



Terapie per le sindromi mielodisplastiche

Valeria Santini
MDS Unit, AOU Careggi,
Università di Firenze

2005:

“La sua diagnosi è mielodisplasia .

**Mi dispiace, può solo fare
trasfusioni.**

**Per questa brutta malattia, in cui il
midollo si è stancato, non esistono
terapie.”**

**La prospettiva sulle sindromi
mielodisplastiche è radicalmente
rivoluzionata negli ultimi anni**

**Alle nuove conoscenze
molecolari e fisiopatologiche
occorre affiancare la
consapevolezza clinica di un
panorama mutato e di opzioni
terapeutiche realistiche**

SINTOMI DELLE MDS DOVUTI A :

ANEMIA: dispnea affaticamento scompenso cardiaco

PIASTRINOPENIA lividi, emorragie

NEUTROPENIA infezioni

90% dei casi di MDS ha anemia sintomatica

L'anemia influenza virtualmente la funzionalità di ogni organo e tessuto

Sistema nervoso centrale

- stanchezza
- Vertigini
- Depressione
- Compromissione delle capacità cognitive

Apparato gastrointestinale

- Anoressia
- Nausea

Apparato circolatorio

- Bassa temperatura
- Pallore della cute, delle mucose e della congiuntiva

Sistema immunitario

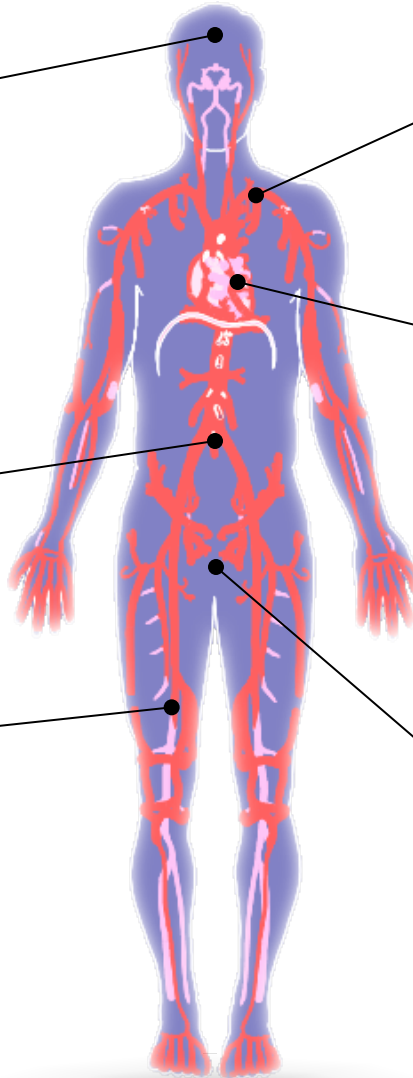
- Compromissione dell'efficienza delle cellule T e dei macrofagi

Apparati respiratorio e cardiaco

- Dispnea da sforzo
- Tachicardia, palpitazioni
- Ipertrofia cardiaca
- Aumento delle pulsazioni
- Aumento del rischio di scompenso cardiaco

Apparato genitale

- Problemi mestruali
- Perdita della libido



Perché ho una MDS??

**Perché qualcosa è cambiato nella
programmazione delle mie cellule midollari
progenitrici delle cellule del sangue per:**

**Alterazioni cromosomiche
Alterazioni molecolari (mutazioni)
Alterazioni epigenetiche**

Diverse cause biologiche delle MDS

MDS a basso rischio

- Alterazione della risposta ai fattori di crescita
- Apoptosi (eliminazione delle cellule midollari) accelerata
- Segnali intracellulari alterati

MDS ad alto rischio

- Alterazioni genetiche aggiuntive, mutazioni
- Metilazione aberrante del DNA
- Aumento della proliferazione

Anomalie genetiche

- Cromosomiche (+8, -7, -5, 5q-, 7q-, 20q-, 11q23, 21q22)
- Mutazioni (p53, TET2, ASXL1, DNMT3.....)

Scopi della terapia in corso di MDS

MDS basso rischio

- Migliorare le citopenie
- Migliorare emopoiesi
- Indipendenza trasfusionale (x 8 sett)
- Qualità di vita

MDS alto rischio

- Bloccare la progression a leucemia
- Eliminare I blasti midollari
- Cancellare le alterazioni cromosomiche

La terapia cambia a seconda del tipo di MDS e della alterazione da correggere

MDS a basso rischio

Miglioramento dell'ematopoiesi

- Eritropoietina
- Luspatercept
- Lenalidomide
- Farmaci immunosoppressivi
- Ferrochelazione
- Farmaci sperimentali

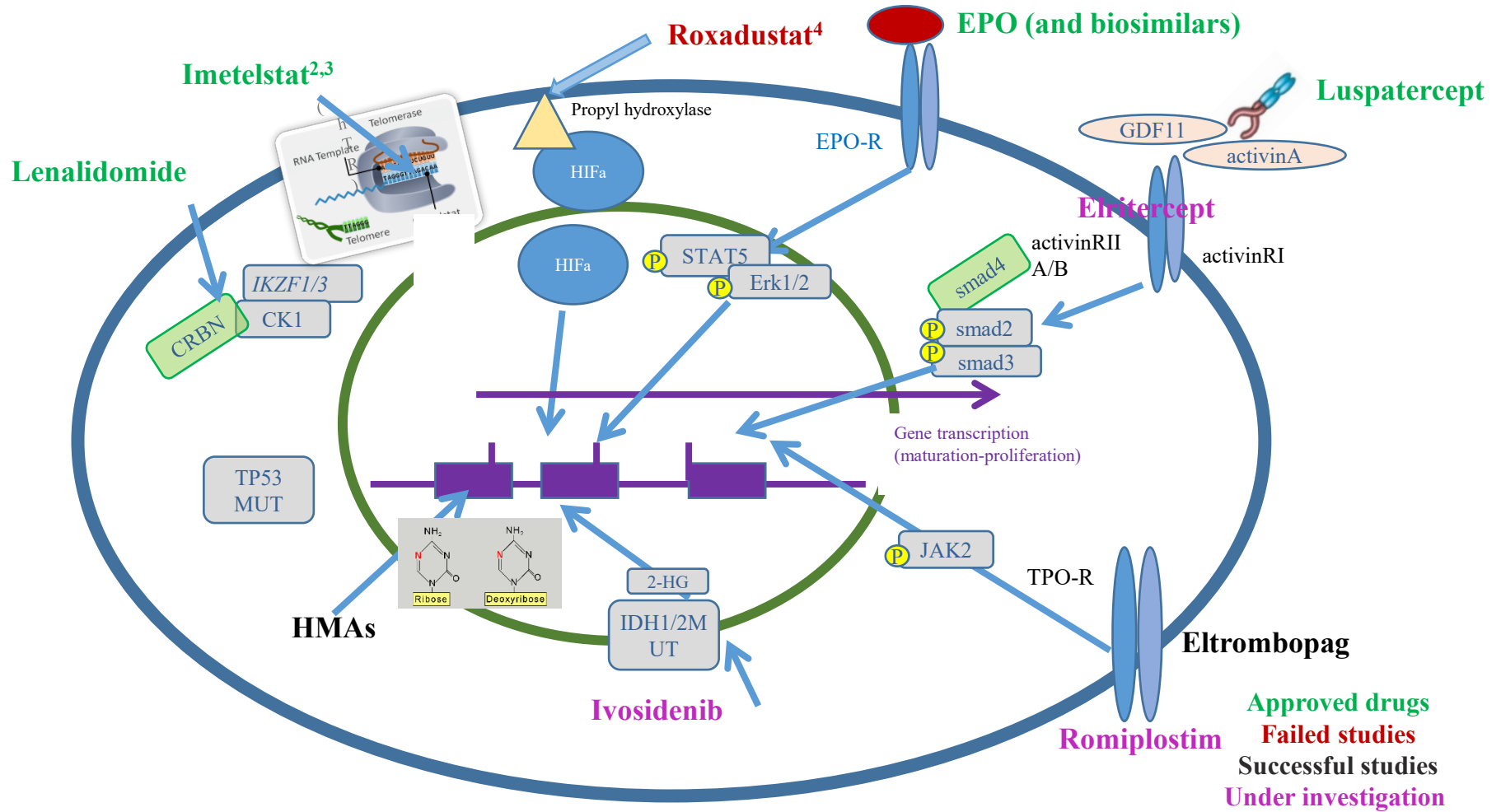
- **Considerare la terapia sequenziale**

MDS ad alto rischio

Blocco della progressione

- Azacitidina
- (Chemioterapia)
- Trapianto allogenico
- Farmaci sperimentali

Una costellazione di farmaci...



SMD a basso rischio

Migliorare la Qualità di vita



BASTA TRASFUSIONI

**MANTENERE E MIGLIORARE LO STANDARD
DI VITA E LA QUALITÀ DI VITA:**

TRATTAMENTO IN REGIME AMBULATORIALE

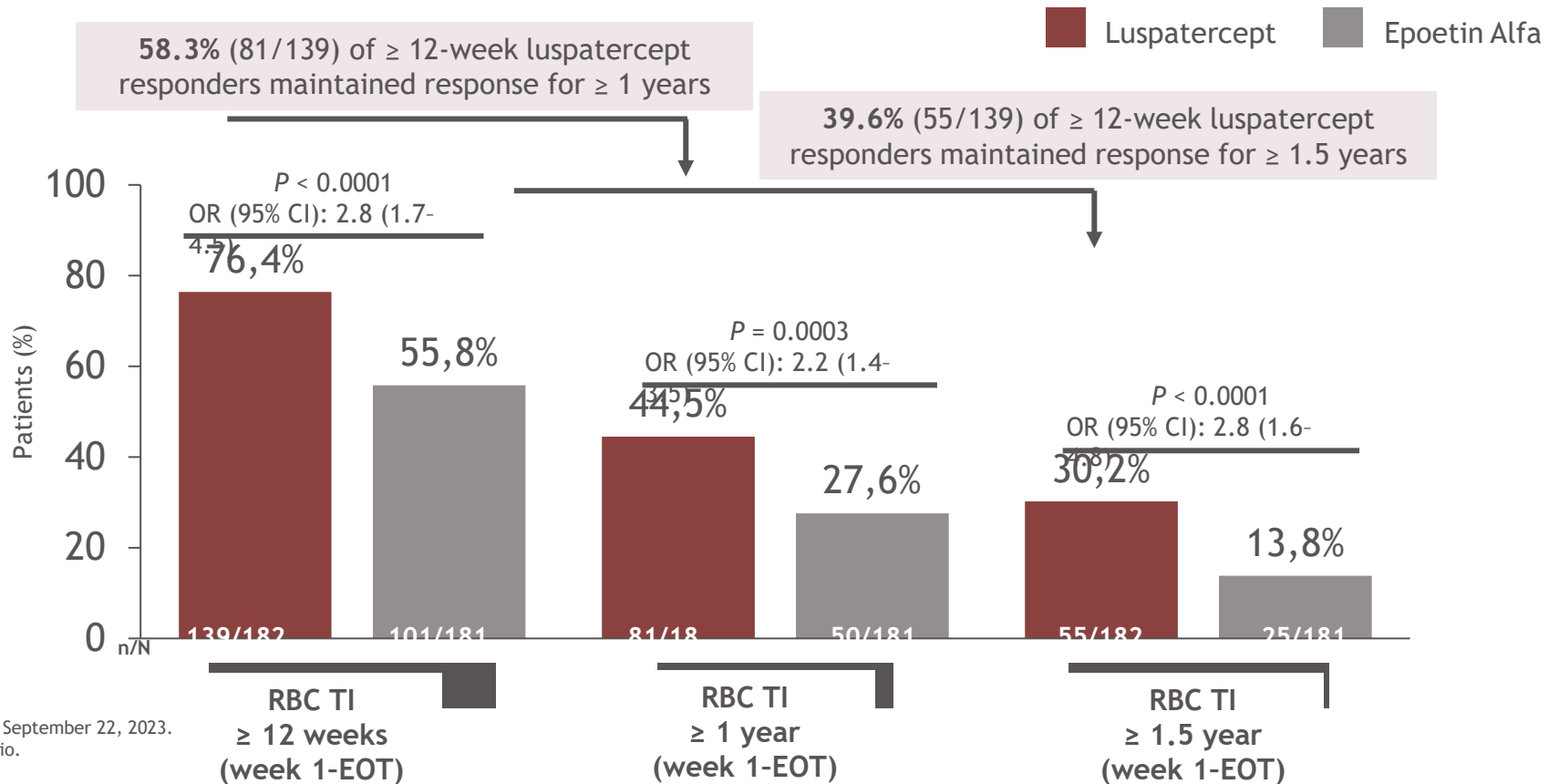
FARMACI ORALI

Farmaci disponibili e approvati per sindromi mielodisplastiche in Italia:

- eritropoietina (dal 2018!!)**
- lenalidomide (solo per chi ha la delezione del cromosoma 5q)-**
- luspatercept**
- deferoxamina e deferasirox (se accumulo di ferro)**
- azacitidina (solo alti rischi)**

Tutti gli altri farmaci sono fuori indicazione oppure si tratta di farmaci sperimentali per chi ha perso la risposta clinica

COMMANDS: RBC-TI responses of ≥ 12 weeks, ≥ 1 years, and ≥ 1.5 years

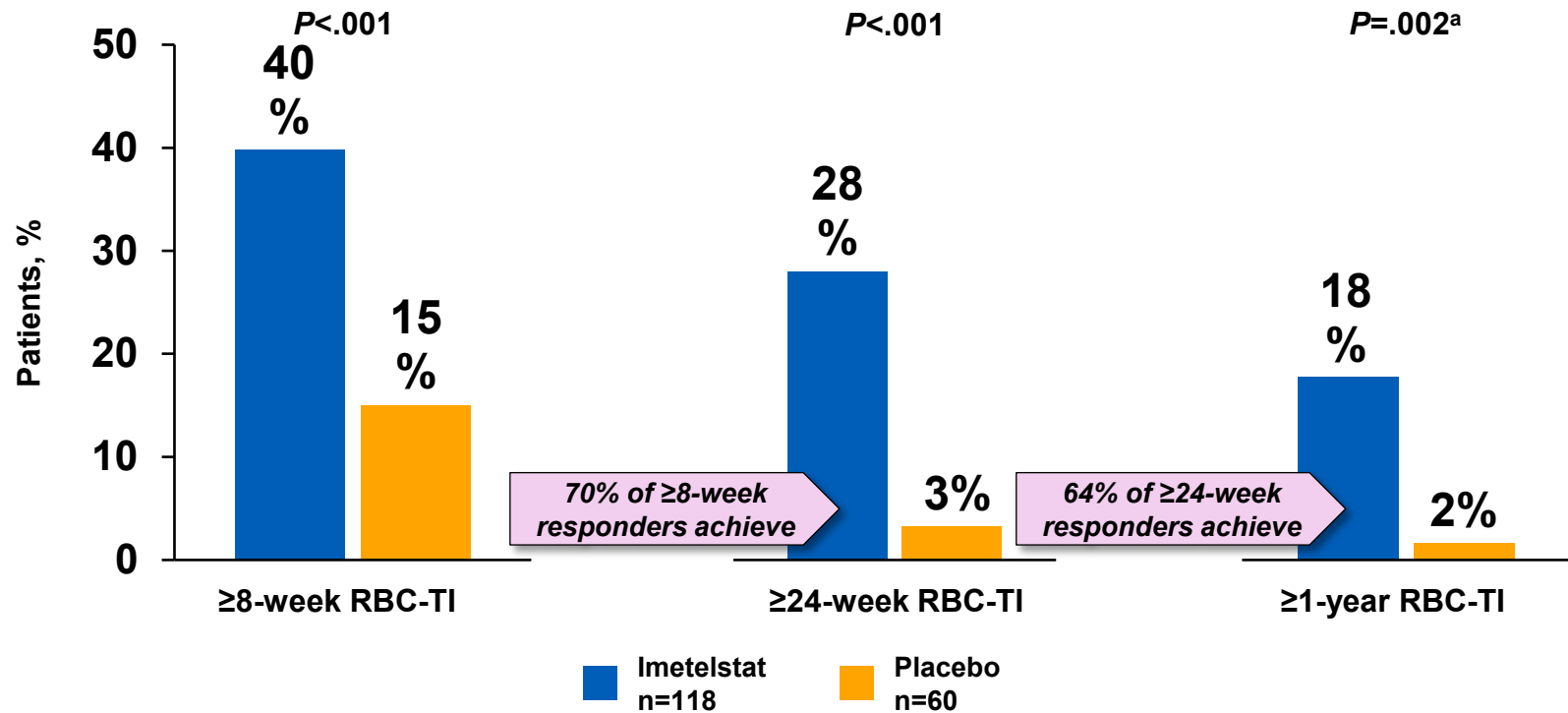


Data cutoff: September 22, 2023.
OR, odds ratio.

Garcia Manero et al, ASH 2024 Presentation 350

Although some of the lecture contents include information that has not been approved in Japan, we do not recommend its use. Please refer to the electronic package insert for drug usage.

Imetelstat induces Durable and Sustained RBC-TI

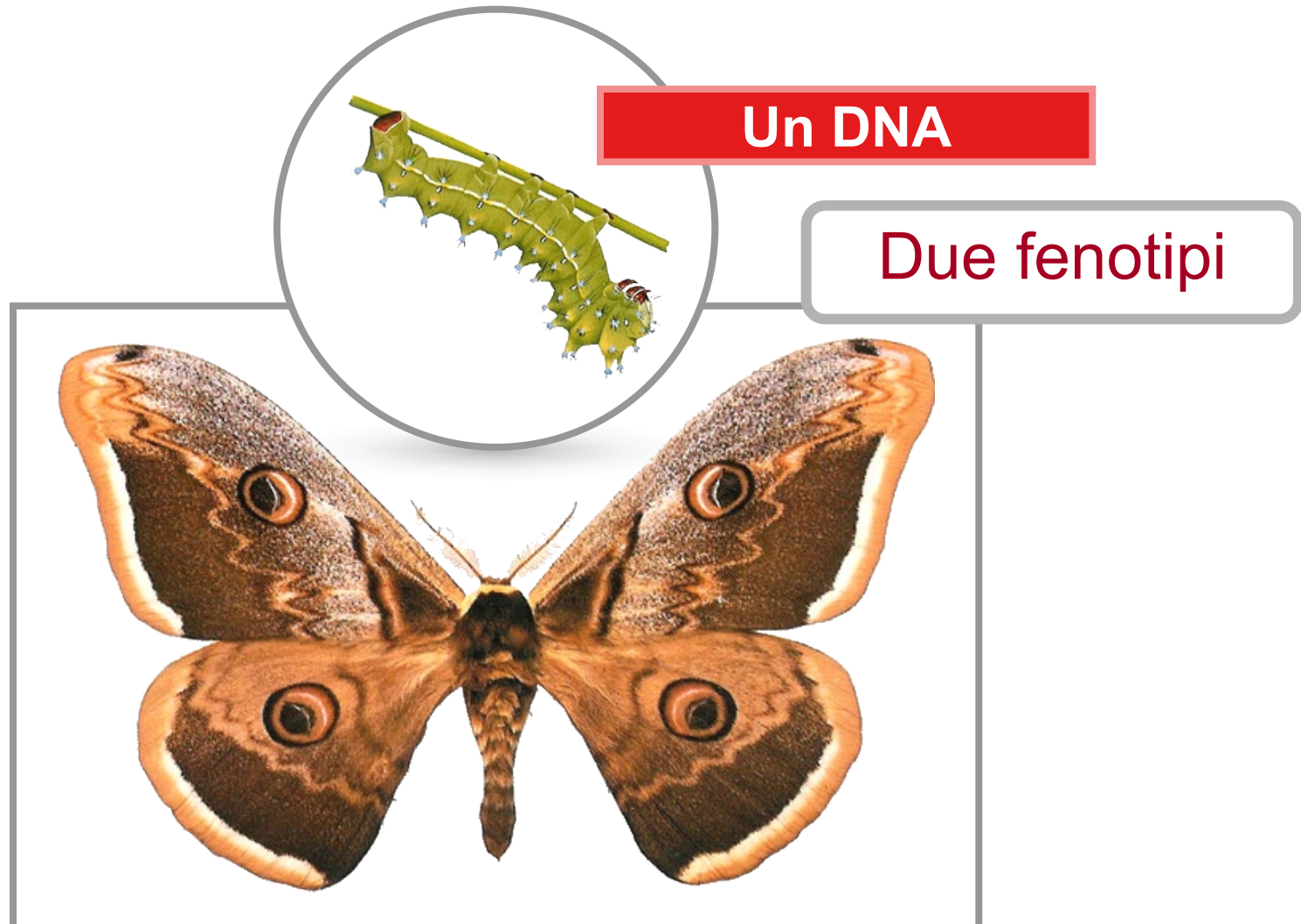


^aReported as descriptive *P* value.
Data cutoff date: October 2023.
RBC, red blood cell; TI, transfusion independence.

Alterazioni epigenetiche

- Modifiche del DNA e della cromatina (potenzialmente reversibili) in grado di indurre alterazioni nell'espressione genica senza cambiamenti nella sequenza del DNA :
- La principale è la Metilazione del DNA

Importanza delle alterazioni epigenetiche



Per “riprogrammare le cellule del midollo” utilizziamo i farmaci che modulano la metilazione del DNA, come **azacitidina e decitabina**

I loro effetti si notano solo dopo 4-6 cicli di terapia

Anche solo il raggiungimento del miglioramento dell'emocromo garantisce effetti duraturi

L'interruzione della terapia provoca perdita della risposta

Sindromi mielodisplastiche

**Cosa c'è di nuovo e di sperimentale
oltre alle terapie standard???**

Eritropoietina + luspatercept??

N = 24 patients with LR-MDS¹

- Without RS or del(5q)
- Ineligible or having failed to achieve a response (or subsequently relapsed) after ESA
- No disease progression

Luspatercept
SC every 21
days

Doses ranging
from 0.8 to
1.75 mg/kg

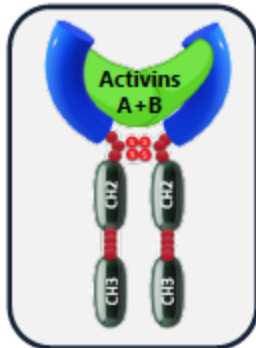
Epoetin alfa
weekly

Dose
concentrations
30,000 UI to
60,000 UI

Luspatercept 1.75 mg/kg/21d and EPO 60 000 UI/w, balanced clinical efficacy (including erythroid responses) and safety

Outcome, n (%)	Low Transfusion Burden (n = 6)	High Transfusion Burden (n = 16)	Nontransfusion Dependent (n = 2)	Overall (N = 24)
Erythroid response* at Wk 25	2 (33)	4 (25)	1 (50)	7 (30)

KER-050 (elritercept) is Designed to Target Bone Marrow Disorders of Ineffective Hematopoiesis Including MDS



KER-050 (elritercept)

- Designed to inhibit select TGF-beta ligands, including **Activin A**, which has been associated with ineffective hematopoiesis, disease pathogenesis and progression^{1,2}

- Preclinical data showed that KER-050 (elritercept) acts on early and late stages of hematopoiesis, supporting a differentiated MOA³
- KER-050 has the potential to:
 - Treat a broad range of patients with lower-risk (LR) MDS
 - Provide clinical benefit beyond improving hematopoiesis (Chee, et al. ASH 2023 Poster #1089)

	Domain	Effect
	Erythropoiesis	ALL stages of differentiation and maturation
	Thrombopoiesis	ALL stages of differentiation and maturation
	Bone	Increased bone formation
	Iron Metabolism	Improved iron utilization
	Skeletal Muscle	Increased functional muscle
	Cardiovascular	Prevented hypertrophy and reduced biomarker of myocardial stress (NT-proBNP)

Preliminary results from an ongoing open-label Phase 2 trial evaluating KER-050 (elritercept) in participants with LR-MDS will be presented

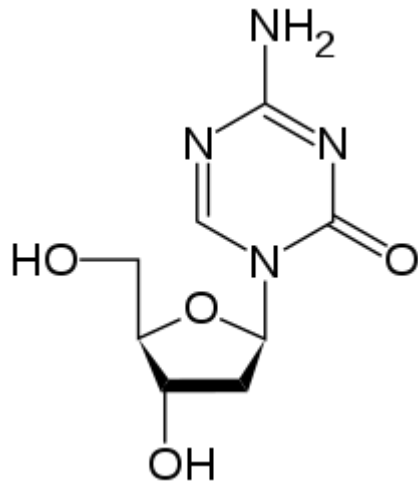
¹Verma A, et al. *J Clin Inv* 2020; ²Portale F, et al., *Haematologica*. 2019; ³Feigenson, M et al. European Hematology Association. 2021

EMA = erythroid maturation agents; ESA = erythropoiesis stimulating agents; LR-MDS = lower-risk myelodysplastic syndrome; MOA = mechanism of action.

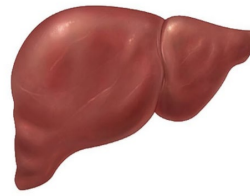


**Possiamo migliorare
la formulazione
dei farmaci che funzionano?**

decitabina ORALE

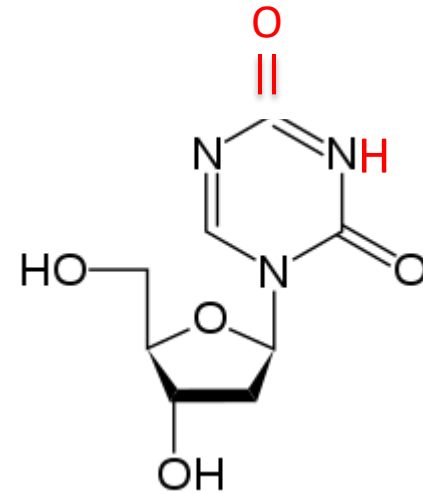


Active form



~~OA~~

**CEDAZURIDINE
(E7727)**



Inactive form

ASTX727 (DAC 35 mg/Cedazuridine 100 mg)

Group A

DAC 20 mg/m² ev

ASTX727 35/100mg

ASTX727 35/100mg

Random 1:1

cycle 1

Cycle 2

Cycle 3 and on

Group B

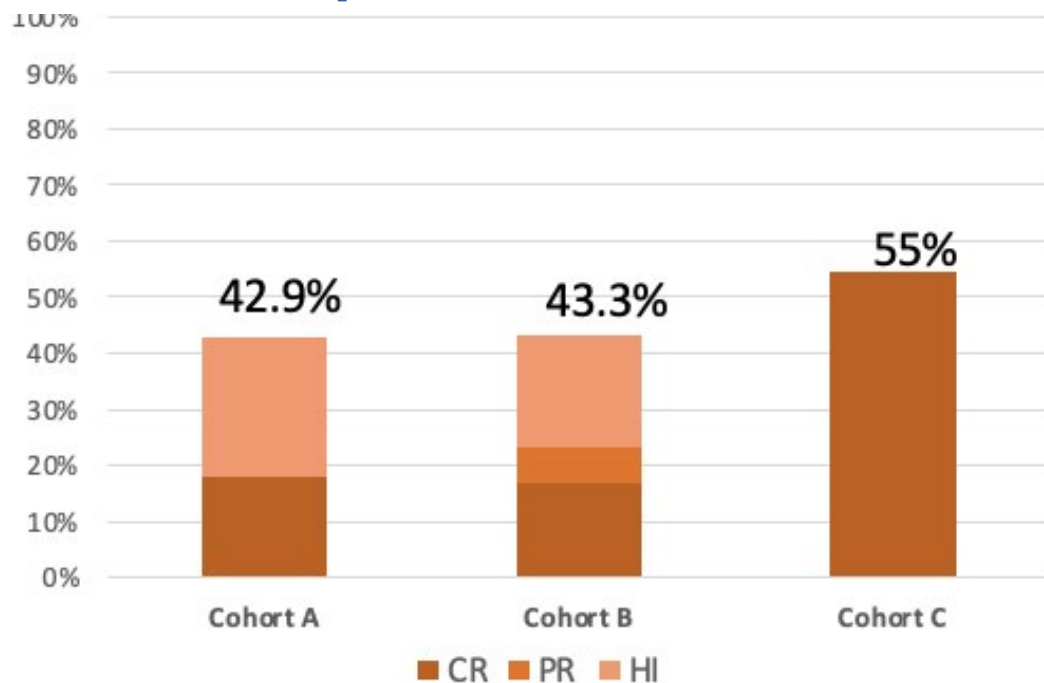
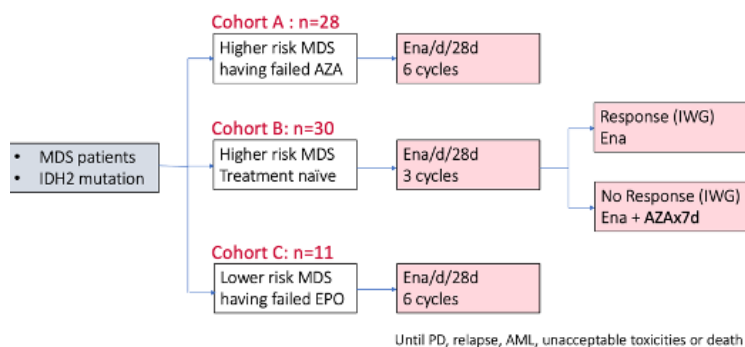
ASTX727 35/100mg

DAC 20 mg/m² ev

ASTX727 35/100mg

E farmaci con bersagli diversi?

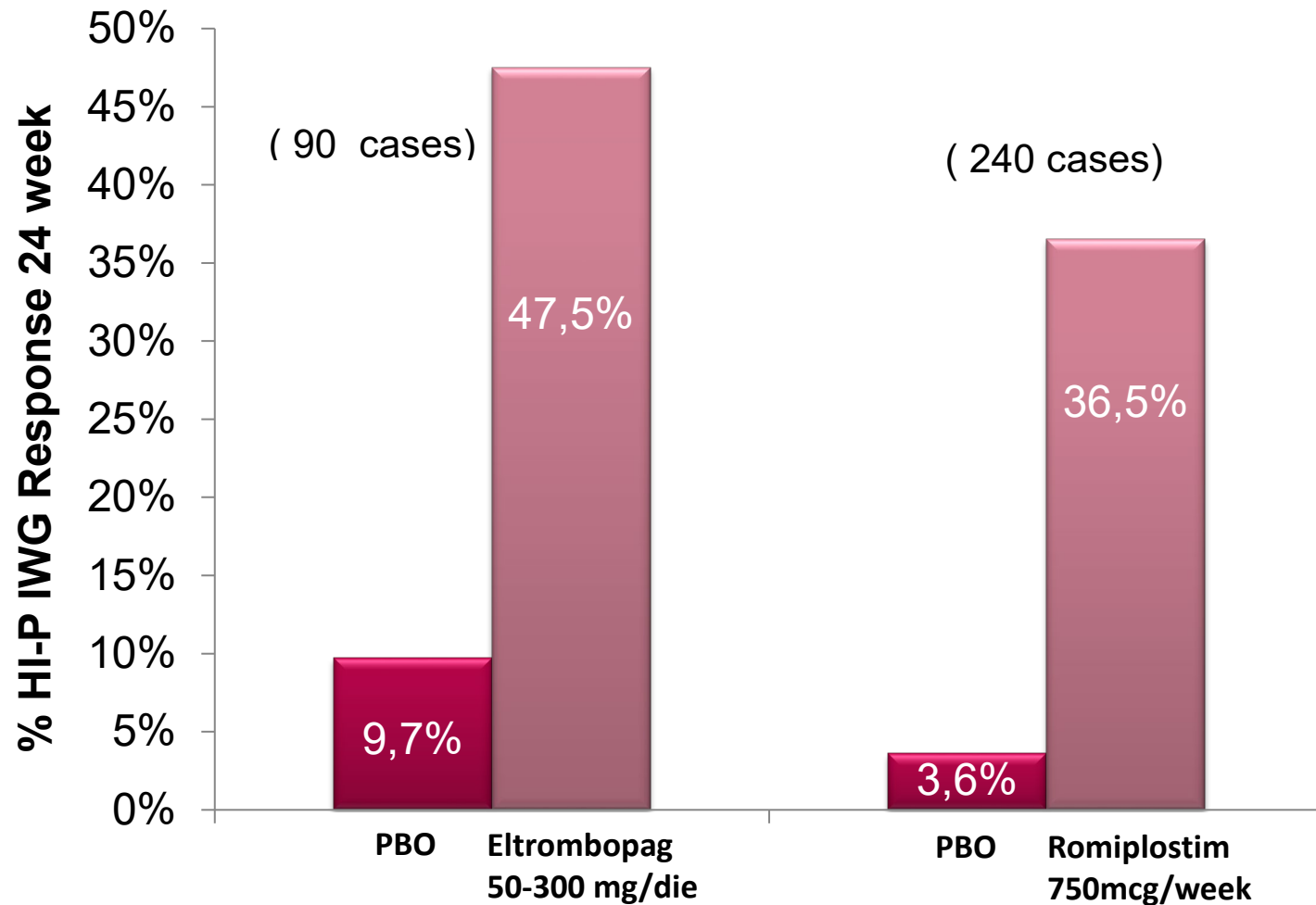
Target therapy in LR MDS: Overall response rate to enasidenib



Ades et al, ASH 2024

For ivosidenib in LR MDS data are positive but very preliminary (3 cases!)

Agenti stimolanti la produzione di piastrine



Oliva et al ; Lancet Haematology 2017

Giagounidis et al, Cancer 2014;120:1838–46

Terapia di combinazione in MDS:

Ad oggi, l'aggiunta di molti farmaci,
non aumenta l'efficacia di azacitidina

Forse:

IMMUNOTERAPIA:

Anticorpi anti PD-1 e PDL-1

Terapie con anticorpi contro proteine di superficie,
terapia con **anticorpi cosiddetti “bite”?**

**In MDS, il trapianto immediato
può CURARE 20-30% dei
pazienti eligibili**

Thanks!



MDS Unit, DMSC

Marco Gabriele Raddi
Giorgio Mattiuz
Elena Tofacchi
Sven De Pourcq
Angela Consagra
Luca Rigodanza
Gloria Andreossi
Alessandro Sanna
Cristina Amato
Barbara Caciagli



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DIPARTIMENTO DI
MEDICINA SPERIMENTALE
E CLINICA



**Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi**



INTERCEPT-MDS



This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 953407