

XI FORUM NAZIONALE
AIPaSiM

**SINDROMI
MIELODISPLASTICHE:
INIZIO DI UNA NUOVA
ERA PER I PAZIENTI?**

 **REGGIO CALABRIA**



I nuovi farmaci in arrivo – Il contributo dei pazienti

Esther N Oliva, Reggio Calabria

Le MDS

Un gruppo di malattie clonali delle cellule staminali ematopoietiche

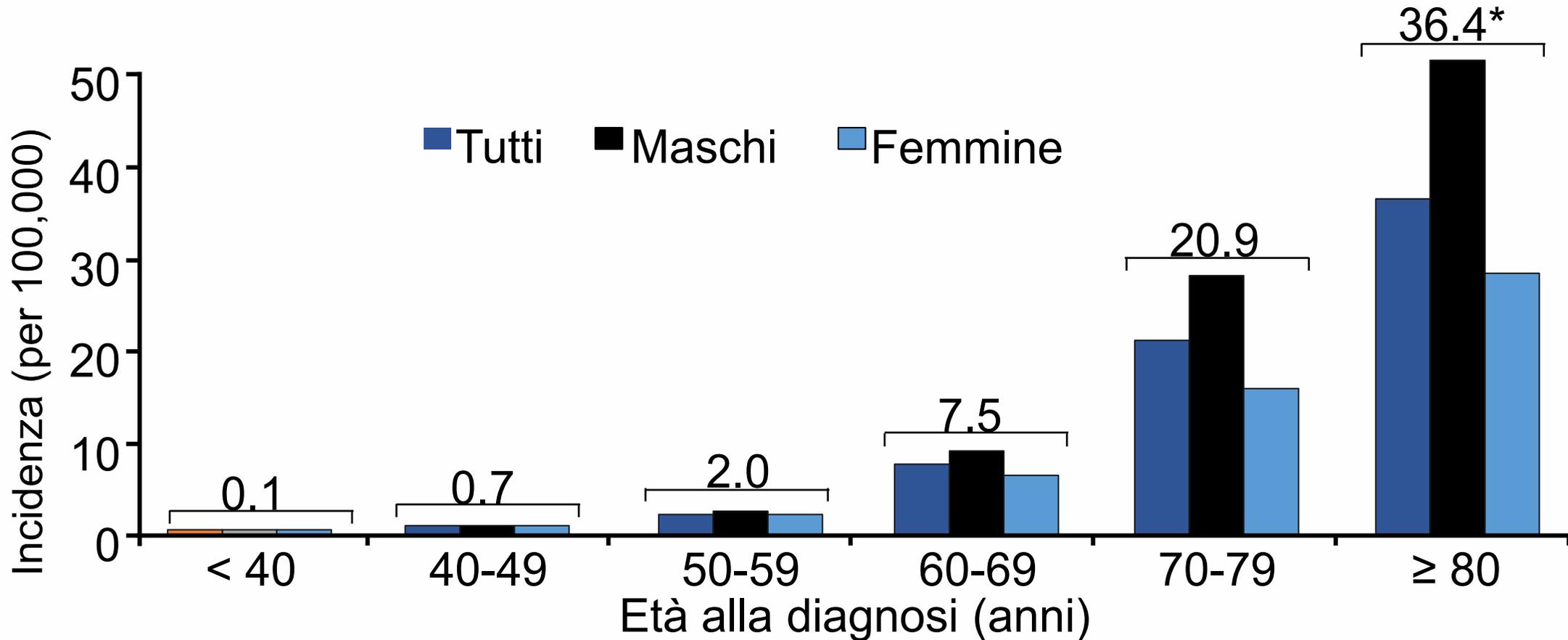
Caratteristiche principali:

- **Displasia:** alterata maturazione di una o più linee cellulari ematopoietiche (globuli rossi, bianchi e piastrine)
- **Emopoiesi inefficace:** la produzione di cellule del sangue è compromessa, portando a un numero inadeguato di cellule mature e funzionali.
 - Ciò può provocare citopenie, più frequentemente anemia, talvolta leucopenia o piastrinopenia.
- **Clonalità:** popolazione clonale di cellule staminali ematopoietiche anomale
- **Decorso clinico variabile:** alcuni casi rimangono stabili per un periodo prolungato, mentre 1/3 progredisce verso la leucemia mieloide acuta (LMA).

La maggior parte dei casi sono MDS **de novo**; una minoranza è correlata a una precedente esposizione tossica (correlata alla terapia)

Epidemiologia

Incidenza: 3.4 per 100,000



Arber et al, Blood 2022; Rollison DE, et al. Blood. 2008;112:45-52

MDS: Cardini della Terapia

- Migliorare i valori del sangue (migliorare e prevenire sintomi e complicanze)
- Prolungare la vita (sopravvivenza)
- Evitare la tossicità dei farmaci
- Mantenere/migliorare la qualità di vita (QOL)

L'anemia

- L'anemia è una complicanza prevalente
 - ~80% dei pazienti presenta anemia alla diagnosi
- Nella MDS, l'anemia ha un impatto negativo sulla
 - Sopravvivenza
 - Rischio di mortalità
 - QoL
- Nei pazienti con MDS, l'intensità trasfusionale correla con la sopravvivenza

Prognosi: classificazione IPSS-M (molecolare)

- Nuova classificazione che prevede la ricerca di mutazioni genetiche legate alla malattia che conferiscono un rischio
 - Pannello di mutazioni molto esteso
 - Metodo costoso
 - Disponibile in pochi centri, in laboratori con esperienza e risorse (macchinari appositi di Next Generation Sequencing)
 - Risultati non immediati

La prognosi: Revised IPSS (IPSS-R)

Punteggio	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Blasti (%)	≤2	—	>2-<5	—	5-10	>10	—
Emoglobina Hb (g/dL)	≥10	—	8-<10	<8	—	—	—
Neutrofili (g/L)	≥0.8	<0.8	—	—	—	—	—
Piastrine	≥100	50-<100	<50	—	—	—	—
Citogenetica, rischio	Molto buono • -Y • Del 11q	—	Buono • Normale • del(5q) • del(20q) • del(12p) • Double incl with del(5q)	—	Intermedio • Del(7q) • +8 • +19 • i(17q) • +19 • Other single/double incl	Alto • -7 • inv(3)/t(3q)/del(3q) • double incl -7/del(7q) • complex: 3 abnormal	Altissimo • Complex >3 abn

—, not applicable

ANC, absolute neutrophil count; IPSS, International Prognostic Scoring System

La prognosi: Revised IPSS (IPSS-R)

Considerando che la MDS colpisce prevalentemente pazienti anziani con una insorgenza all'età media di 74 anni:

Rischio (%)	Punteggio	Sopravvivenza mediana (anni)	Tempo perchè il 25% progredisca ad AML
Molto basso	≤1.5	8.8	Non raggiunto
Basso	2-3	5.3	10.8
Intermedio	3.5-4.5	3.0	3.2
Alto	5-6	1.6	1.4
Altissimo	>6	0.8	0.73

AML = leucemia acuta

Greenberg PL, et al. Blood. 2012;120(12):2454-65.

Gli scopi del trattamento secondo il rischio

Basso rischio

Ridurre le complicanze
legate alle citopenie
Mantenere o migliorare la
QoL

- Prolungare la sopravvivenza - auspicabile

Alto rischio

Prolungare la
sopravvivenza mentre si
mantiene/migliora la QoL

- Migliorare le citopenie - auspicabile

Trapianto allogenico familiare o MUD

- Tutti i pazienti con MDS < 70 dovrebbero essere considerati per un trapianto
- I migliori candidati per trapianto allogenico sono i pazienti con IPSS-R intermedio, alto o altissimo
- Considerare i pazienti con rischio basso con anemia trasfusione dipendente o altra citopenia grave, oppure una alterazione genetica ad alto rischio prognostico, oppure una percentuale di blasti midollari >5%

Santini et al, Leuk Res 2010

Risposta al trattamento per l'anemia - definizioni

Per pazienti non trasfusione-dipendenti: aumento dell'Hb di almeno 1.5 g/dL che si mantiene per almeno 8 settimane e senza trasfusioni

Per pazienti con basso carico trasfusionale: 3-7 trasfusioni in 16 settimane in almeno 2 episodi e con un massimo di 3 in 8 settimane

- **Risposta** è transfusion independence di durata di 16 settimane

Per pazienti con alto carico trasfusionale: ≥ 8 trasfusioni in 16 settimane in almeno 2 episodi

- **Risposta completa** è transfusion independence di durata di 16 settimane
- **Risposta minore** è la riduzione di trasfusioni di almeno 50% di durata 16 settimane

Terapia: MDS a rischio basso

Miglioramento delle citopenie

Opzioni terapeutiche in Italia per MDS a basso rischio

- Chelazione del ferro (deferasirox) per sovraccarico di ferro nei pazienti trasfusione-dipendenti
- Eritropoetina alfa
 - Hb meno di 10 g/dl ed eritropoetina sierica meno di 200
- Lenalidomide
 - MDS with del 5q trasfusione dipendente
- Luspatercept
 - MDS con sideroblastic ad anello, trasfusione-dipendenti dopo eritropoetina alfa
- Trapianto di midollo osseo allogenico
 - Pochi casi da considerare

Sperimentazione “COMMANDS” internazionale Luspatercept in prima linea per l’anemia da MDS basso rischio

Criteria di inclusione

- Adulti
- MDS basso rischio con < 5% blasti
- Almeno 2 trasfusioni nelle 8 settimane
- Eritropoietina sierica < 500 U/L
- Mai assunto eritropoietine

Assegnazione casuale
1:1

Luspatercept (N = 178)
1.0 mg/kg SC ogni 3 settimane
sino a 1.75 mg/kg

Epoetina alfa (N = 178)^b
450 IU/kg SC /settimana
sino a 1050 IU/kg

Risposta valutata ogni 24 settimane

Fine trattamento

Per scarso beneficio clinico^b
o per progressione della MDS

Fase di controlli di sicurezza per 5 anni

- Dalla 1a dose o 3 anni dall'ultima dose

MDS con del5q esclusi; ^b Beneficio clinico definito come la riduzione di ≥ 2 trasfusioni nelle 8 settimane dal basale.

Platzbecker et al. *Lancet*, 2023

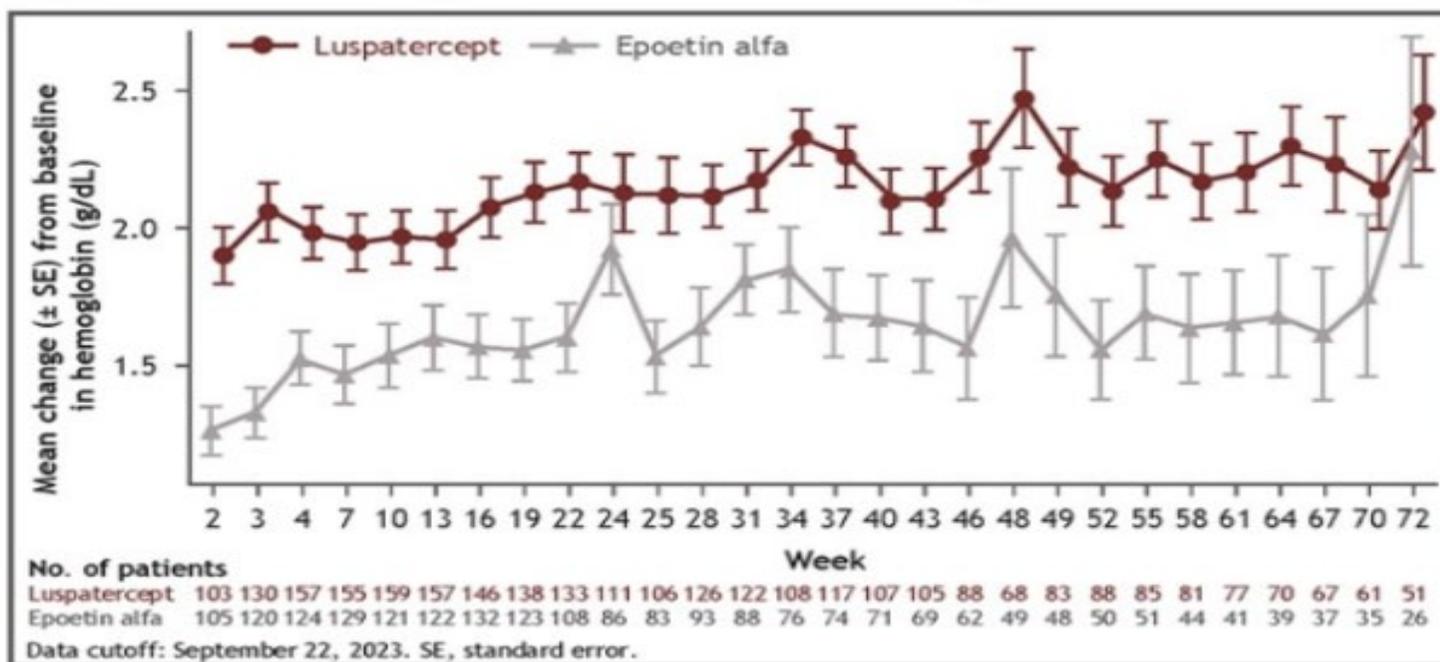
COMMANDS, caratteristiche dei pazienti

Characteristic	Luspatercept (n = 178)	Epoetin alfa (n = 178)	Overall (n = 356)
Age (years), mean (SD)	73.5 (9.00)	73.8 (9.09)	73.6 (9.04)
Female, n (%)	71 (39.9)	87 (48.9)	158 (44.4)
Time since original MDS diagnosis (months), median ^a	8.0	5.2	6.2
IPSS-R risk classification at baseline, n (%)			
Very low	16 (9.0)	17 (9.6)	33 (9.3)
Low	126 (70.8)	131 (73.6)	257 (72.2)
Intermediate/High/Missing	36 (20.2)	30 (16.9)	66 (18.5)
Baseline transfusion burden (pRBC units per 8 weeks), median	3.0	3.0	3.0
Baseline transfusion burden category, n (%)			
<4 pRBC units per 8 weeks	114 (64.0)	109 (61.2)	223 (62.6)
≥4 pRBC units per 8 weeks	64 (36.0)	69 (38.8)	133 (37.4)
Hb, median, g/dL	7.8	7.8	7.8
Hb, categorical, n (%)			
<8 g/dL	107 (60.1)	106 (59.6)	213 (59.8)
≥8 g/dL	71 (39.9)	72 (40.4)	143 (40.2)
RS status, n (%)			
RS+	130 (73.0)	128 (71.9)	258 (72.5)
RS-	48 (27.0)	49 (27.5)	97 (27.2)
Missing	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
sEPO, n (%)			
≤200 U/L	141 (79.2)	141 (79.2)	282 (79.2)
>200 U/L	37 (20.8)	37 (20.8)	74 (20.8)

^aNumber of months from date of original diagnosis to date of informed consent. Abbreviations: Hb, haemoglobin; IPSS-R, Revised International Prognostic Scoring System; MDS, myelodysplastic syndromes; pRBC, packed red blood cells; RS, ring sideroblast; SD, standard deviation; sEPO, serum erythropoietin

Platzbecker et al. *Lancet*, 2023

Commands, I cambiamenti di Hb nel tempo



Incremento più rapido e maggiore di Hb nel gruppo di pazienti assegnati a ricevere luspatercept.

Proporzione più alta (più del 70%) di pazienti trasfusioni dipendenti nel braccio luspatercept (rispetto a meno del 50% nel braccio eritropoetina)

Una durata di risposta più lunga nel braccio luspatercept

Santini V, et al. Poster EHA 2024

Ma i livelli di Hb sono important per la qualità di vita (QoL)?

- L'anemia può indurre fatigue, affanno e una QoL compromessa
- Nella sperimentazione COMMANDS I pazienti che assumevano luspatercept avevano una risposta migliore con una proporzione Maggiore di trasfusione indipendenza (per almeno 12 settimane nelle prime 24 settimane di trattamento) e concomitante aumento di Hb di almeno 1.5 g/dL rispetto ai pazienti che assumevano epoetina alfa
 - QoL si manteneva stabile nelle 24 settimane
- Il livello di Hb da raggiungere per alleviare I sintomi dell'anemia o per percepire un miglioramento di QoL non è chiaro
- Pertanto, I pazienti nello studio COMMANDS hanno fornito dei dati per capire meglio questo fenomeno

Oliva EN, et al. Poster EHA 2024

COMMANDS sperimentazione e qualità di vita



- Dall'inizio dello studio e in diversi momenti successive, i pazienti hanno completato I seguenti questionari di QoL :
 - EORTC QLQ-C30 per la valutazione della QoL globale, il benessere fisico e funzionale, la fatigue e la dispnea
 - FACT-An per la valutazione della fatigue subscale, gli effetti dell'anemia e la QoL totale

I punteggi dei questionari prima di iniziare lo studio

Primary domain	ITT population, mean score (SD)			
	Luspatercept (n = 178)	Epoetin alfa (n = 178)	Overall (n = 356)	
EORTC QLQ-C30	n = 170	n = 169	n = 339	Population norm ^{a,6}
GHS/QoL	61.6 (18.32)	58.3 (21.08)	60.0 (19.78)	67.0
Physical functioning	69.8 (19.77)	64.0 (22.19)	66.9 (21.17)	81.7
Fatigue	38.9 (23.38)	44.8 (26.31)	41.9 (25.03)	25.1
Dyspnoea	26.3 (27.66)	32.3 (28.74)	29.3 (28.32)	17.3
FACT-An	n = 169	n = 170	n = 339	Population norm ^{a,7}
Fatigue subscale	34.3 (10.10)	32.1 (11.84)	33.2 (11.04)	42.6
Anaemia subscale	53.2 (13.41)	50.2 (15.18)	51.7 (14.38)	NA
Total score	130.1 (25.38)	123.6 (26.92)	126.8 (26.32)	NA

^aAge- and sex-adjusted normative data. Abbreviations: EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FACT-An, Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia Questionnaire; GHS, Global health status; ITT, intent-to-treat; NA, not available; PRO, patient-reported outcome; QoL, quality of life.

Oliva EN, et al. Poster EHA 2024

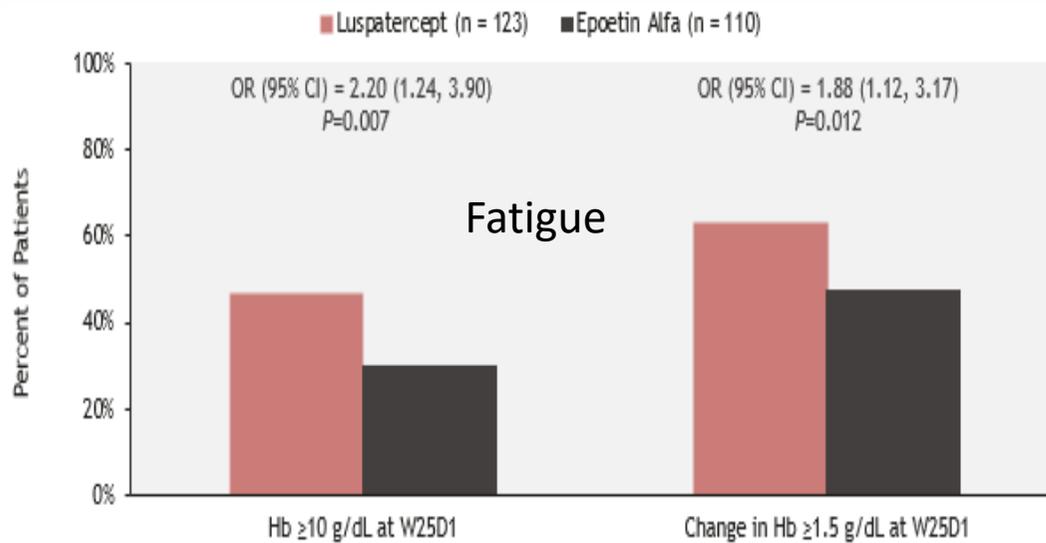
Nei pazienti che ottengono la trasfusione dipendenza Cambiamenti di Hb e percezione di cambiamento di QoL

Un cambiamento di Hb di più di 1.5 g/dL,
miglioramento di:

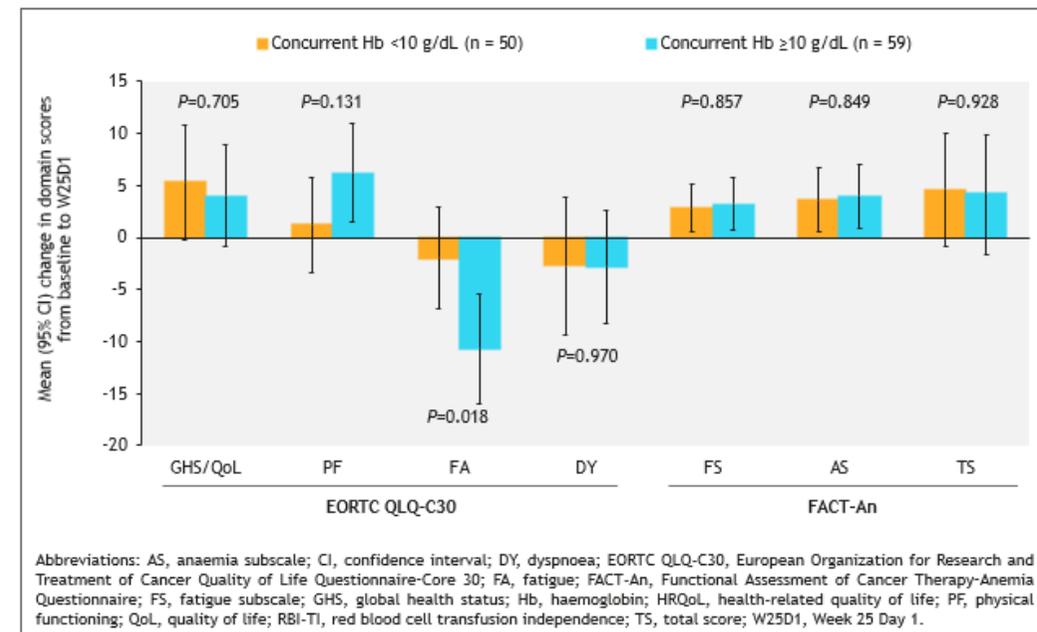
- Miglioramento della dispnea

Un aumento di Hb ad almeno 10 g/dL,
miglioramento di

- QoL fisica, fatigue, dispnea



Denominator includes ITT patients with non-missing Hb at W25D1. OR (95% CI) and P-value from the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomization stratification factors. Abbreviations: CI, confidence interval; Hb, haemoglobin; OR, odds ratio; W25D1, Week 25 Day 1



Abbreviations: AS, anaemia subscale; CI, confidence interval; DY, dyspnoea; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FA, fatigue; FACT-An, Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia Questionnaire; FS, fatigue subscale; GHS, global health status; Hb, haemoglobin; HRQoL, health-related quality of life; PF, physical functioning; QoL, quality of life; RBI-TI, red blood cell transfusion independence; TS, total score; W25D1, Week 25 Day 1.

L'ottenimento di un livello di Hb superiore a 10 g/dL con un cambiamento di Hb di almeno 1.5 g/dL predicono un miglioramento dei cambiamenti di QoL e sintomi

Oliva EN, et al. Poster EHA 2024

Overall Survival, Clinical Benefit, and Durable Transfusion Independence With Imetelstat in the IMerge Phase 3 Trial of Red Blood Cell Transfusion- Dependent Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes

Valeria Santini,¹ Rami S. Komrokji,² Mikkael A. Sekeres,³ Michael R. Savona,⁴ Pierre Fenaux,⁵ Yazan F. Madanat,⁶ Esther Oliva,⁷ Rena Buckstein,⁸
Anna Jonášová,⁹ Ulrich Germing,¹⁰ Moshe Mittelman,¹¹ Sylvain Thepot,¹² Jennifer Riggs,¹³ Souria Dougherty,¹³ Tymara Berry,¹³
Shyamala Navada,¹³
Qi Xia,¹³ Libo Sun,¹³ Amer M. Zeidan,¹⁴ Uwe Platzbecker¹⁵

¹MDS Unit, Hematology, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, University of Florence, Florence, Italy; ²Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA; ³Division of Hematology, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, FL, USA; ⁴Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; ⁵Service d'Hématologie Séniors, Hôpital Saint-Louis, Université de Paris 7, Paris, France; ⁶Harold C. Simmons Comprehensive Cancer Center, UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA; ⁷Grand Metropolitan Hospital, Reggio Calabria, Italy; ⁸Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON, Canada; ⁹Department of Medicine – Department of Hematology of the 1st Faculty of Medicine and General University Hospital, Prague, Czech Republic; ¹⁰Universitätsklinikum Düsseldorf Hämatologie, Onkologie, Düsseldorf, Germany; ¹¹Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; ¹²Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France; ¹³Geron Corporation, Parsippany, NJ, USA; ¹⁴Yale School of Medicine and Yale Cancer Center, Yale University, New Haven, CT, USA; ¹⁵Department of Hematology, Cellular Therapy and Hemostaseology, Leipzig University Hospital, Leipzig, Germany

Presentation S184

Imetelstat

- Imetelstat è un inibitore della telomerasi dei cloni maligni che aiuta a recuperare la normale formazione delle cellule del sangue
- IMerge è una sperimentazione multinazionale, randomizzata, doppio cieco, che valuta imetelstat rispetto al placebo in pazienti con MDS a basso rischio con elevata richiesta trasfusionale resistente a precedenti trattamenti
 - Tra i 118 pazienti che assumevano imetelstat molti di più hanno avuto trasfusione indipendente di ≥ 8 -sette, ≥ 24 -sette, and ≥ 1 -anno (n=118; 40%, 28%, e 18%) rispetto ai 60 pazienti nel braccio placebo (15%, 3%, e 2%)
 - Effetti collaterali più comuni, però, sono neutropenia and piastrinopenia, facilmente gestibili con modifiche del dosaggio

1. Platzbecker U, et al. *Leukemia*. 2021;35:2182-2198. 2. Harnan S, et al. *Acta Haematol*. 2016;136:23-42. 3. Asai A, et al. *Cancer Res*. 2003;63(14):3931-3939. 4. Herbert B-S, et al. *Oncogene*. 2005;24(33):5262-5268. 5. RYTELO (imetelstat) for injection, for intravenous use [package insert]. Foster City, CA; Geron Corporation; 2024. 6. Platzbecker U, Santini V, et al. *Lancet*. 2024;403(10423):249-260.

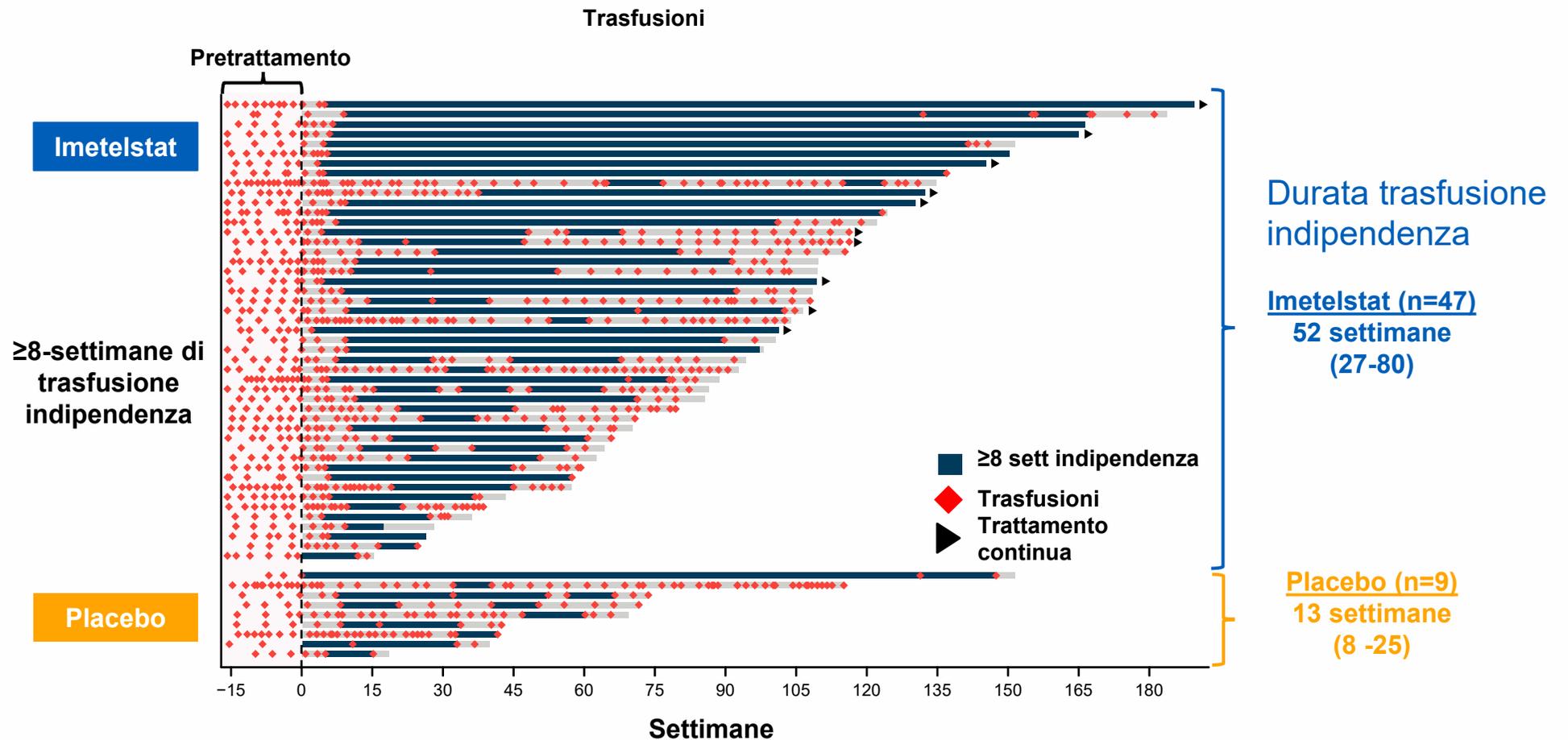
Valeria S, et al. Oral presentation EHA 2024

IMerge Caratteristiche dei pazienti prima di iniziare

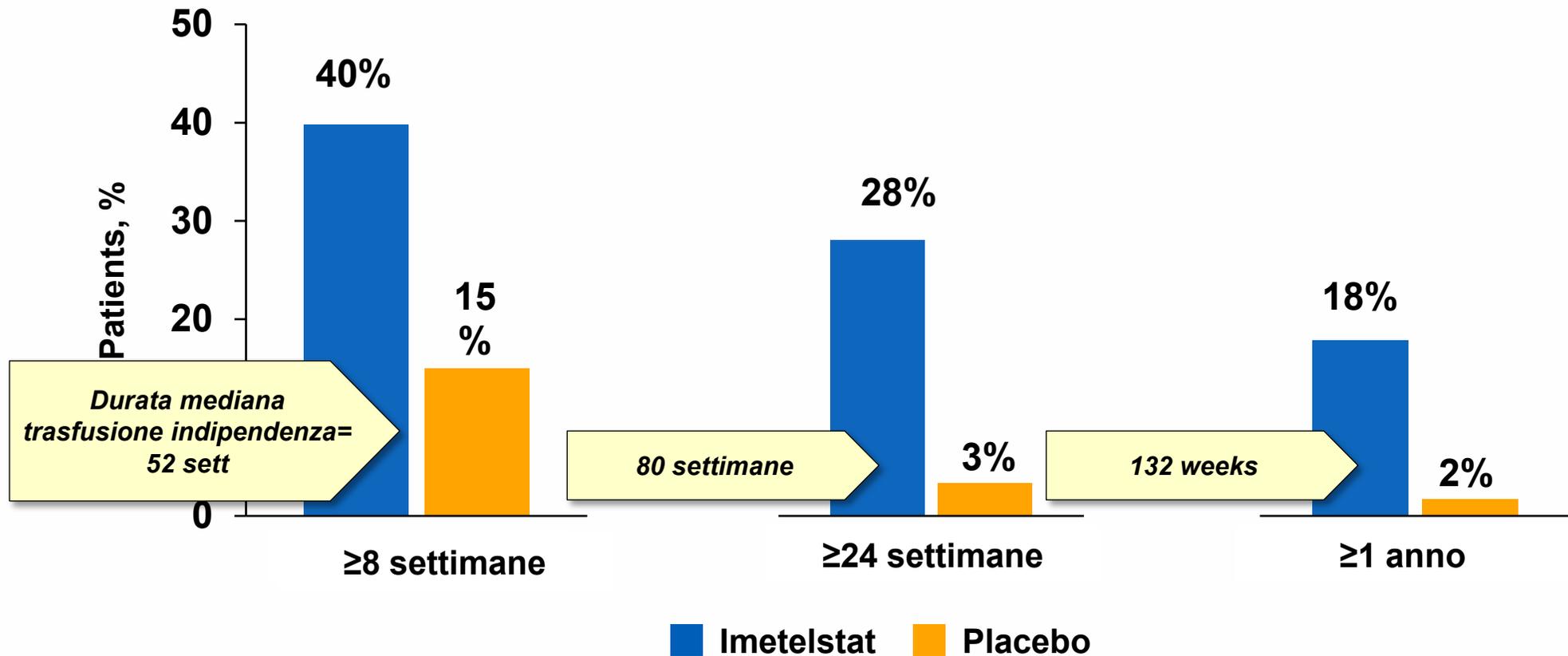
Caratteristiche	Imetelstat (n=118)	Placebo (n=60)
Mediana (range) età, anni	72 (44-87)	73 (39-85)
Maschi, n (%)	71 (60)	40 (67)
Mediana (range) tempo dalla diagnosi, anni	3.5 (0.1-26.7)	2.8 (0.2-25.7)
WHO classificazione, n (%)		
Sideroblasti ad anello	73 (62)	37 (62)
Senza sideroblasti ad anello	44 (37)	23 (38)
IPSS risk category, n (%)		
Basso	80 (68)	39 (65)
Intermediate-1	38 (32)	21 (35)
Mediana (range) Hb, g/dL	7.9 (5.3-10.1)	7.8 (6.1-9.2)
Mediana (range) trasfusioni nelle 8 settimane precedent, unità	6 (4-33)	6 (4-13)
Carico trasfusionale precedente, n (%)		
≥4 to ≤6 U/8 sett	62 (53)	33 (55)
>6 U/8 sett	56 (48)	27 (45)
Mediana (range) sEPO, mU/mL	174.9 (6.0-4460.0)	277.0 (16.9-5514.0)
sEPO livello, n (%)^b		
≤500 mU/mL	87 (74)	36 (60)
>500 mU/mL	26 (22)	22 (37)
Precedente assunzione di eritropoetina, n (%)	108 (92)	52 (87)
Precedente assunzione di luspatercept, n (%)	7 (6)	4 (7)

Valeria S, et al. Oral presentation EHA 2024

83% dei rispondenti ad imetelstat hanno avuto trasfusione dipendenza in un unico periodo continuo

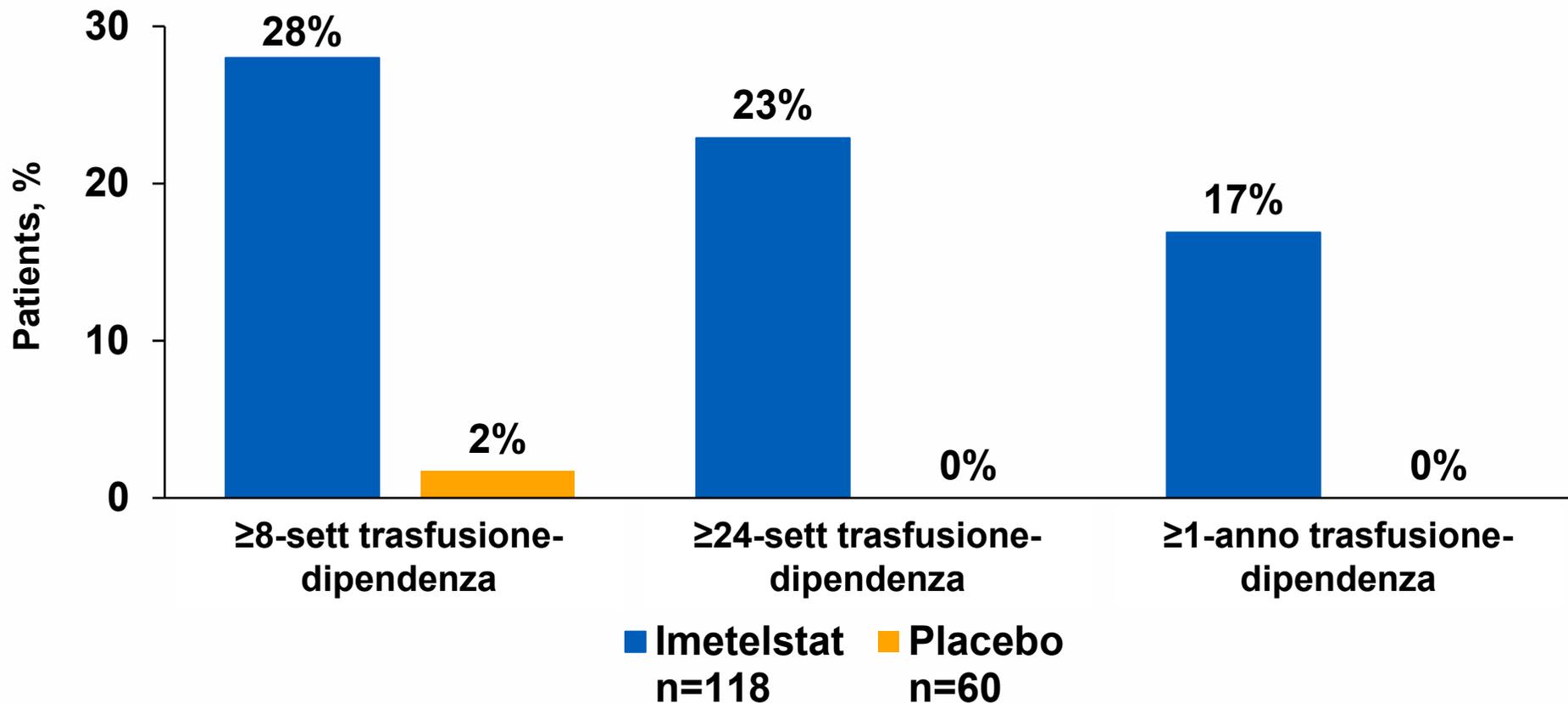


IMerge Tra i rispondenti, la trasfusione dipendenza era duratura e sostenuta nel tempo



Valeria S, et al. Oral presentation EHA 2024

IMerge Trasfusione dipendenza con aumento di Hb ≥ 1.5 g/dL



Conclusioni

- La recente ricerca con la partecipazione attiva dei pazienti coinvolti ha portato all'approvazione di nuovi farmaci per il trattamento dell'anemia delle MDS
 - Luspatercept in prima linea 1st line treatment
 - Imetelstat in seconda line
- Trattamento in prima linea :
 - Pazienti non trasfusi- Eritropoetina
 - Pazienti trasfusione dipendenti– Eritropoetina, lenalidomide, luspatercept
- Trattamento in seconda linea:
 - Erythropoetina alfa, lenalidomide, luspatercept, imetelstat

Il paziente:

- E' colui/lei che necessita di cure e attenzione
- Contribuisce alla raccolta dati indispensabili per validare il beneficio di un nuovo trattamento
- Contribuisce all'immissione in commercio di un farmaco che potrà dare benefici a pazienti che ne possano trarre.....
- E' il protagonista con l'impegno maggiore