentuale di MDS (5% circa)

Ivosidenib in monoterapia nei pazienti con MDS con mutazione di IDH1: studio di fase 2 del gruppo GFM

Ivosidenib per OS 500 mg in continuo

Sono stati trattati pazienti che avevano fallito il trattamento con AZA e pazienti di nuova diagnosi (aggiunta di AZA dopo 3 cicli se non risposta)

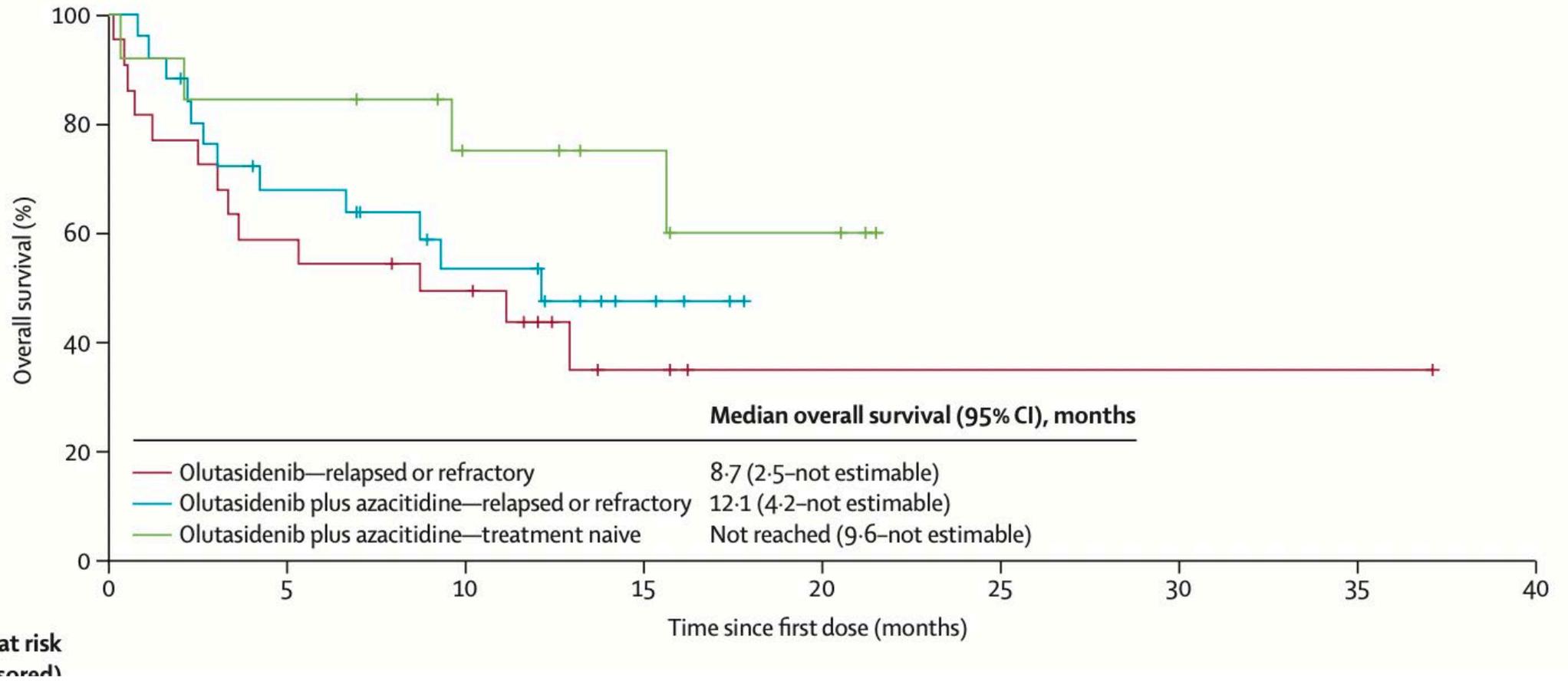
Risposta globale nel **69%** (18 pazienti)

Risposte Complete **46%**

Olutasidenib (inibitore di IDH1)

	Olutasidenib group (n=32)	Olutasidenib plus azacitidine group (n=46)*
(Continued from previous column)		
Myelodysplastic syndrome		
n (%)	6 (19%)	7 (15%)
Disease state		
Treatment-naive	2/6 (33%)	5/7 (71%)
Relapsed or refractory	4/6 (67%)	2/7 (29%)
Previous therapies, mean (SD)		
Hypomethylating agent—azacitidine or decitabine	4/6 (67%)	2/7 (29%)
WHO classification		
Refractory anaemia with ring sideroblasts	1/6 (17%)	0/7
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia	1/6 (17%)	2/7 (29%)
Refractory anaemia with excess blasts—1	1/6 (17%)	1/7 (14%)
Refractory anaemia with excess blasts—2	1/6 (17%)	4/7 (57%)
Myelodysplastic syndrome—unclassified	2/6 (33%)	0/7
Revised International Prognostic Scoring System risk category		
Intermediate	0/6	1/7 (14%)
High	5/6 (83%)	5/7 (71%)
Very high	1/6 (17%)	1/7 (14%)

Olutasidenib (inibitore di IDH1)



Enasidenib (inibitore di IDH2)

Prima linea

dopo fallimento di AZA

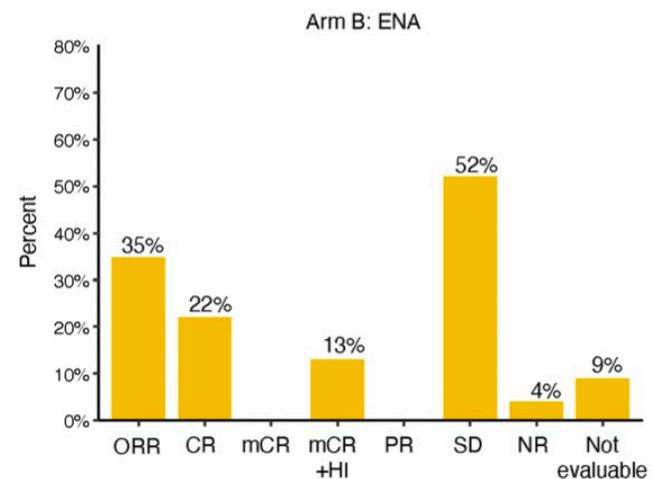
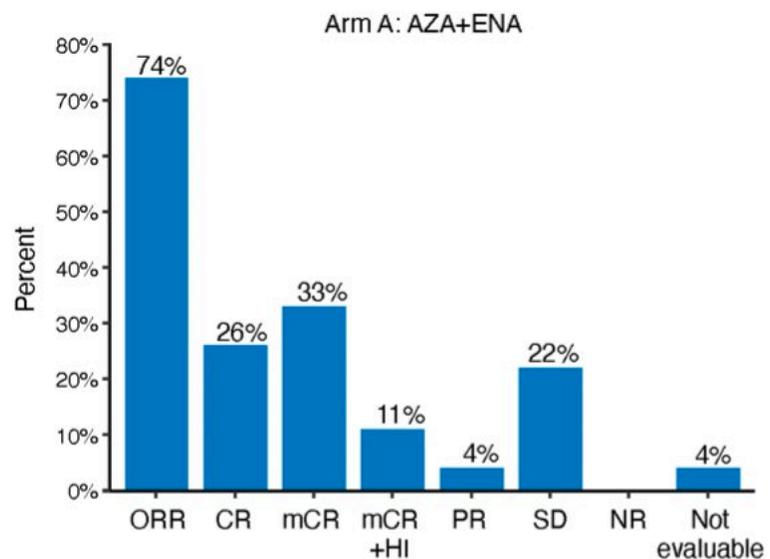
Characteristic ¹	Overall N = 50	Arm A: AZA+ENA N = 27	Arm B: ENA N = 23
Age, median (range)	73 (46 - 83)	73 (49 - 83)	73 (46 - 82)
Gender, n / N (%)			
Female	19 (38%)	12 (44%)	7 (30%)
Male	31 (62%)	15 (56%)	16 (70%)
Subtype, n / N (%)			
RAEB-T (AML-MRC)	3 (6.0%)	1 (3.7%)	2 (8.7%)
CMML	5 (10%)	2 (7.4%)	3 (13%)
MDS-EB1	10 (20%)	7 (26%)	3 (13%)
MDS-EB2	17 (34%)	10 (37%)	7 (30%)
MDS-MLD	12 (24%)	4 (15%)	8 (35%)
MDS/MPN-U	1 (2.0%)	1 (3.7%)	-
MPN/MDS	2 (4.0%)	2 (7.4%)	-
R-IPSS, n / N (%)			
Intermediate	14 (28%)	6 (22%)	8 (35%)
Low	6 (12%)	3 (11%)	3 (13%)
High	19 (38%)	12 (44%)	7 (30%)
Very High	11 (22%)	6 (22%)	5 (22%)

Risposte a Enasidenib

Characteristic ¹	Overall N = 50	Arm A: AZA+ENA N = 27	Arm B: ENA N = 23
ORR	28 (56% [42-69])	20 (74% [53-88])	8 (35% [17-57])
Complete response (CR)	12 (24% [14-38])	7 (26% [12-47])	5 (22% [9-45])
Marrow CR (mCR)	9 (18% [9-32])	9 (33% [18-54])	-
mCR with hematologic improvement (mCR+HI)	6 (12% [5-25])	3 (11% [3-31])	3 (13% [4-36])
Partial response	1 (2.0% [0-14])	1 (3.7% [1-25])	-
Stable disease	18 (36% [24-51])	6 (22% [10-43])	12 (52% [31-73])
Not evaluable	3 (6.0% [1-18])	1 (3.7% [1-25])	2 (8.7% [2-31])
No response	1 (2.0% [0-14])	-	1 (4.3% [1-28])

¹ N(% [95% CI])

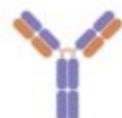
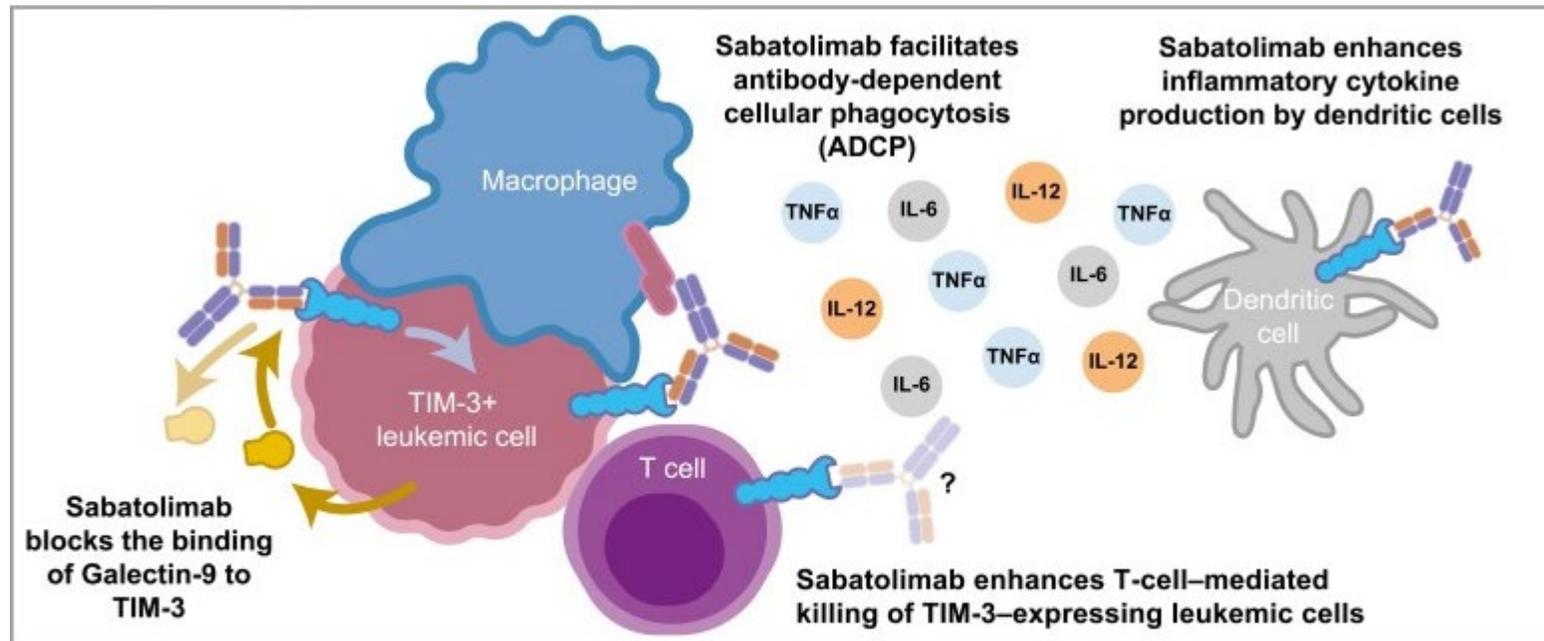
3B



Sabatolimab

Sabatolimab:

- stimola le risposte immuni contro le cellule leucemiche,
- facilita la fagocitosi di cellule malate TIM3 positive
- potrebbe agire a livello delle cellule staminali leucemiche



Sabatolimab



TIM-3



TIM-3 ligand



Galectin-9



FcγR

Conclusioni

Si va sempre più verso una medicina di precisione con farmaci intelligenti diretti contro bersagli presenti sulla cellula malata

Ci sono molti farmaci all'orizzonte che potrebbero essere disponibili nei prossimi anni

