

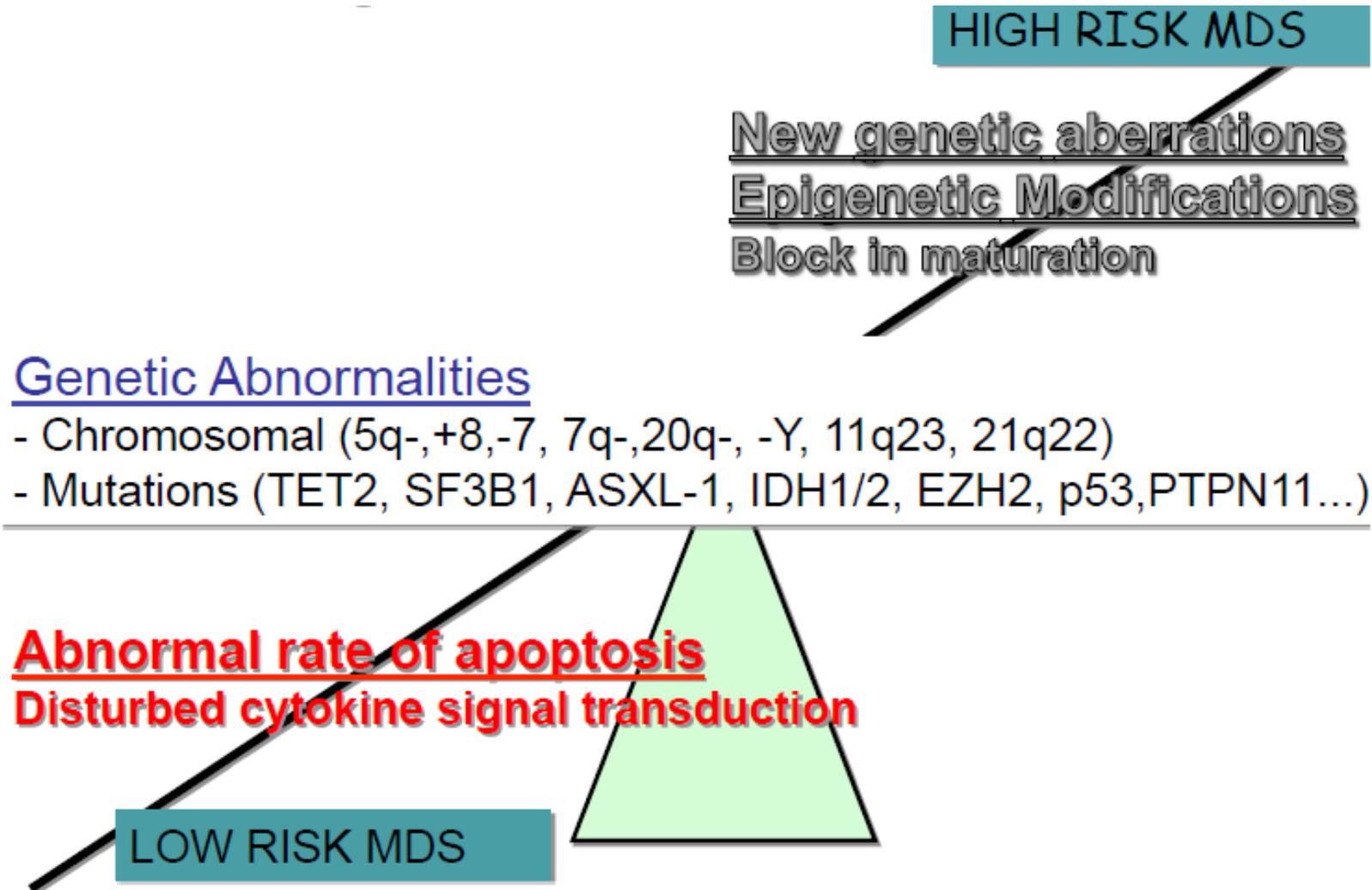
MDS AD ALTO RISCHIO: STATO DELL' ARTE E TERAPIA. QUALCHE INNOVAZIONE?



Dr. Michelangelo Pianelli

**Clinica di Ematologia, Università Politecnica delle Marche,
Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche**

Cosa succede nel midollo osseo nelle Sindromi Mielodisplastiche?



Quando le Sindromi Mielodisplastiche sono definite ad alto rischio?

Variabili	Score						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cariotipo*	Molto favorevole		Favorevole		Intermedio	Sfavorevole	Molto sfavorevole
% di Blasti	0-2	-	3-4	-	5-10	>10	-
Emoglobina	≥10		8-9	<8	-	-	-
Piastrine	≥100	50-99	<50	-	-	-	-
ANC	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-
GRUPPI DI RISCHIO							
SCORE ≤1,5 = Molto basso (mediana di sopravvivenza 9,3 anni – rischio di evoluzione leucemica raro)							
SCORE 2-3 = Basso (mediana di sopravvivenza 6,3 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 10,8 anni)							
SCORE 4-4,5 = Intermedio (mediana di sopravvivenza 3,4 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 3,2 anni)							
SCORE 5-6 = Alto (mediana di sopravvivenza 1,2 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 1,4 anni)							
SCORE >6 = Molto alto (mediana di sopravvivenza 0,6 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 0,7 anni)							
*Molto favorevole: -Y, del(11q);							
*Favorevole: normale, del(5q), del(12), del(20q), doppia alterazione che include del(5q);							
*Intermedio: del(7q), +8, +17, i(17q), altre anomalie;							
*Sfavorevole: cariotipo complesso (3 anomalie), doppia alterazione che include -7/del(7q); 7, inv(3)/t(3q)/del(3q),							
*Molto sfavorevole: cariotipo complesso (>3 anomalie).							

Greenberg PL et al. Blood 2012

REVISED INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM (IPSS-R)

1. Cellule leucemiche (Blasti)
2. Cariotipo
3. Emoglobina
4. Piastrine
5. Granulociti neutrofili

Perché è importante la stratificazione del rischio nelle Sindromi Mielodisplastiche?

Conoscere la **tipologia** di Sindrome Mielodisplastica e il **rischio di evoluzione leucemica** ci permette di prendere la migliore decisione terapeutica.

MDS A BASSO RISCHIO

Lo scopo della terapia è migliorare la qualità di vita correggendo le citopenie sintomatiche

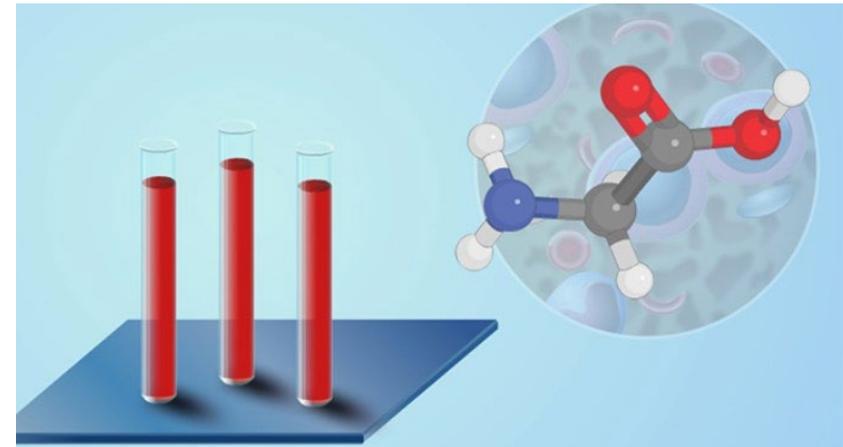
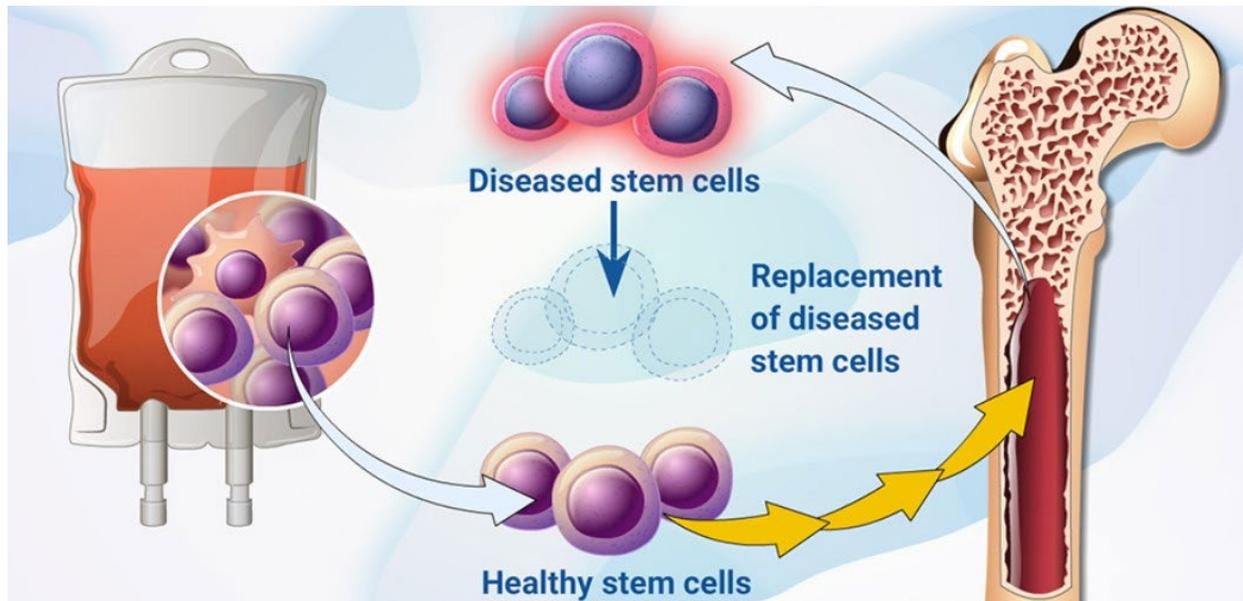
MDS AD ALTO RISCHIO

Lo scopo della terapia è prolungare la sopravvivenza ed impedire la progressione a leucemia acuta mieloide



Quali sono le opzioni terapeutiche nelle Sindromi Mielodisplastiche ad alto rischio?

1. AGENTI IPOMETILANTI (AZACITIDINA)
2. TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE
3. FARMACI SPERIMENTALI



AGENTI IPOMETILANTI (AZACITIDINA)

E' la **terapia di prima linea** nei pazienti con MDS ad alto rischio.

Esercita i suoi effetti antitumorali tramite **meccanismi multipli**.

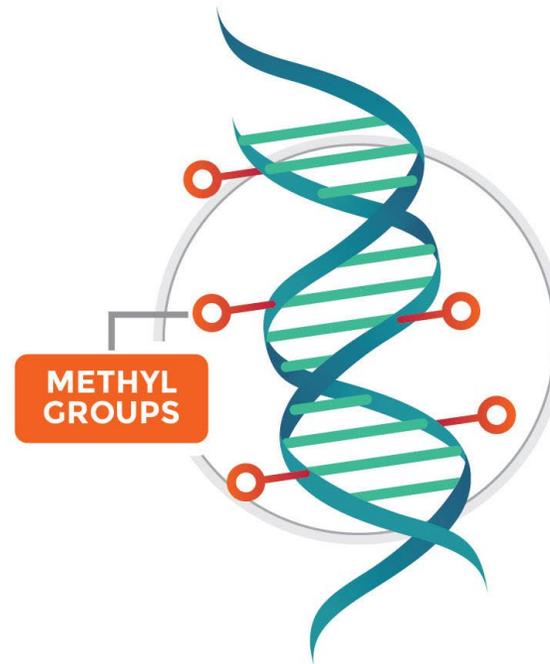
VANTAGGI

- Aumento della sopravvivenza;
- Miglioramento delle citopenie;
- Non necessità di ospedalizzazione;
- Bassa tossicità;
- Utilizzata anche nei pazienti molto anziani.

SVANTAGGI

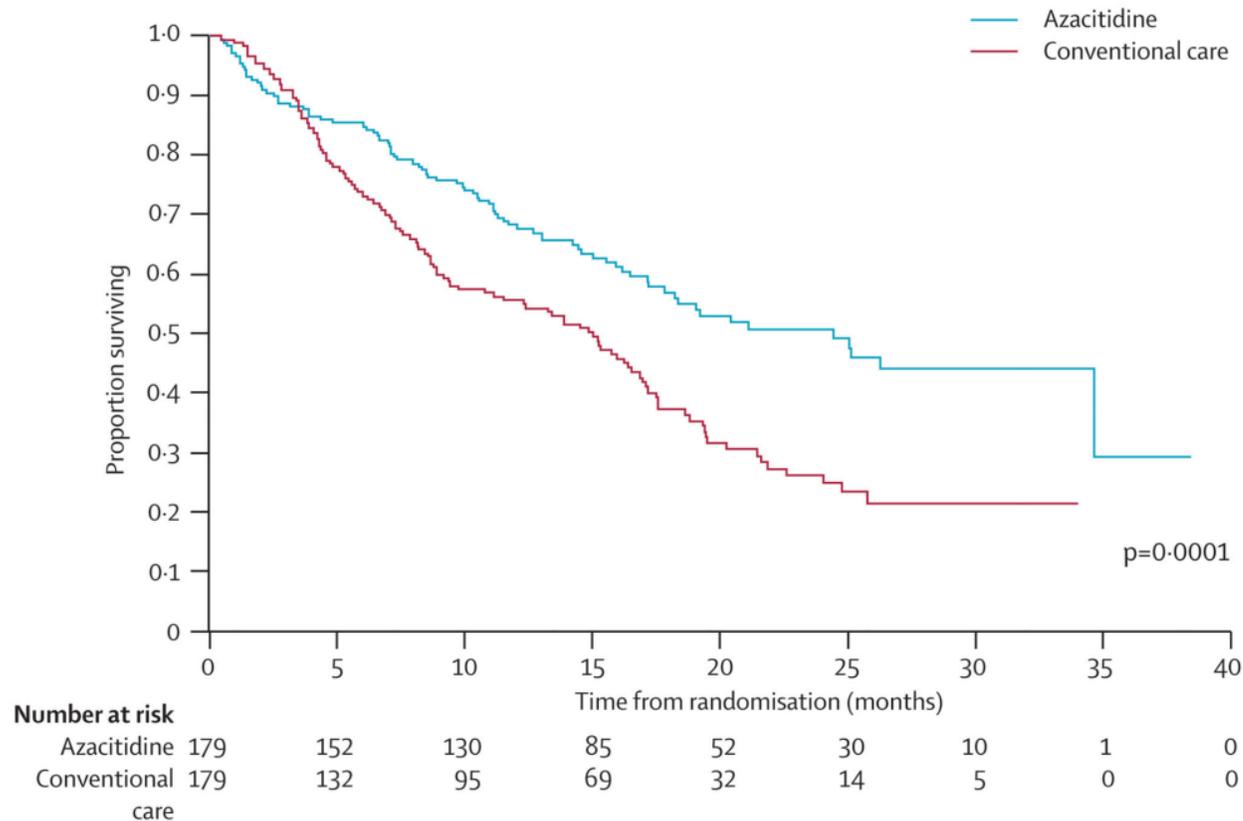
- Trattamento prolungato;
- Effetto ritardato (4-6 cicli);
- Recidiva/resistenza;
- Non eradicazione del clone leucemico.

BEFORE TREATMENT



AFTER TREATMENT





Fenaux, Mufti, Lancet 2009

La terapia con Azacitidina migliora la **sopravvivenza globale** rispetto alla terapia standard con tassi di risposta del 40-60%

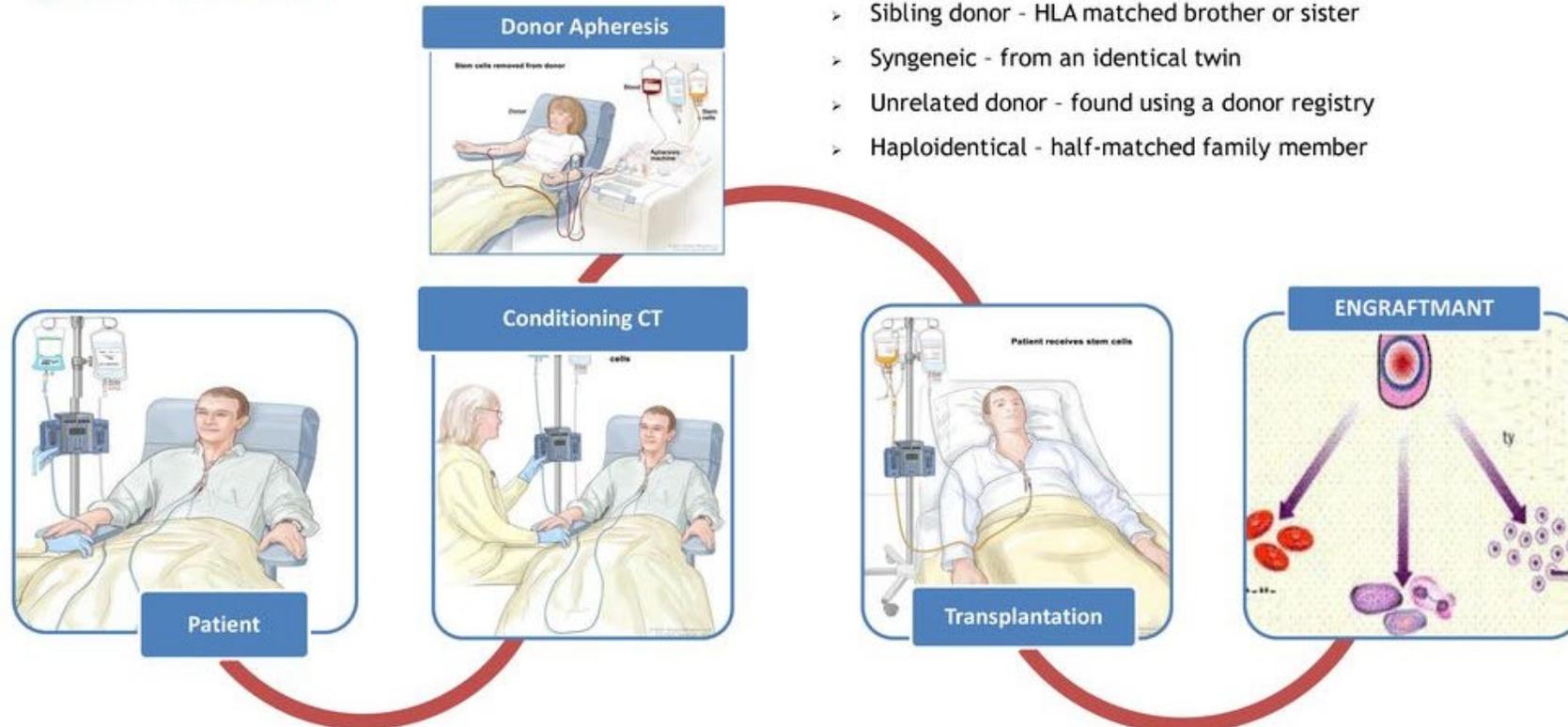
EFFETTI AVVERSI

- Tossicità ematologica (70%): anemia, neutropenia, piastrinopenia.
- Eventi gastrointestinali (60%): nausea e vomito.
- Reazioni in sede di iniezione (77%).

TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

- **Unica terapia curativa** nei pazienti con Mielodisplasia.
- Consiste nel prelievo di cellule di midollo osseo o sangue periferico da un donatore compatibile, e nella loro successiva reinfusione endovenosa, previa chemio-radioterapia per ridurre il residuo di malattia.

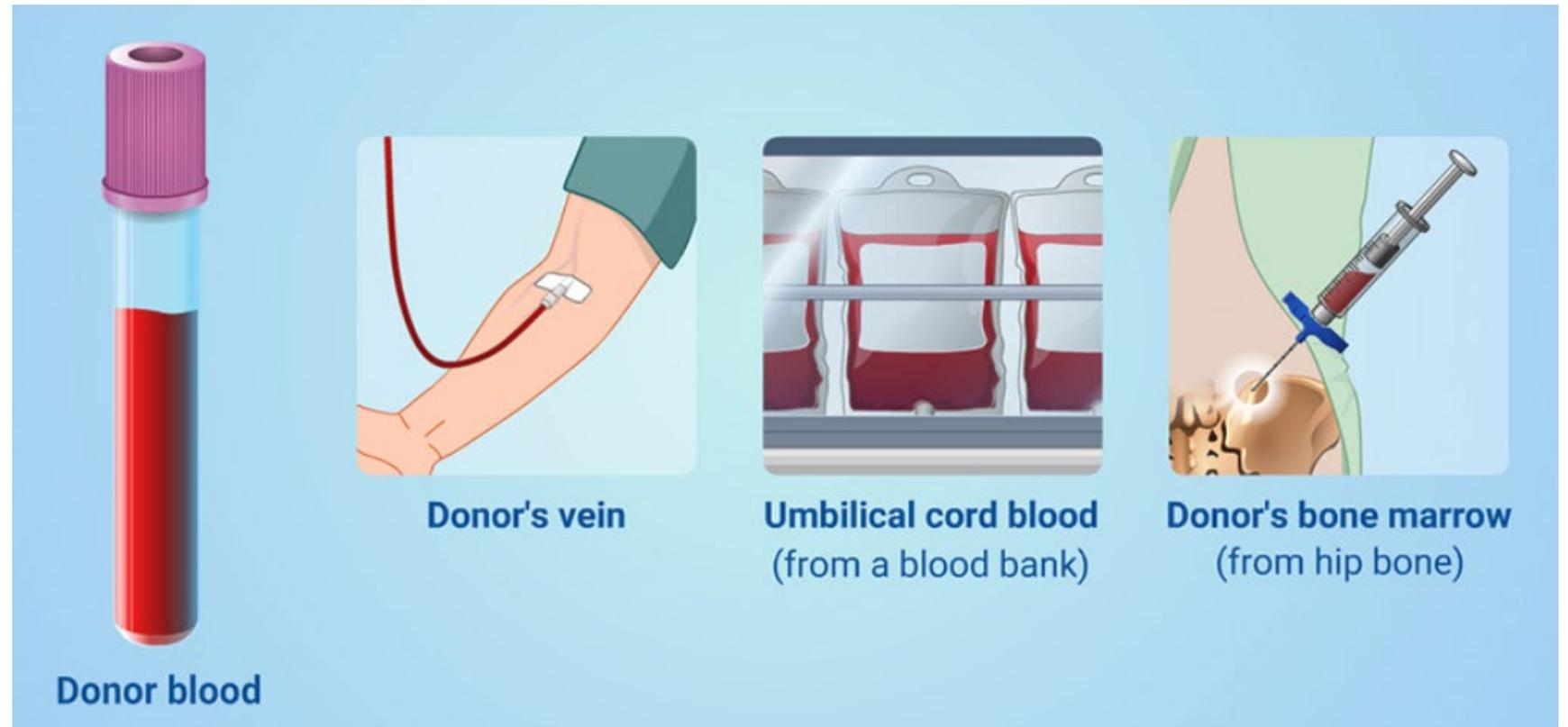
(Allo-SCT)



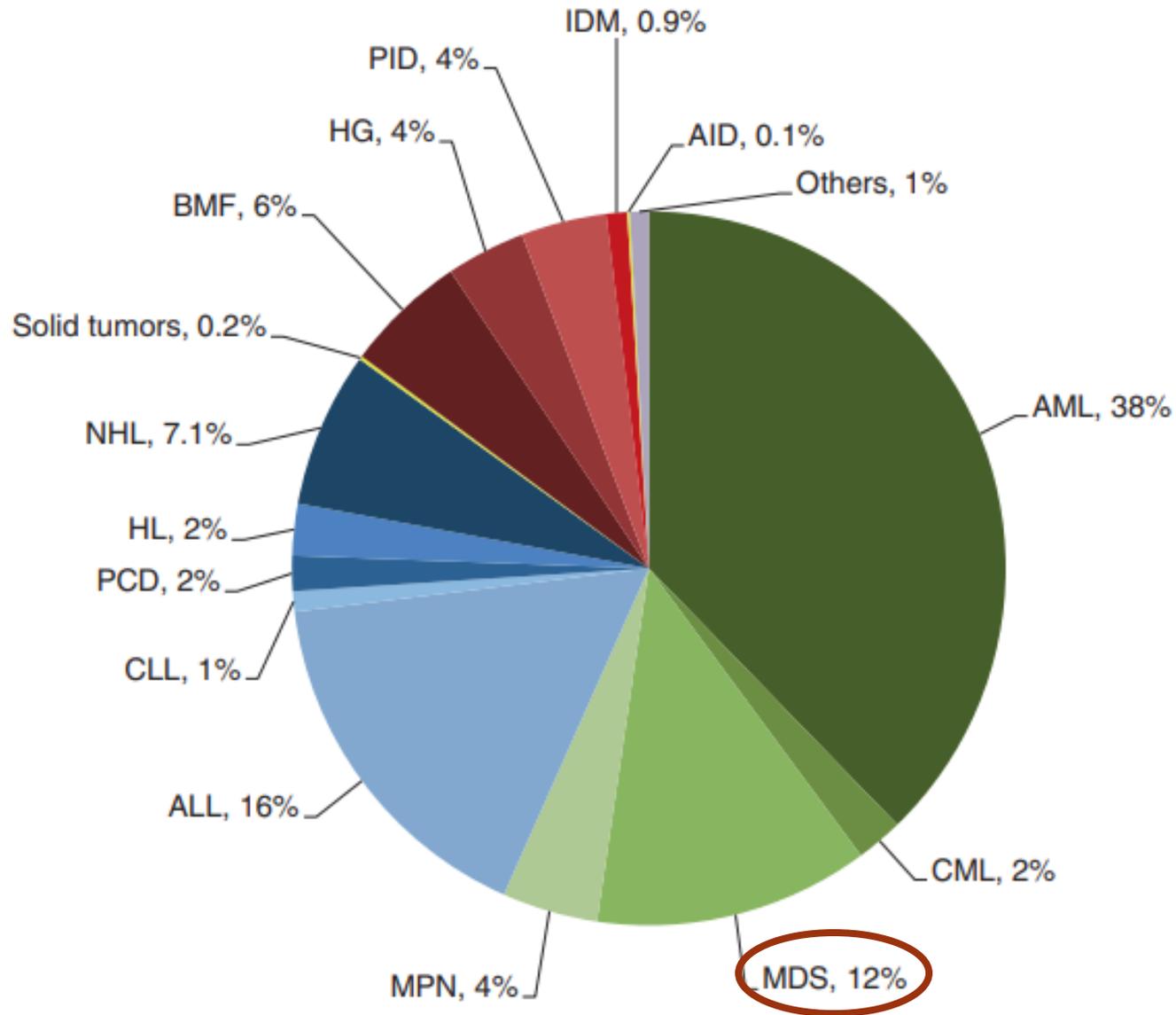
Da dove preleviamo le cellule staminali ematopoietiche del donatore?

SORGENTE DI CSE

- Sangue periferico
- Midollo osseo (espianto)
- Cordone ombelicale

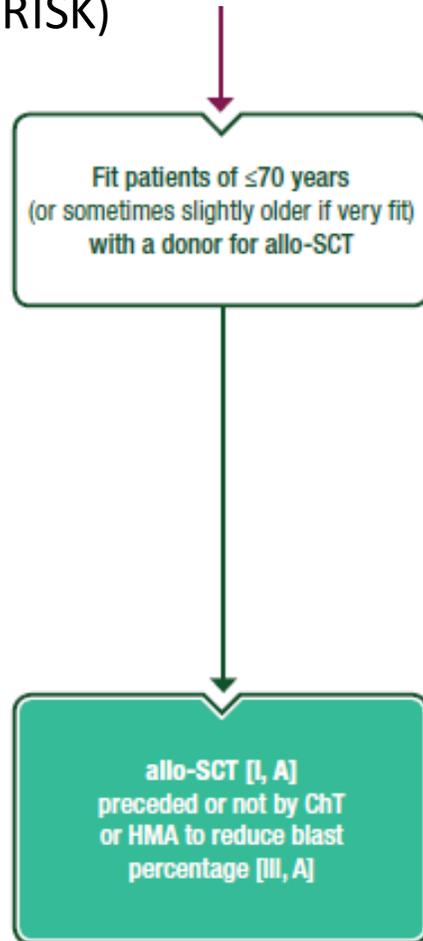


I numeri del trapianto



Chi candidiamo al trapianto allogenico?

MDS ad alto rischio
(IPSS-R HIGH, VERY
HIGH, INTERMEDIATE
RISK)



Fenaux, ESMO guidelines (2020)

PAZIENTE

- Età
- Comorbidità
- Performance Status

MALATTIA

- IPSS-R score
- Anomalie citogenetiche
- Mutazioni

TRAPIANTO

- Tipo di donatore
- Regime di condizionamento

Caratteristiche del paziente

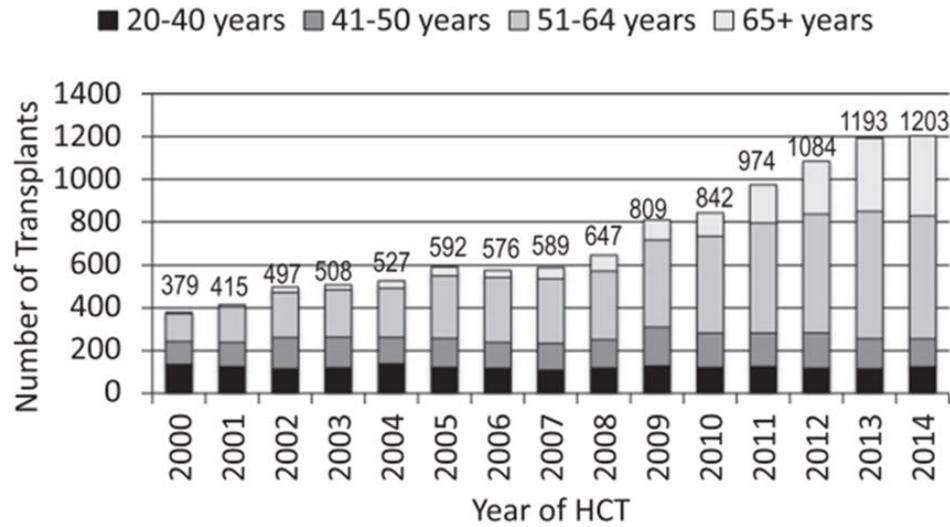


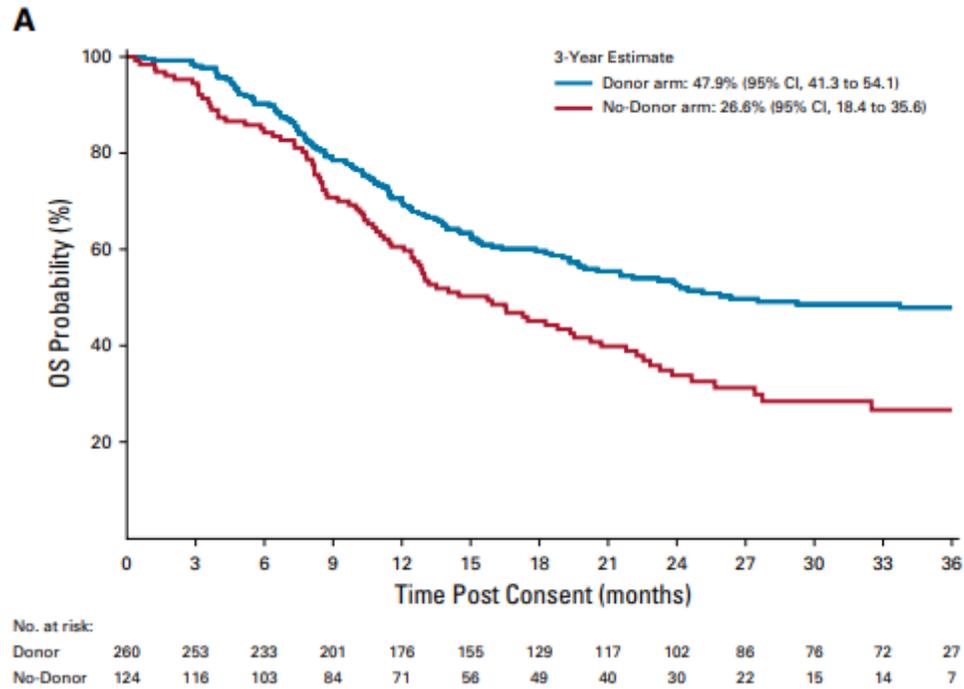
Figure 2. Number of transplants for MDS by age; patients registered to CIBMTR, 2000-2014.

Comorbidity	Definitions of comorbidities included in the HCT-CI	HCT-CI weighted scores
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1
Cardiac	Coronary artery disease, congestive heart failure, myocardial infarction, or EF < 50%	1
Inflammatory bowel disease	Crohn's disease or ulcerative colitis	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemics but not diet alone	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attack or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Depression or anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 x ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 x ULN	1
Obesity	Patients with a body mass index > 35 kg/m ²	1
Infection	Requiring continuation of antimicrobial treatment after day 0	1
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, or polymyalgia rheumatic	2
Peptic ulcer	Requiring treatment	2
Moderate/severe renal	Serum creatinine > 2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation	2
Moderate pulmonary	DLco and/or FEV1 66%-80% or dyspnea on slight activity	2
Prior solid tumor	Treated at any time point in the patient's past history, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve disease	Except mitral valve prolapse	3
Severe pulmonary	DLco and/or FEV1 < 65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 x ULN, or AST/ALT > 2.5 x ULN	3

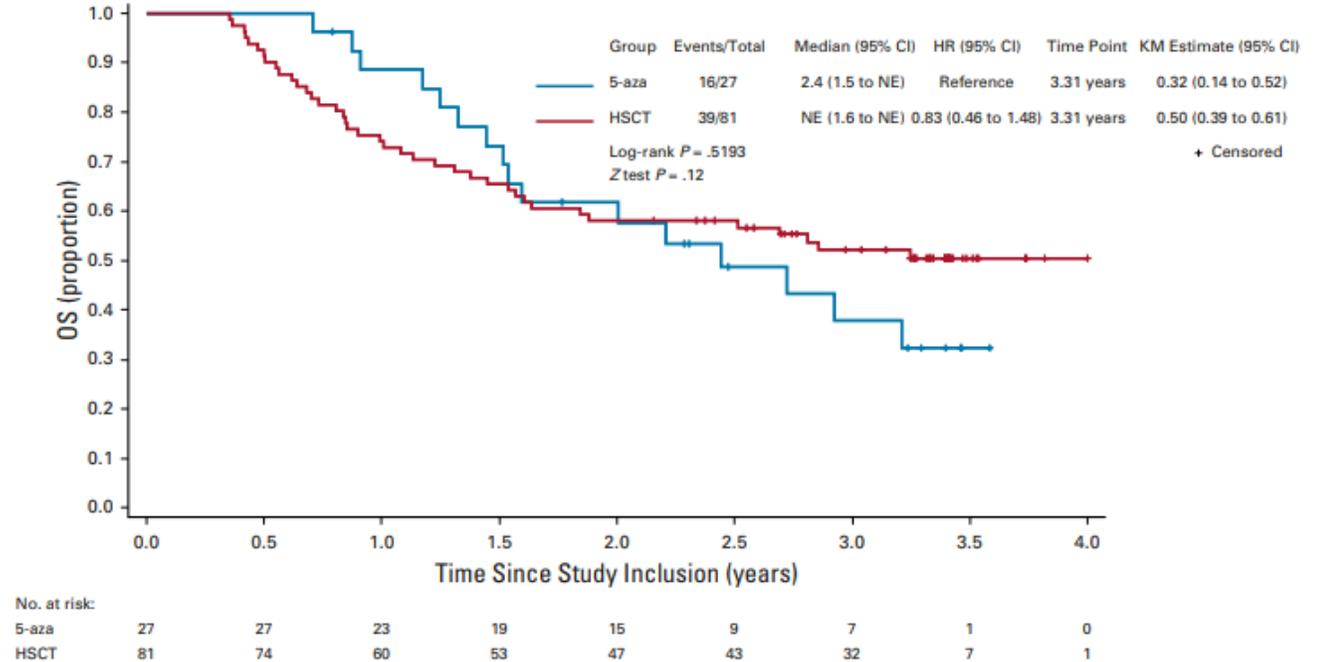
Sorrer, M. et al Blood 2005;106: 2912-2919

Table 1: Definitions of comorbidities included in the HCT-CI and HCT-CI scores.

Quali sono i risultati del trapianto nelle Sindromi Mielodisplastiche?



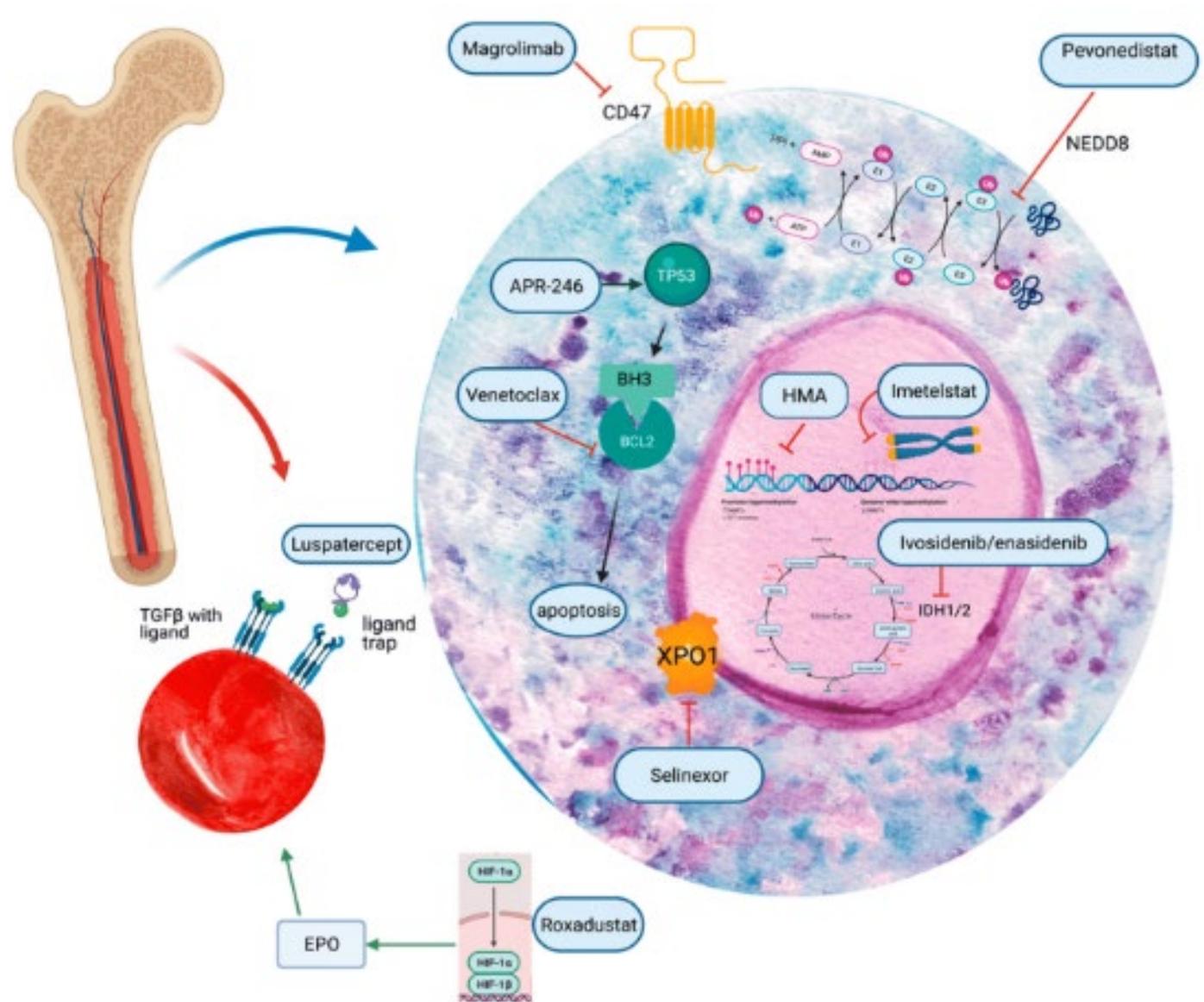
Nakamura et al, J Clin Oncol, 2021



Kroger et al, J Clin Oncol, 2021

A 27 mesi più della metà dei pazienti (55%) che hanno eseguito trapianto erano vivi e quasi la metà liberi da malattia

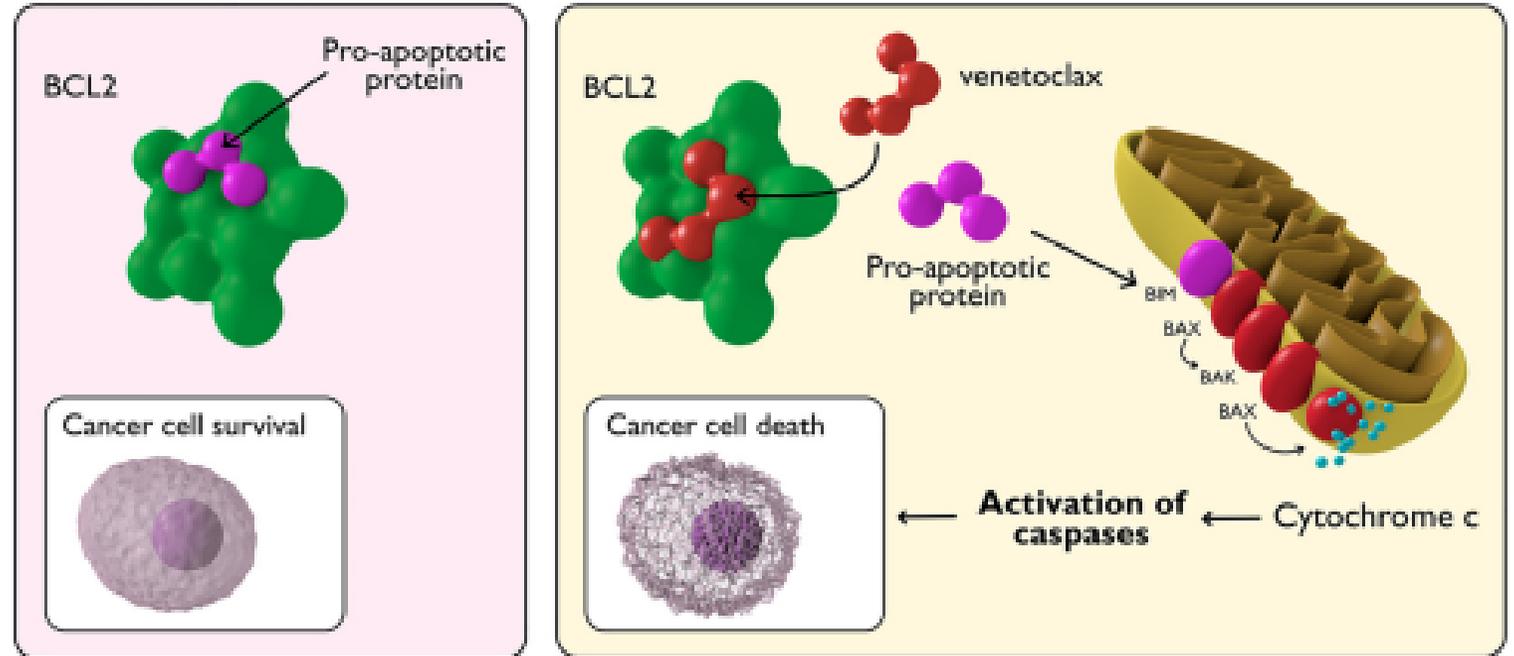
Quali innovazioni terapeutiche nelle MDS ad alto rischio?



VENETOCLAX (ANTI-BCL2)

BCL2 è una proteina che media la sopravvivenza cellulare e la resistenza ai chemioterapici.

Venetoclax si lega a questa proteina, bloccando la sua azione e manda la cellula tumorale a “morte programmata”.

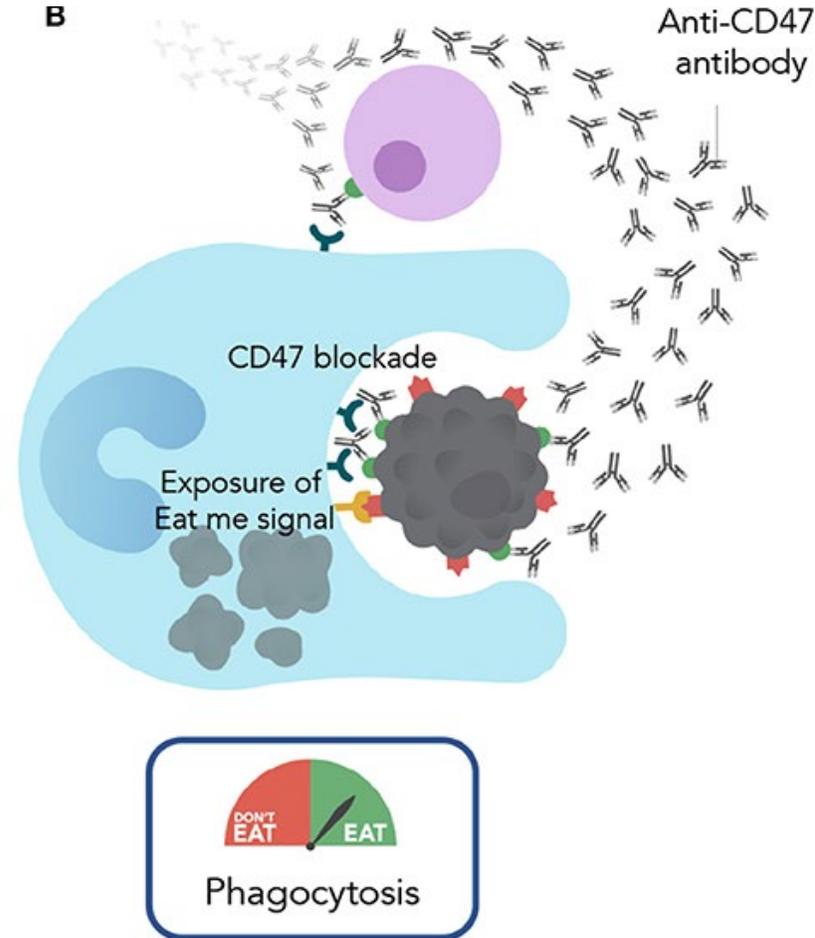
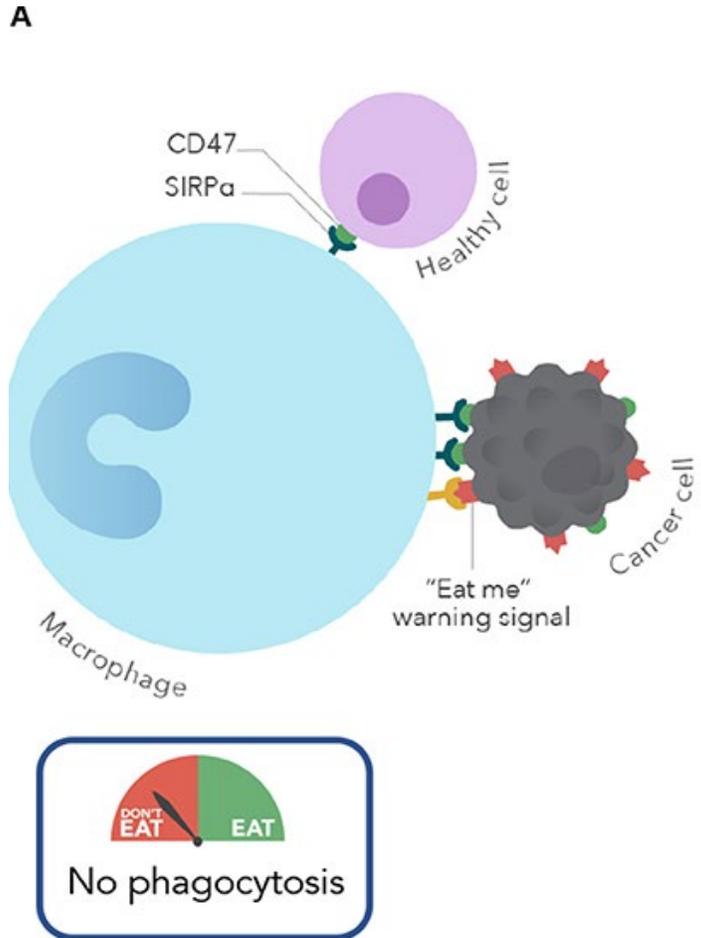


Studio di fase I (MD Anderson, Ottobre 2022)

VENETOCLAX + AZACITIDINA nei pazienti con MDS ad alto rischio e LMMC

Risposte complessive nell'87% dei pazienti

MAGROLIMAB (ANTI-CD47)



CD47 è una proteina espressa sulla superficie delle cellule tumorali che ne favorisce la sopravvivenza impedendo la fagocitosi da parte dei macrofagi («DON' EAT»).

Magrolimab è un anticorpo monoclonale che, legandosi a CD47, permette l'eliminazione delle cellule neoplastiche da parte del sistema immunitario ("EAT").

Studio di fase I – AZA + MAGRO nelle MDS ad alto rischio

TABLE 3. Efficacy Outcomes

Outcome	All (N = 95 ^a)	TP53-wt MDS (N = 61)	TP53-mut MDS (N = 25)
OR rate, % ^b	74.7	78.7	68.0
CR, % (95% CI)	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)

Sallman David A. et al. ASCO 2023

July 21, 2023

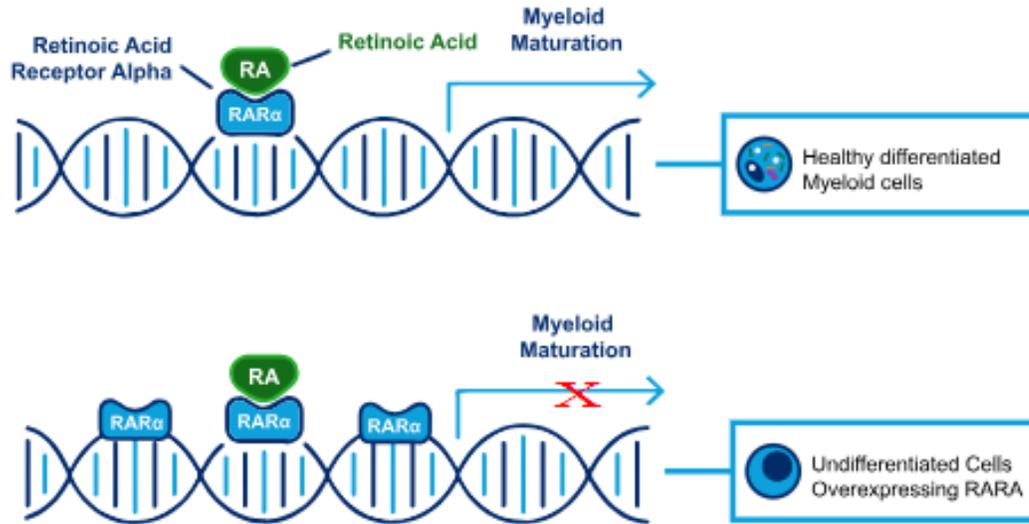
Gilead To Discontinue Phase 3 ENHANCE Study of Magrolimab Plus Azacitidine in Higher-Risk MDS

FOSTER CITY, Calif.--(BUSINESS WIRE)-- Gilead Sciences, Inc. (Nasdaq: GILD) today announced that the Phase 3 ENHANCE study in higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS) has been discontinued due to futility based on a planned analysis. The safety data seen in this study is consistent with the known magrolimab profile and adverse events that are typical in this patient population. Gilead recommends discontinuing treatment with magrolimab in patients with MDS. Magrolimab is a

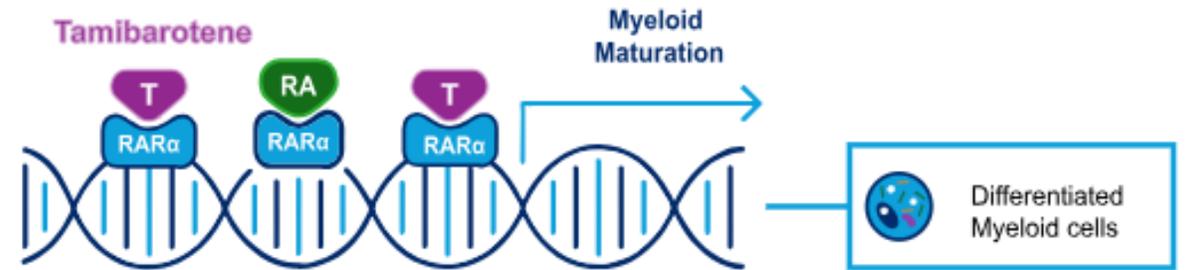
Studio di fase III randomizzato in
doppio cieco AZA + MAGRO VS
AZA + PLACEBO nelle MDS ad
alto rischio



TAMIBAROTENE (AGONISTA DI RAR- α)



with tamibarotene



- Circa il 50% dei pazienti con Sindromi Mielodisplastiche presentano una iperespressione di RAR- α .
- Quando RAR- α è espresso in eccesso, le cellule del midollo osseo potrebbero non differenziarsi in cellule mieloidi mature e questo può portare alla trasformazione tumorale.
- TAMIBAROTENE è un agonista potente e selettivo di RAR- α e ripristina il processo maturativo delle cellule della linea mieloide.

High CR rates, rapid onset of action, and clinically meaningful durability in Phase 2 trial in RARA-positive newly diagnosed unfit AML



1.2 months
Time to response



10.8 months
Duration of response

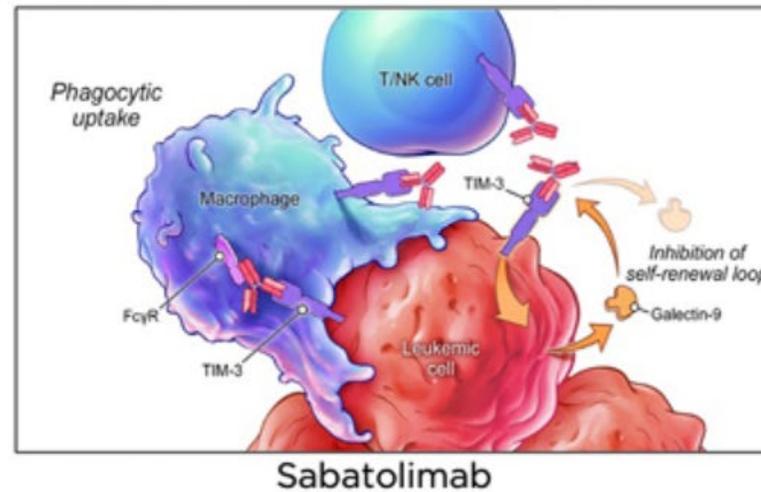
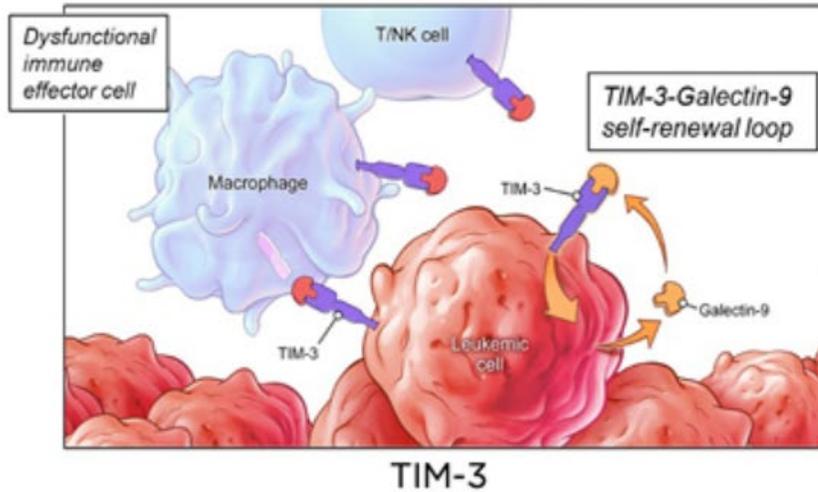


18 months
Overall survival for complete responders

Ongoing SELECT-MDS-1 Phase 3 trial in RARA-positive newly diagnosed HR-MDS



SABATOLIMAB (ANTI-TIM-3)

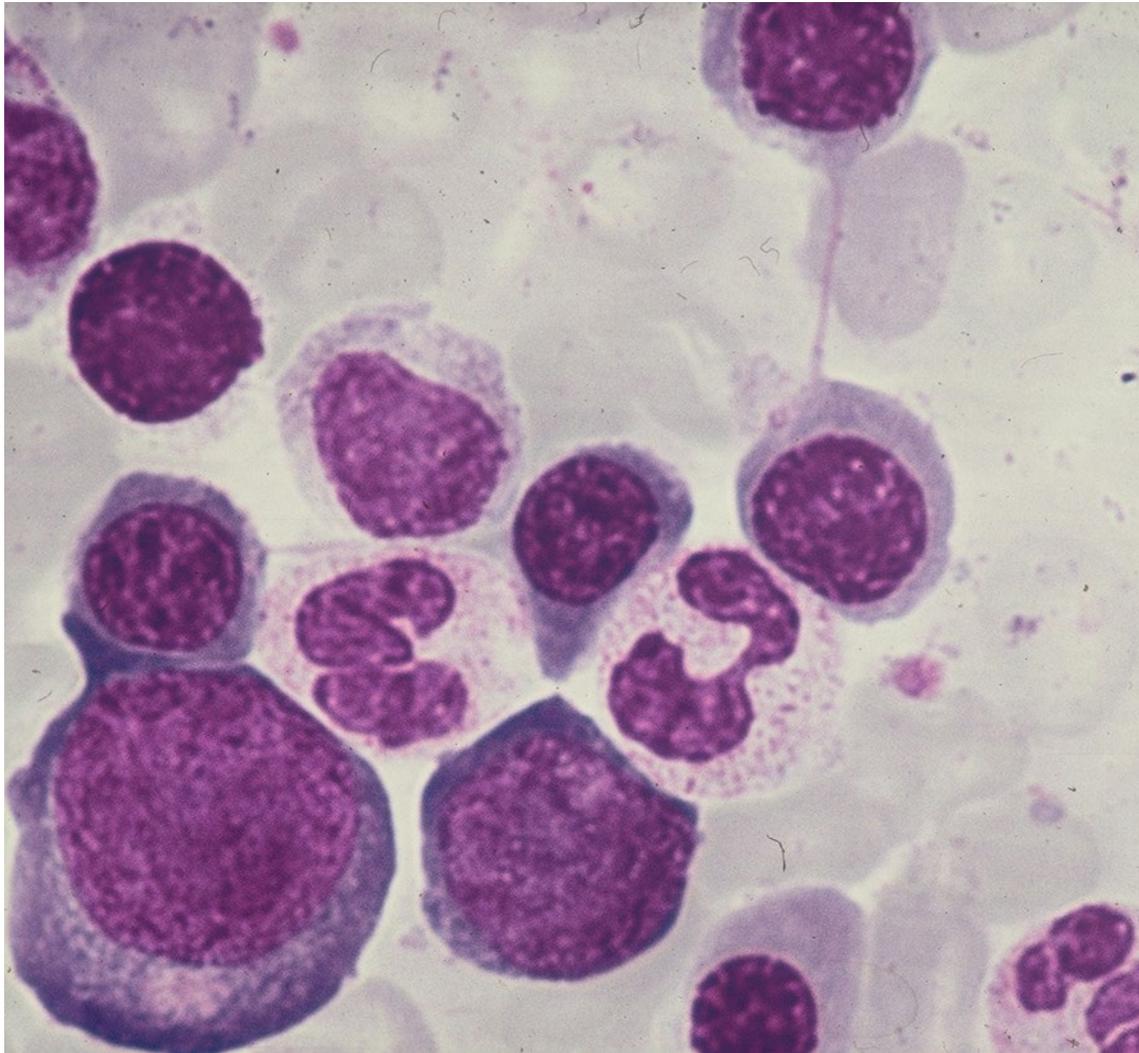


Studi di fase I SABATOLIMAB + AZA/DECI nei pazienti con MDS ad alto rischio
Risposta globale del 58%,
risposta completa nel 20%,
durata mediana della
risposta 16 mesi.

- TIM-3 è un recettore inibitorio espresso sulla superficie delle cellule leucemiche che ne favorisce la sopravvivenza e la proliferazione.
- SABATOLIMAB, legandosi a TIM-3, stimola la risposta immunitaria contro le cellule neoplastiche e interrompe il processo di autorinnovamento della cellula staminale leucemica.

STIMULUS-MDS2 design and rationale: a phase III trial with the anti-TIM-3 sabatolimab (MBG453) + azacitidine in higher risk MDS and CMML-2

Amer M Zeidan ¹, Aristoteles Giagounidis ², Mikkael A Sekeres ³, Zhijian Xiao ⁴, Guillermo F Sanz ^{5 6 7}, Marlies Van Hoef ⁸, Fei Ma ⁹, Sabine Hertle ⁸, Valeria Santini ¹⁰



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE !**