



## Le novità terapeutiche nell'ambito delle MDS a basso rischio

**Dr.ssa Ilaria Tanasi**

UOC Ematologia

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

# Anemia e trasfusione dipendenza nei pazienti con MDS a basso rischio

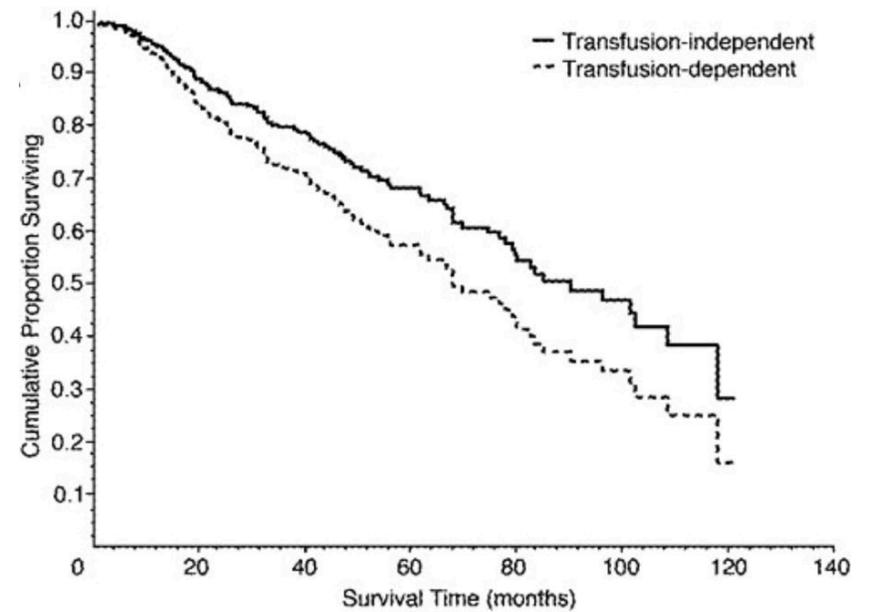


Il fabbisogno trasfusionale cronico è associato ad una ridotta sopravvivenza

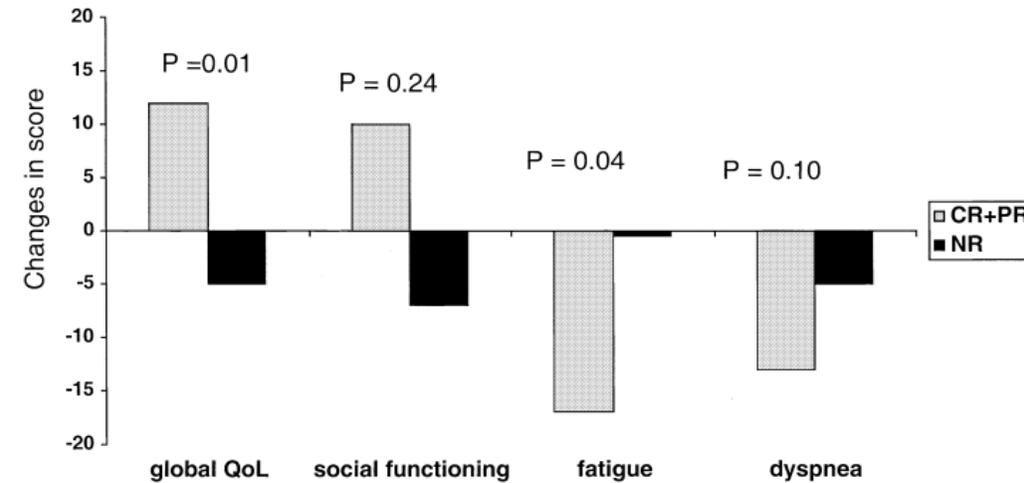
Effetto dell'anemia?

Effetto del sovraccarico di ferro?

Riflesso di una biologia peggiore?



*Malcovati L, et al. JCO 2005*



*Hellstrom-Lindberg E, et al. Br J Haematol 2003*

Migliorare i livelli di emoglobina

Prevenire le complicanze legate all'anemia



Ridurre il sovraccarico marziale

Ridurre il fabbisogno trasfusionale

Migliorare la qualità di vita

Migliorare la sopravvivenza

Ritardare il naturale decorso di malattia

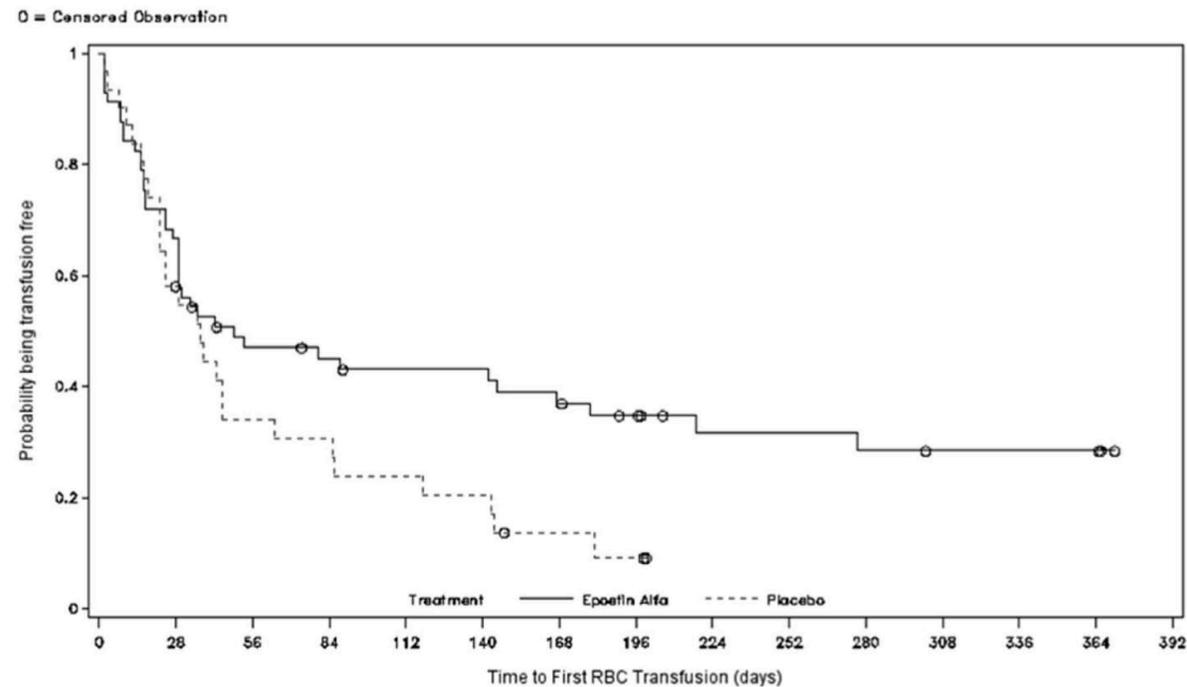
Migliorare la durata della risposta

# Eritropoietina e agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA)

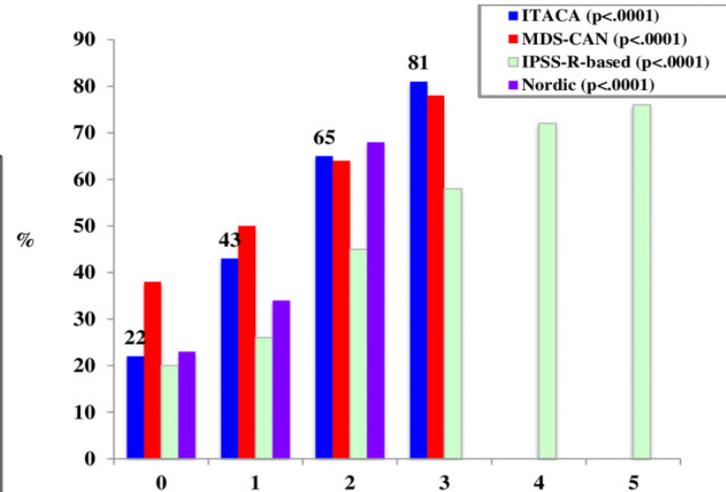
**Indicazioni:** anemia sintomatica (emoglobina  $\leq 10$  g/dL) in pazienti con MDS a rischio basso o intermedio-1 con bassi livelli di eritropoietina sierica ( $< 200$  U/L)

→ Risposte eritroidi nel 30-60% dei pazienti, generalmente entro i primi 3 mesi di trattamento

→ Durata mediana della risposta di 20-24 mesi



Fenaux P, et al. *Leukemia* 2018



Score	ITACA N=681 (p<.0001)		MDS-CAN N=702 (p<.0001)		IPSS-R-based N=524 (p<.0001)		Nordic N=846 (p<.0001)	
	n	% ORR	n	% ORR	n	% ORR	n	% ORR
0	53	22	119	38	5	20	17	23
1	149	43	112	50	7	26	162	34
2	267	65	215	64	36	45	667	68
3	212	81	256	78	91	58		
4					134	72		
5					55	76		

Buckstein R, et al. *Am J Hematol.* 2017

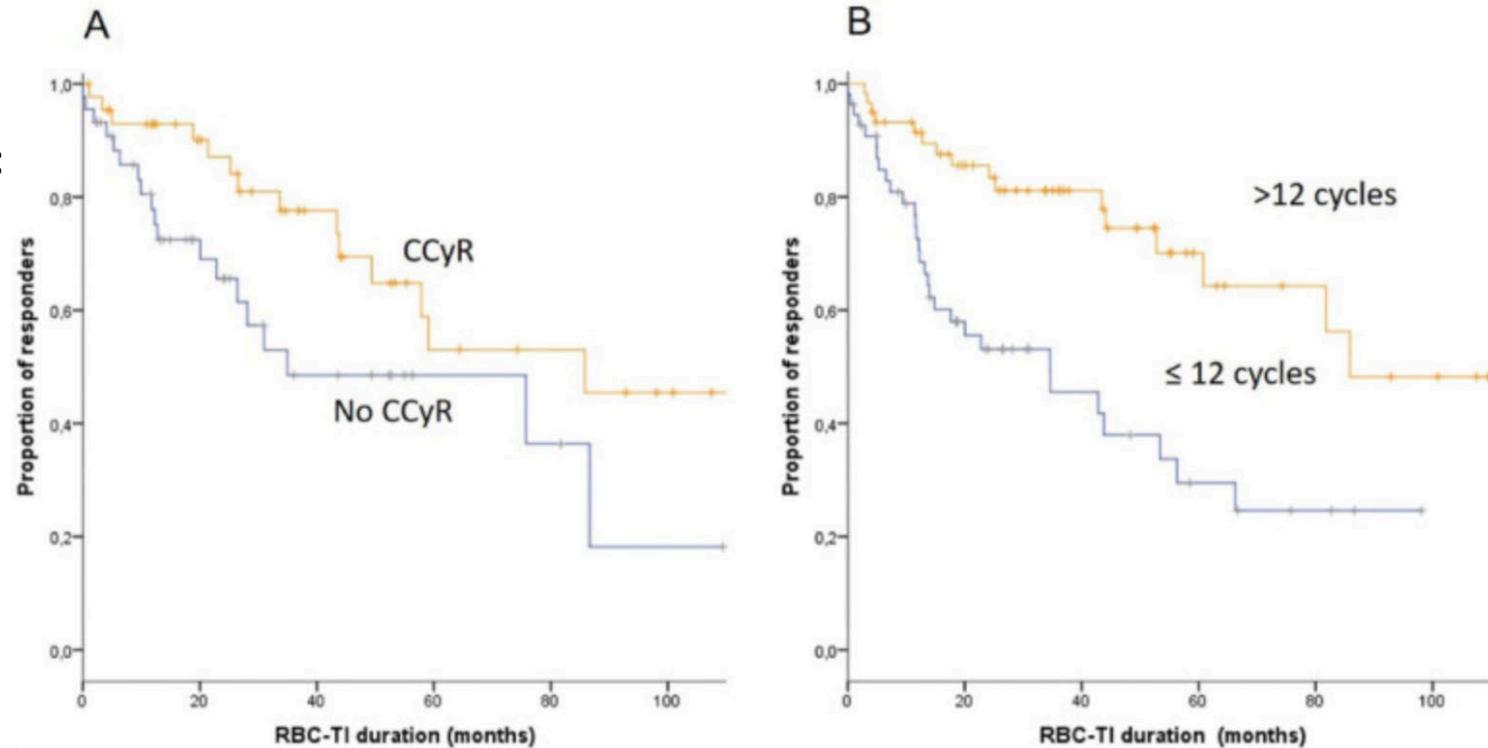
## Fattori predittivi di risposta:

1. Trasfusione indipendenza
2. Concentrazione di EPO sierica  $< 100$  U/L
3. basso rischio IPSS

# Lenalidomide nelle MDS a basso rischio con delezione 5q

- Trasfusione indipendenza di durata  $\geq 8$  settimane: 60-70% dei pazienti
- Risposte citogenetiche 50%
- Durata mediana della risposta 20 mesi

RBC-TI duration after lenalidomide discontinuation according to cytogenetic response (A) and n° of lenalidomide cycles before treatment discontinuation (B)



Fenaux P, et al. Blood 2011; Crisà E, et al. Hemasphere 2023

# Prevenire la trasfusione dipendenza: Lenalidomide a basse dosi in pazienti anemici NON trasfusione dipendenti con MDS e delezione 5q



The Lancet Haematology

Volume 11, Issue 9, September 2024, Pages e659-e670



Articles

## Low dose lenalidomide versus placebo in non-transfusion dependent patients with low risk, del(5q) myelodysplastic syndromes (SintraREV): a randomised, double-blind, phase 3 trial

María Díez-Campelo PhD <sup>a b †</sup> ✉, Félix López-Cadenas MD <sup>a b †</sup>, Blanca Xicoy PhD <sup>c d</sup>,  
Eva Lumbreras PhD <sup>b</sup>, Teresa González PhD <sup>b</sup>, Mónica del Rey González PhD <sup>b</sup>,  
Joaquín Sánchez-García PhD <sup>e f g</sup>, Rosa Coll Jordà MD <sup>h</sup>, Bohrane Slama MD <sup>i</sup>,  
Prof Jose-Ángel Hernández-Rivas PhD <sup>j</sup>, Sylvain Thepot MD <sup>k</sup>, Teresa Bernal PhD <sup>l</sup>,  
Agnès Guerci-Bresler PhD <sup>m</sup>, Joan Bargay MD <sup>n o</sup>, María Luz Amigo MD <sup>p</sup>,  
Prof Claude Preudhomme PhD <sup>q r</sup>, Laurene Fenwarth PhD <sup>q r</sup>, Prof Uwe Platzbecker MD, PhD <sup>s</sup>,  
Prof Katharina S Götze MD <sup>t</sup>, Ali Arar MD <sup>u</sup>...Prof Pierre Fenaux PhD <sup>w</sup>

- 61 pazienti con MDS del(5q) a rischio IPSS basso o intermedio-1
- NON trasfusione dipendenti
- Anemici (Hb < 12 g/dl)
- Lenalidomide o placebo per 2 anni

### Risultati

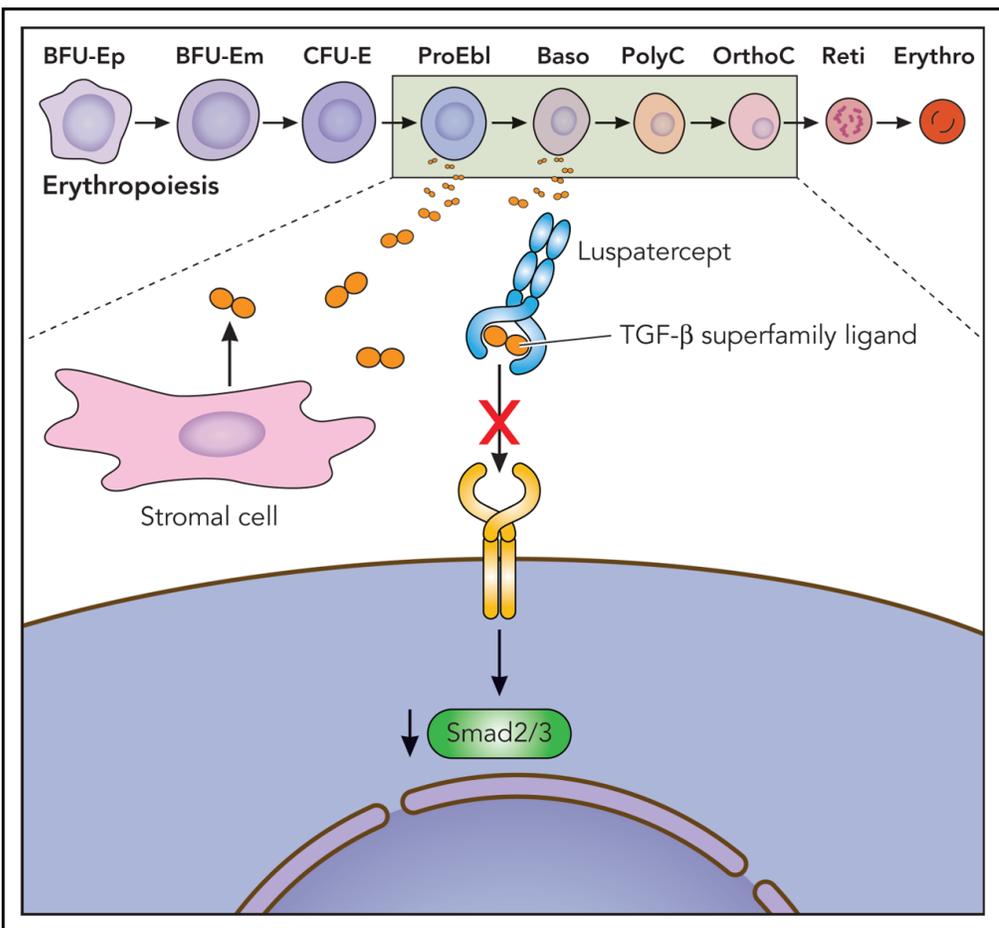
**Tempo dall'inizio del trattamento alla trasfusione dipendenza:**  
66.3 mesi con Lenalidomide vs 11.6 mesi con Placebo

**Rischio di sviluppare trasfusione dipendenza ridotto del 69%.**

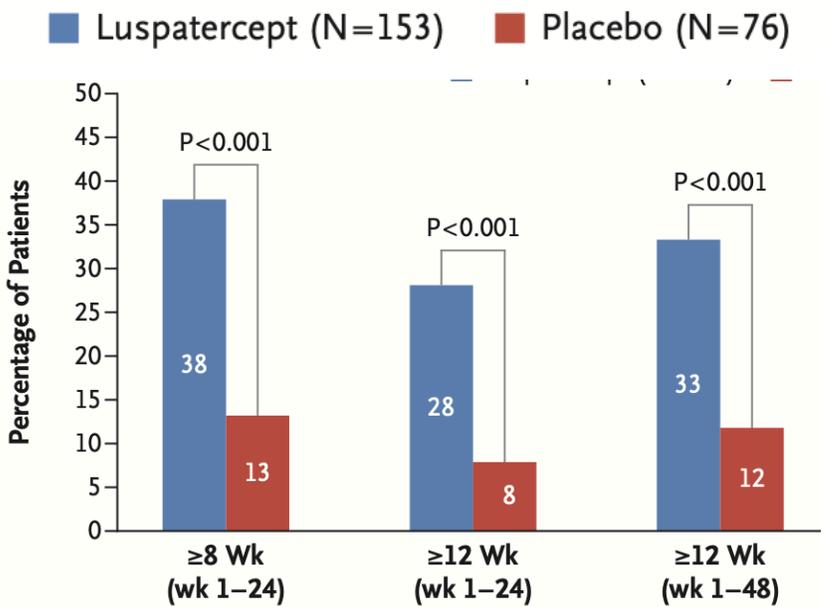


# Luspatercept e gli agenti della maturazione eritroide (EMA)

**Indicazioni:** MDS con sideroblasti ad anello, rischio IPSS-R molto basso, basso e intermedio, non responsivi o non candidabili a terapia con eritropoietina.



Kubasch AS, et al. Blood Adv 2021



No. of Patients with Response (% [95% CI])	$\ge 8\text{ Wk (wk 1-24)}$	$\ge 12\text{ Wk (wk 1-24)}$	$\ge 12\text{ Wk (wk 1-48)}$
Luspatercept	58 (38 [30-46])	43 (28 [21-36])	51 (33 [26-41])
Placebo	10 (13 [6-23])	6 (8 [3-16])	9 (12 [6-21])

- Follow up a lungo termine:**
- Durata mediana del periodo più lungo di trasfusione indipendenza: 80 settimane;
  - Trasfusione indipendenza di durata  $\ge 8$  settimane: 48%

Fenaux P, et al. NEJM 2020 ; Platzbecker U, et al. Leukemia 2023



# Studio COMMANDS: Luspatercept vs Epoetin alfa in pazienti con MDS a basso rischio, non trattati con eritropoietina, trasfusione dipendenti

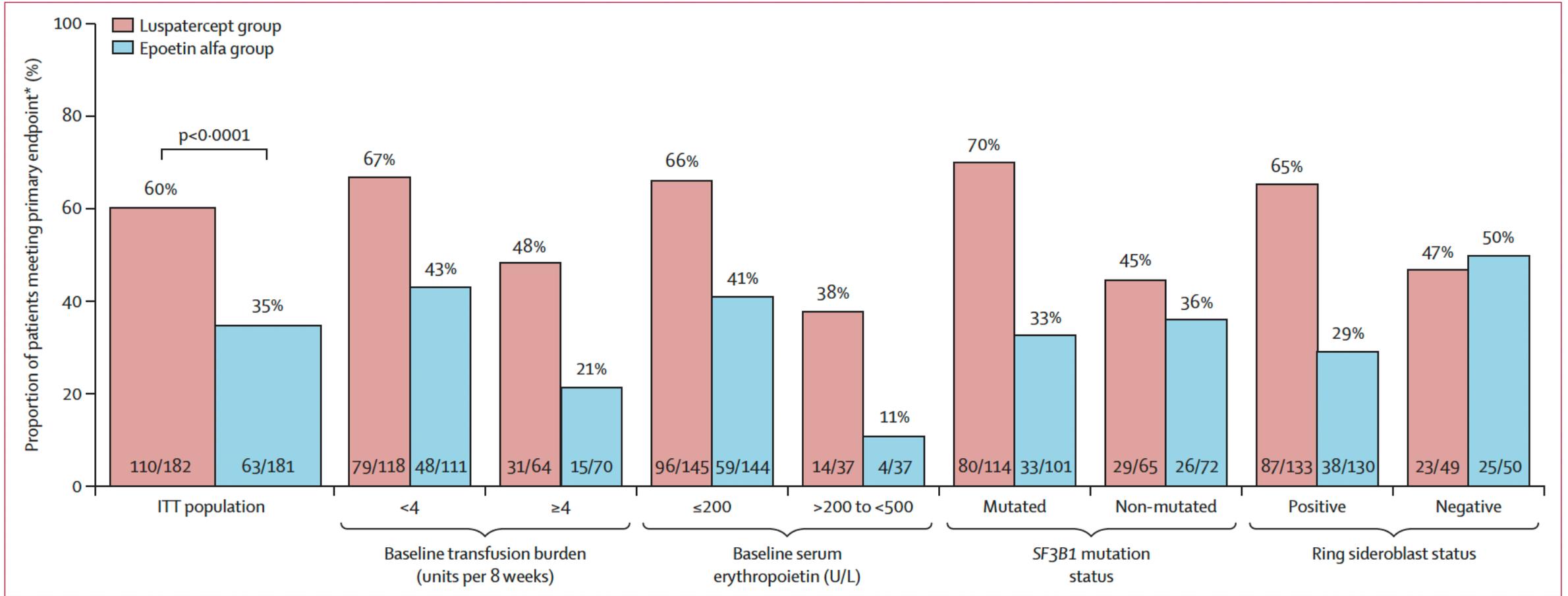


Figure 2: Primary endpoint results in ITT population and subgroups

ITT=intention-to-treat. \*Red blood cell transfusion independence lasting at least 12 weeks with a concurrent mean haemoglobin concentration increase of at least 1.5 g/dL during weeks 1-24.

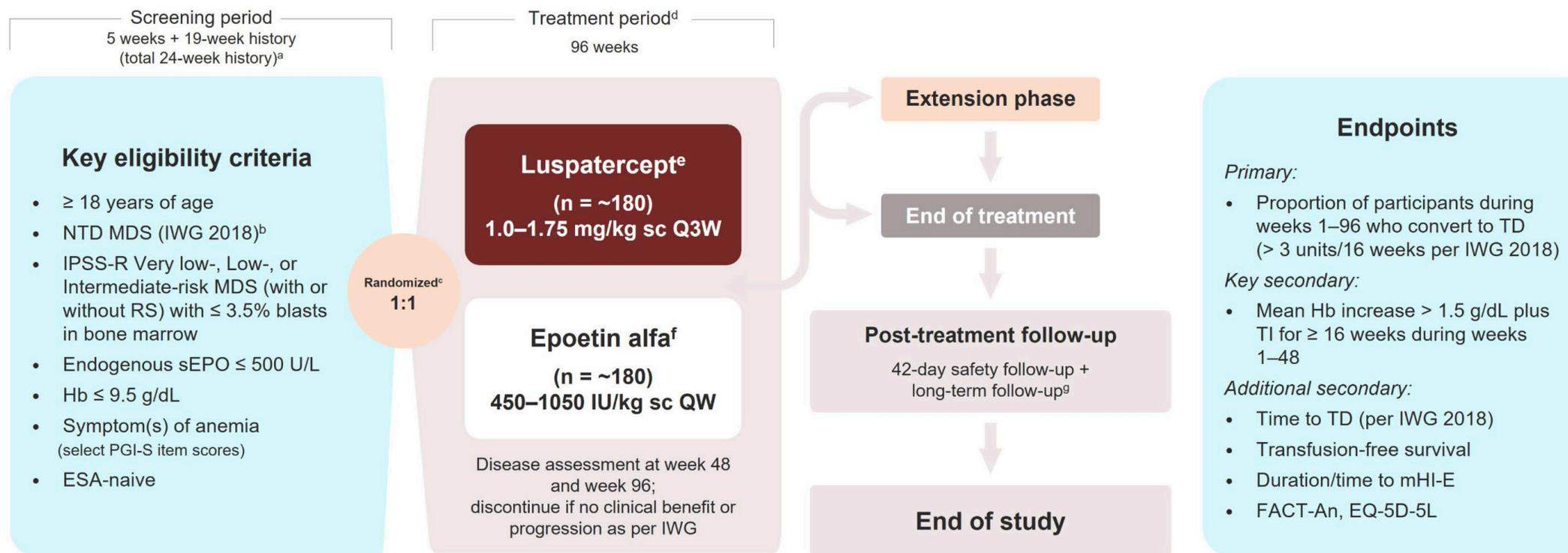
→ Il 74% dei pazienti in terapia con Luspatercept ha ottenuto una risposta eritroide di almeno 8 settimane vs il 53% dei pazienti in terapia con rhEPO.

Della Porta MG, et al. Lancet Hematology 2024



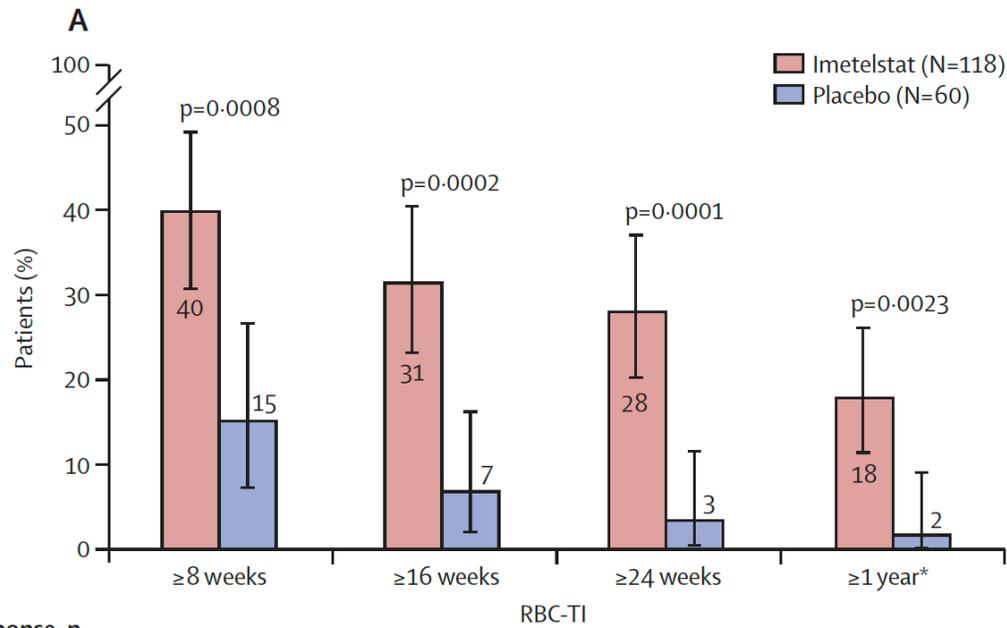
# Studio ELEMENT-MDS: Luspatercept vs epoetina alfa in pazienti con MDS a basso rischio, non trattati con eritropoietina, NON trasfusione dipendenti

**Figure. The ELEMENT-MDS study design**

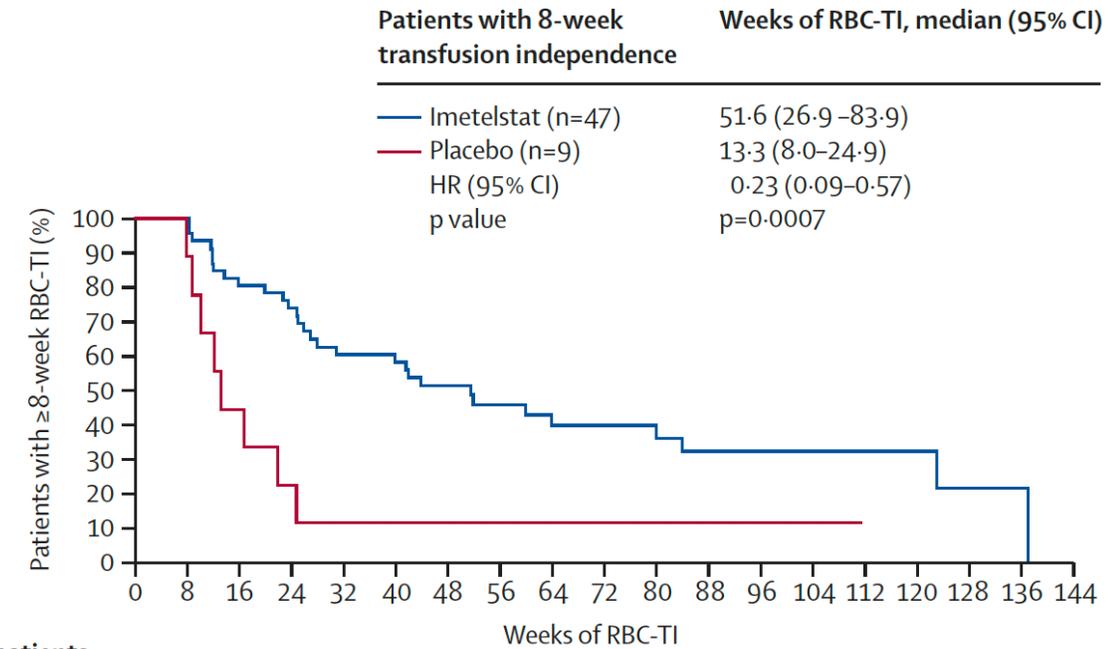


Zeidan AM, et al. Blood (2023) 142 (Supplement 1): 6503.

# Studio Imerge: Imetelstat vs placebo in pazienti con MDS a basso rischio, senza delezione 5q, con malattia recidivata/refrattaria o non eleggibili al trattamento con eritropoietina



Patients with response, n (% [95% CI])	≥8 weeks	≥16 weeks	≥24 weeks	≥1 year*
Imetelstat	47 (40% [31-50])	37 (31% [23-41])	33 (28% [20-37])	21 (18% [11-26])
Placebo	9 (15% [7-27])	4 (7% [2-16])	2 (3% [0.4-12])	1 (2% [0.04-9])



Number of patients	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104	112	120	128	136	144
Imetelstat	47	47	37	33	27	26	20	16	13	11	11	8	6	5	3	3	1	1	0
Placebo	9	9	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0

→ Imetelstat ha dimostrato la capacità di ridurre il carico allelico di mutazioni specifiche implicate nella patogenesi delle MDS, suggerendo una potenziale capacità di modificare la malattia.

Platzbecker U, et al. Lancet 2024



## Conclusioni e prospettive future

Le strategie terapeutiche attuali si concentrano sul miglioramento della qualità della vita e delle citopenie, in particolare dell'anemia.

Una migliore comprensione della patologia delle MDS sta portando a nuovi approcci terapeutici, con obiettivi che vanno oltre la trasfusione indipendenza.

L'era delle terapie "mirate" per le MDS a basso rischio è già iniziata e studi futuri chiariranno se le terapie combinate potrebbero migliorare la durata della risposta o modificare il decorso clinico della malattia.

Grazie per l'attenzione.