



XII Reunión anual
6 mayo 2022

Combinaciones de azacitidina en SMD: resultados clínicos y causas de fallo

Dra. M. Teresa Cedena

S. Hematología y Hemoterapia

H. U. 12 de Octubre. i+12



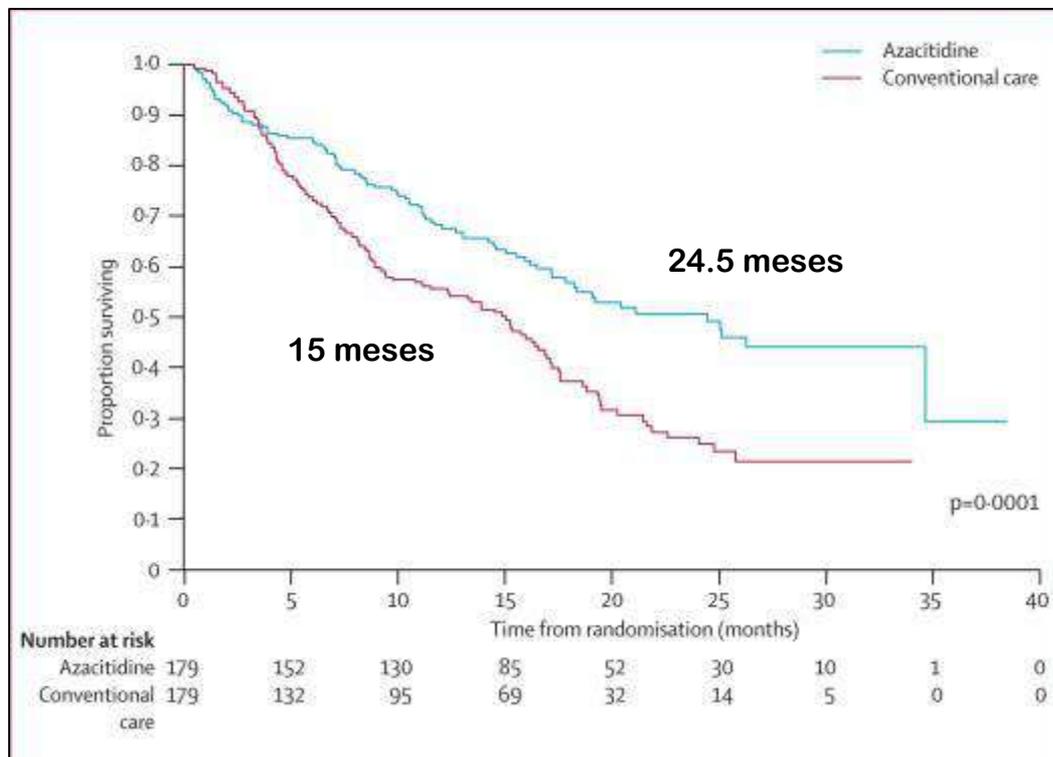
Hospital Universitario
12 de Octubre

“La maldición de los EC fase 3”

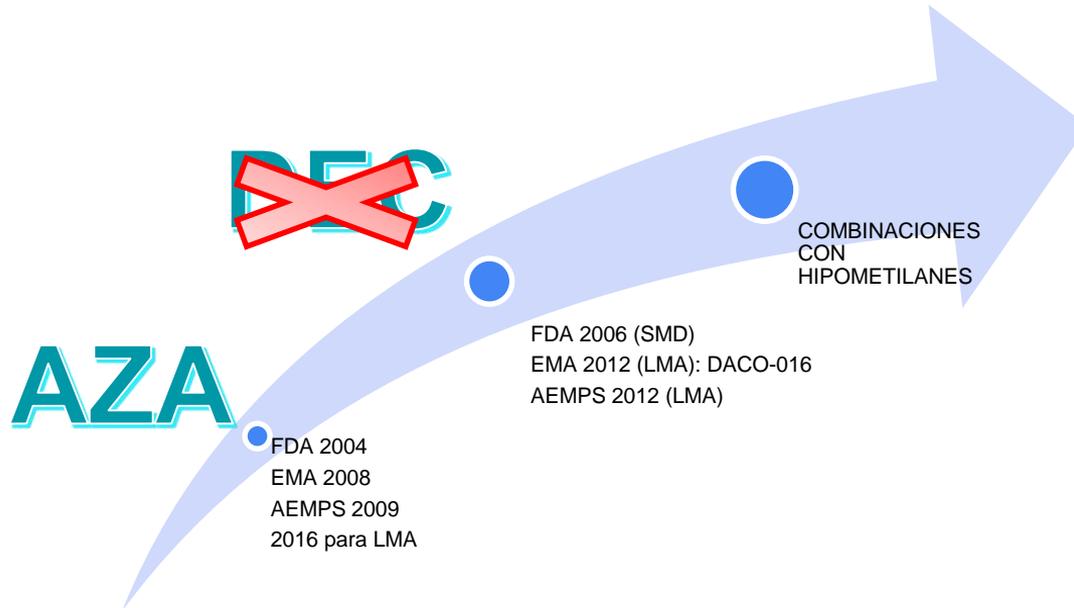


Índice

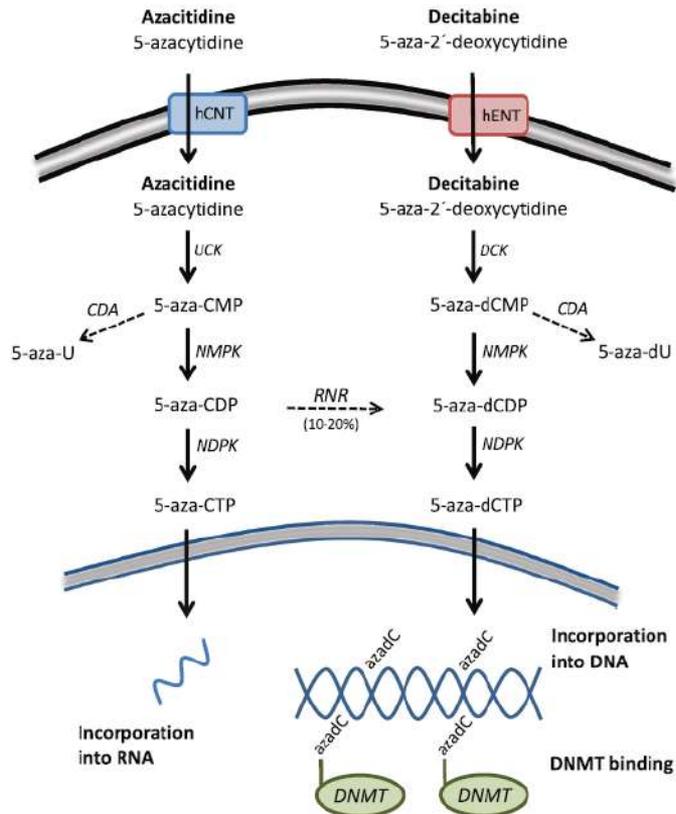
- ¿Qué representan los hipometilantes en los pacientes con SMD?
- Estrategias previas para mejorar los resultados
- Nuevas opciones de tratamiento en combinación



Azacitidina: un tratamiento para el paciente con SMD



Causas de resistencia/refractariedad a hipometilantes



- Alteraciones en el metabolismo de los fármacos
- Mayor proporción de stem cell quiescentes
- Aumento de proteínas pro-apoptóticas (bcl2)
- Menor capacidad de estimular y generar respuesta inmune
- Persistencia y expansión de subclones tumorales resistentes

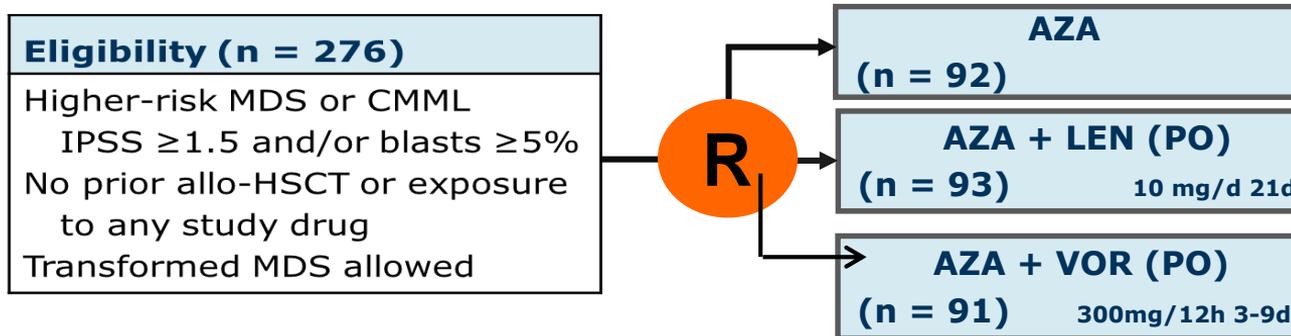
Combinaciones de HMA

- **Inmunomoduladores (lenalidomida)**
 - ✓ Afecta a células no en división, favoreciendo la apoptosis
 - ✓ Modificación microambiente

- **Inhibidores de la histona deacetilasa (ácido valproico, vorinostat, panobinostat, pracinostat, entinostat...)**
 - ✓ La deacetilación de las histonas es otra característica de los SMD
 - ✓ Mecanismo también epigenético, sinérgico con los hipometilantes

HMA + inmunomoduladores (lenalidomida)

SWOG-SY1117



Objetivo primario : 20% mejoría en ORR

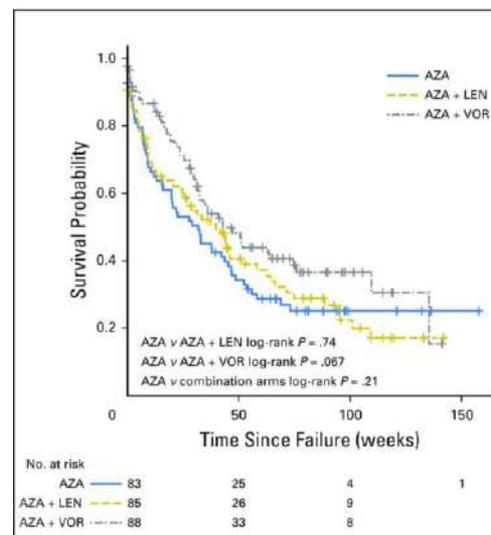
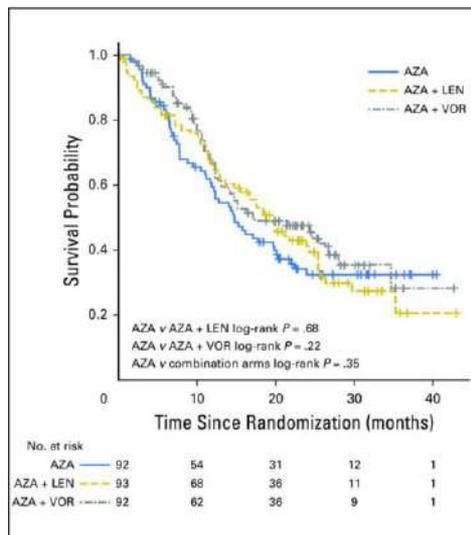
Objetivos secundarios: OS, PFS, LFS

	AZA	AZA + LEN	AZA + VOR
ORR	38%	49% ($p=0.14$)	27% ($p=0.16$)
DOR	10 m	14 m ($p=0.85$)	18 m ($p=0.37$)

HMA + inmunomoduladores (lenalidomida)

SWOG-SY1117

	AZA	AZA + LEN	AZA + VOR
OS	15 m	19 m ($p=0.68$)	17 m ($p=0.22$)
OS after failure	7 m	9 m ($p=0.74$)	10 m ($p=0.07$)



HMA + inmunomoduladores (lenalidomida)

SWOG-SY1117

	AZA	AZA + LEN	AZA + VOR
STOP por toxicidad	8%	20% ($p= 0.05$)	21% ($p= 0.03$)
Modificaciones dosis por toxicidad	24%	43% ($p= 0.02$)	42% ($p= 0.01$)

Toxicidad TGI \geq G3: 15% VOR vs 4% AZA ($p= 0.02$)

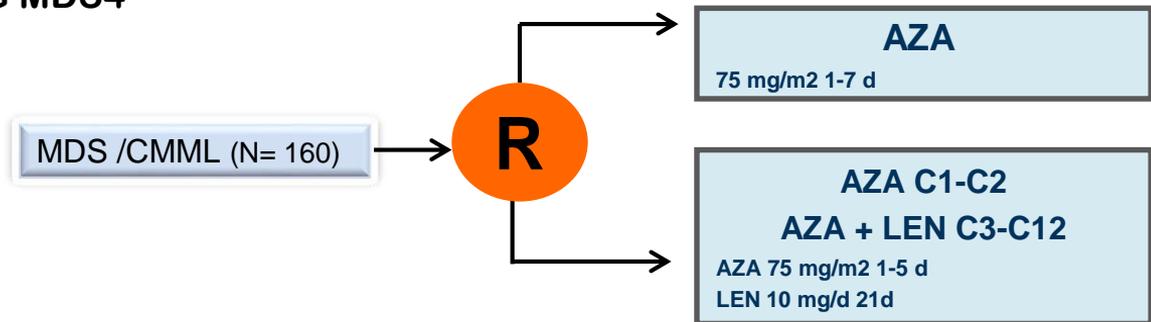
Rash cutáneo: 16% LEN vs 3% AZA ($p= 0.005$)

Neutropenia febril/infecciones: no diferencias (89%/91%/91%)

Asociación significativa entre reducción de dosis en AZA+LEN durante los primeros 4 ciclos y peor SG

HMA + inmunomoduladores (lenalidomida)

ALLG MDS4

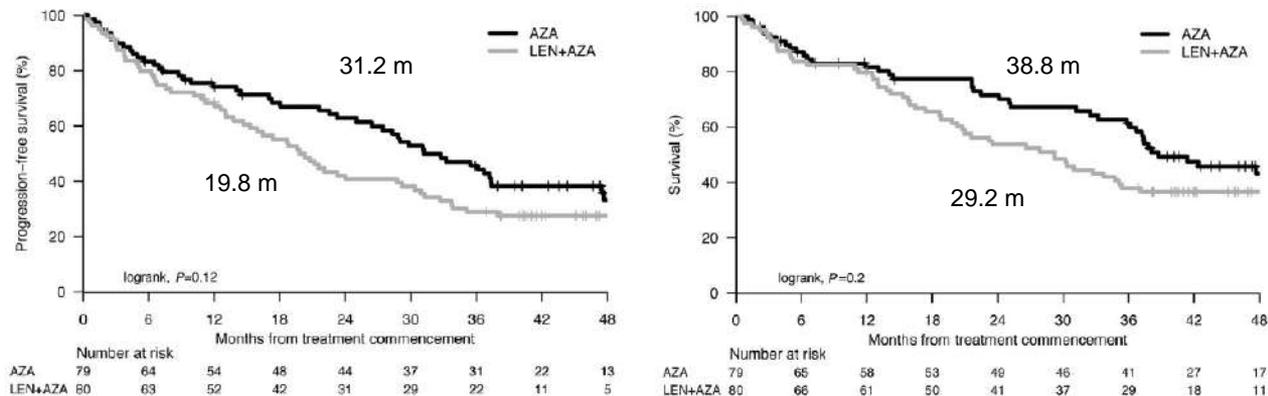


Objetivo primario : Beneficio clínico a los 12 meses (vivo y libre de progresión)

	AZA	AZA + LEN
Beneficio clínico	65%	54% ($p= 0.2$)
ORR	57%	69% ($p= 0.14$)
Ciclos reducción dosis	2.6%	2.8%

HMA + inmunomoduladores (lenalidomida)

ALLG MDS4



EA más frecuente: infecciones, similar en ambas ramas

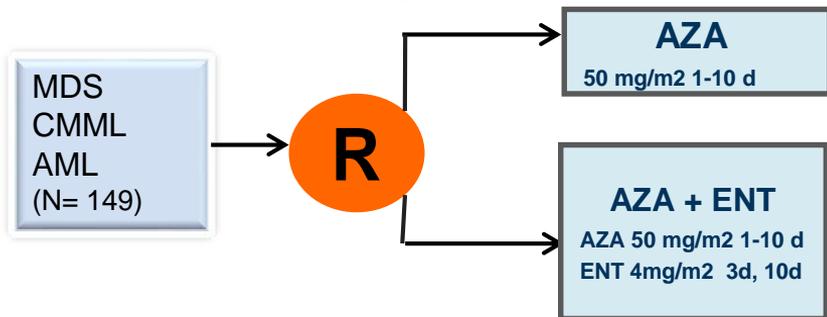
Sepsis severa G4 más frecuentes en tratamiento combinado (11 vs 2 casos)

Toxicidad hematológica sin diferencias

QoL: mayor proporción de diarrea en rama combinada

HMA + inhibidores de histona deacetilasa (HDACi): entinostat

US Leukemia Intergroup Trial E1905



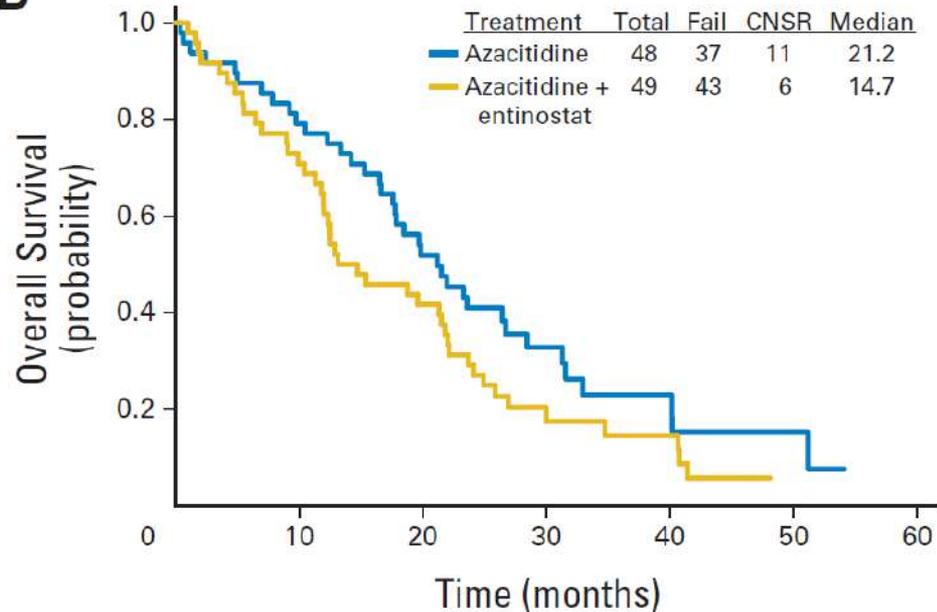
Objetivo primario : Normalización hematológica

32% AZA vs 27% AZA+ENT

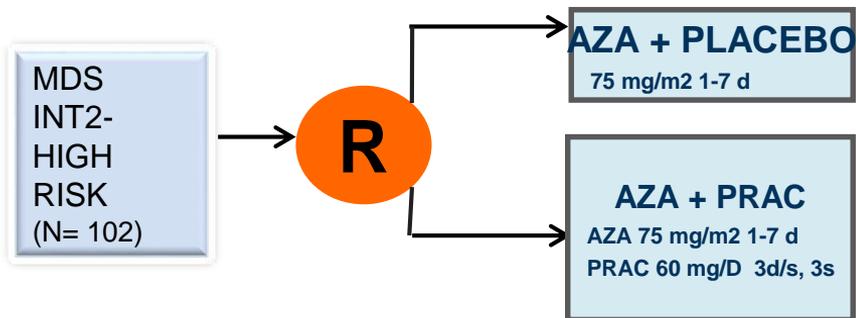
RG: 46% AZA vs 44% AZA+ENT

Menor grado de demetilación en grupo tratamiento combinado

B



HMA + inhibidores de histona deacetilasa (HDACi): pracinostat

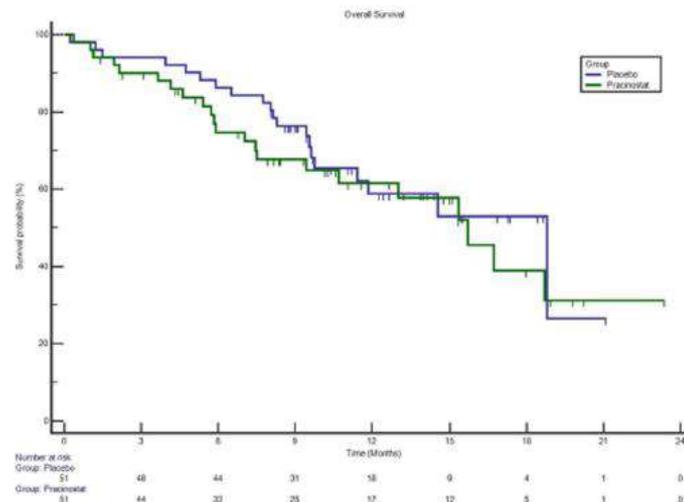


RC: 33% AZA vs 18% AZA+PRAC ($P= 0.007$)

SG: 19 m AZA vs 16 m AZA+ PRAC

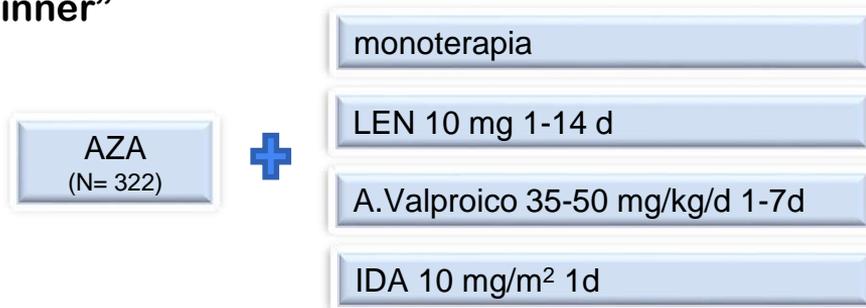
EAs G3-G4: 74% vs 98%

Mayor discontinuación tratamiento en rama combinación



HMA + otros agentes

AZA-PLUS “Pick the winner”

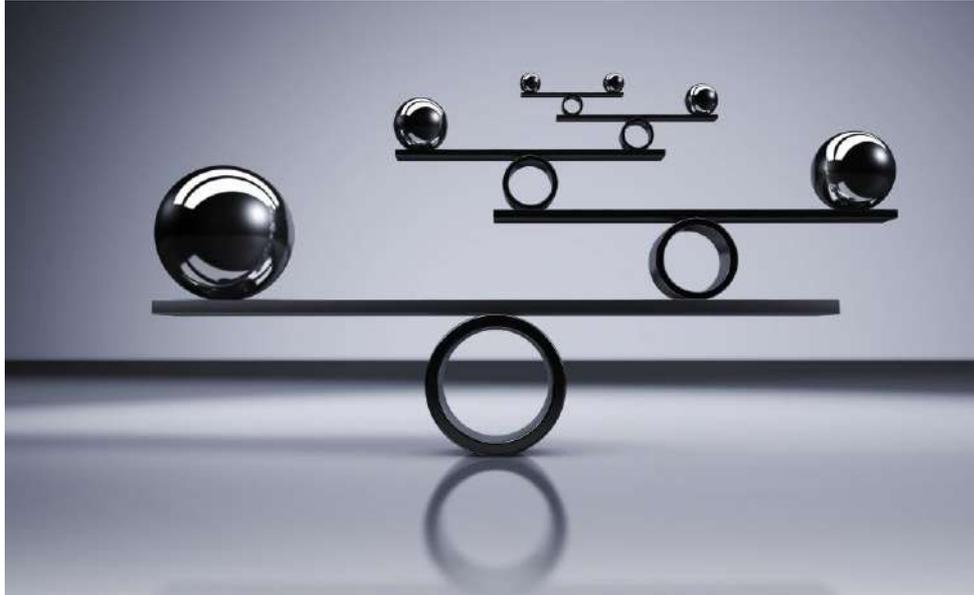


	AZA	AZA+LEN	AZA+AVP	AZA+IDA	<i>p</i>
ORR	42%	40%	41%	38%	
PFS	16.6 m	15.1 m	14.5 m	13.2 m	0.74
OS	24.5 m	17.5 m	18.9 m	20.1 m	0.5

No diferencias en eficacia

Más hospitalizaciones en las ramas combinadas (mayor mielosupresión)

Combinaciones: difícil equilibrio entre eficacia y toxicidad



Nuevas combinaciones de HMA

- Agentes antiapoptóticos (venetoclax)
- Inhibidores enzima del metabolismo proteosoma (pevonedistat)

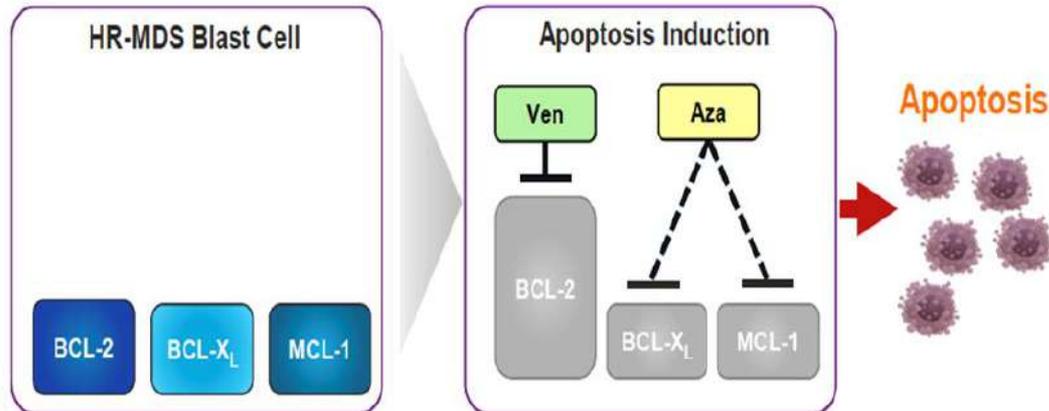
- Inhibidores checkpoint inmune (sabatolimab)
- Inhibidores ckeckpoint magrofágico (magrolimab)

- Inhibidores *TP53* mutado (APR 246)
- Inhibidores *IDH1*, *IDH2* mutados

HMA + agentes antiapoptóticos (venetoclax)

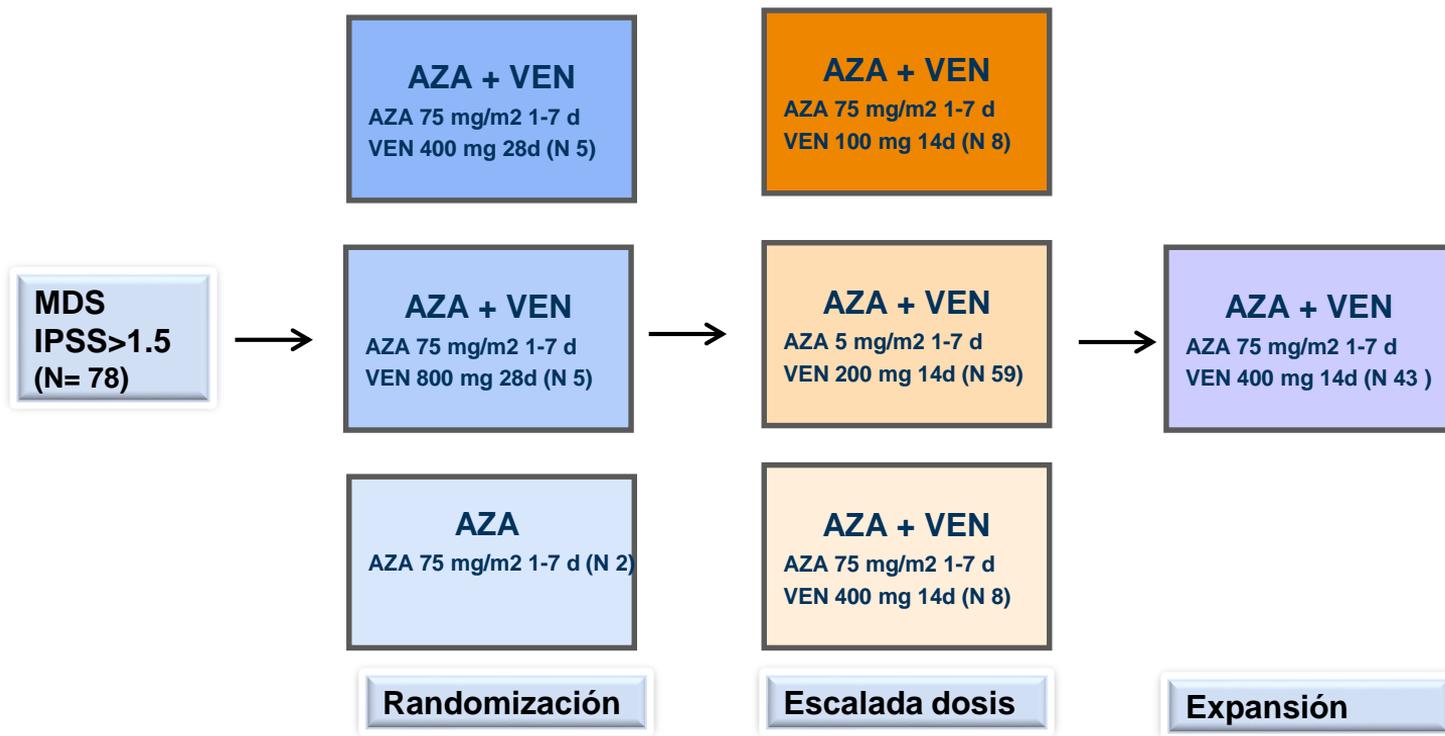
Sobreexpresión de BCL-2, se relaciona con progression de la enfermedad y Resistencia al tratamiento

BCL-2 dependency is common in HR-MDS; however, HR-MDS cells can be co-dependent on other BCL-2 family members for survival^{1, 2}



*Size of rectangles indicates relative dependency on specific protein for survival
Dotted lines indicate an indirect therapeutic effect on BCL-2 family member dependency*

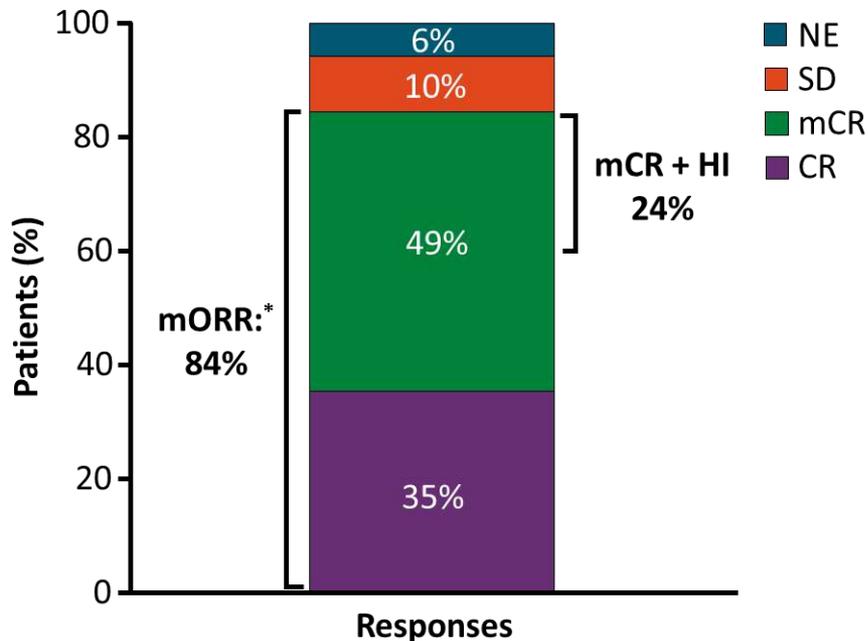
HMA + agentes antiapoptóticos (venetoclax)



HMA + agentes antiapoptóticos (venetoclax)

A Phase 1b of **Venetoclax** in Combination with Azacitidine for the Treatment of Naïve MDS

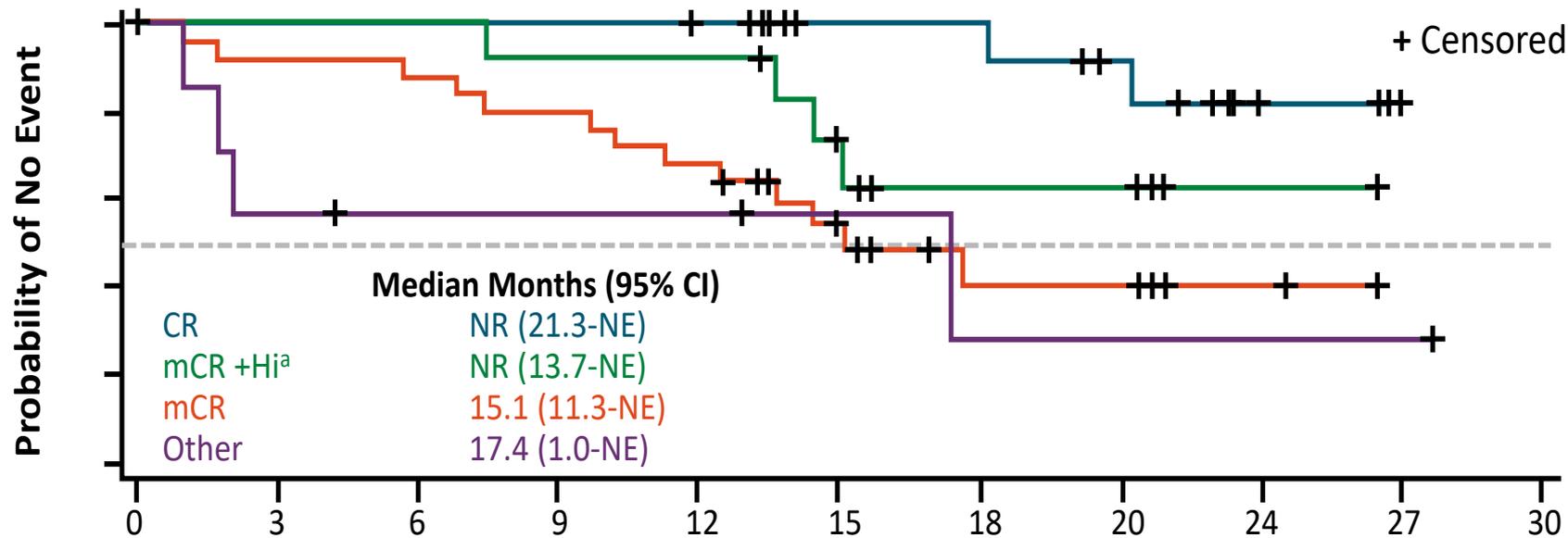
Mediana tiempo a respuesta: 1 m, mediana duración respuesta: 12.4 meses



SEGURIDAD

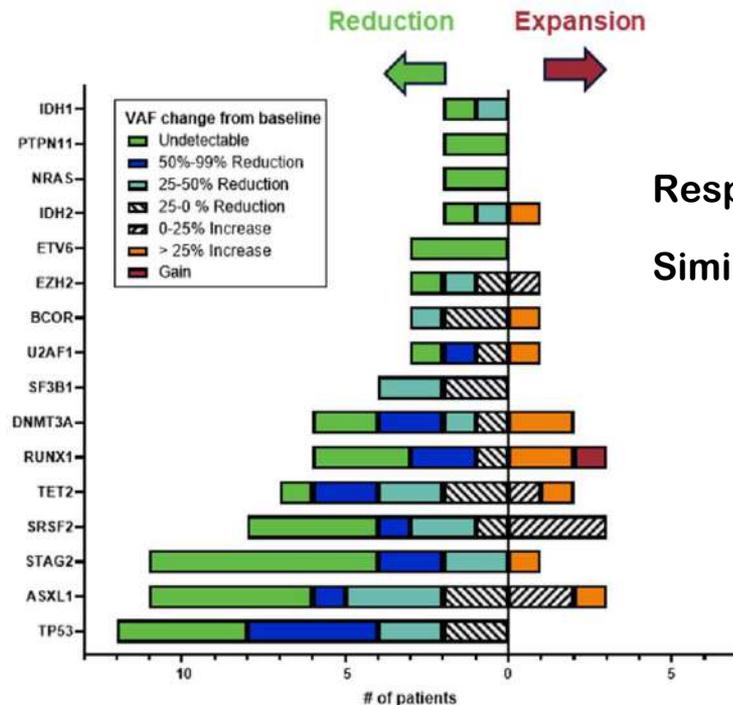
EA graves: 73%
Neutropenia: 49%
Neutropenia febril: 45%
Neumonía: 6%
Sepsis: 5%
Diverticulitis: 5%

HMA + agentes antiapoptóticos (venetoclax)



HMA + agentes antiapoptóticos (venetoclax)

Molecular responses in CR or mCR pts at time of 2nd sample



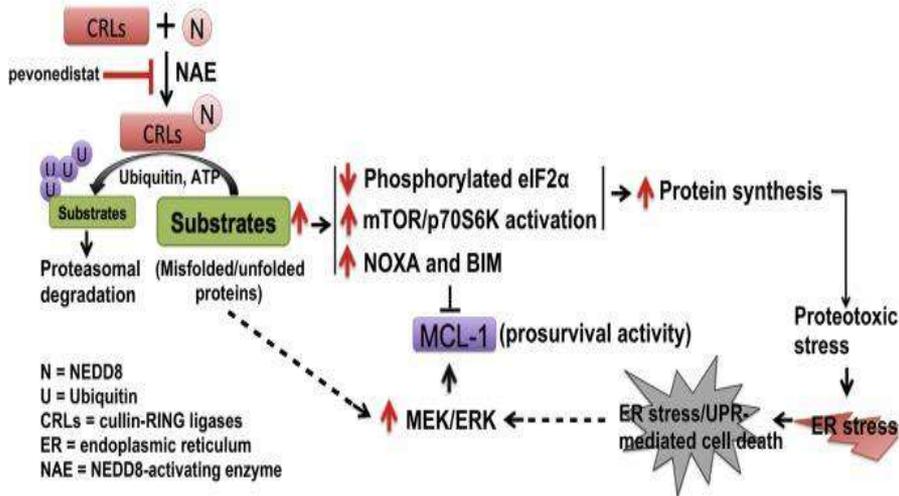
Respuestas moleculares

Similares respuestas en *TP53*mut

Figure. VAF dynamics in samples collected from patients in CR or mCR at the time of sample acquisition compared to baseline samples collected from bone marrow or the peripheral blood.

HMA + pevonedistat

- Inhibidor de NAE (enzima activadora NEDD8), relacionada con el sistema proteosoma
- Bloquea la degradación de las proteínas, interfiere el ciclo celular y favorece la apoptosis celular
- Acción sinérgica con Azacitidina



Patients with higher-risk MDS, no previous HMAs, ineligible for alloSCT (N = 67)*

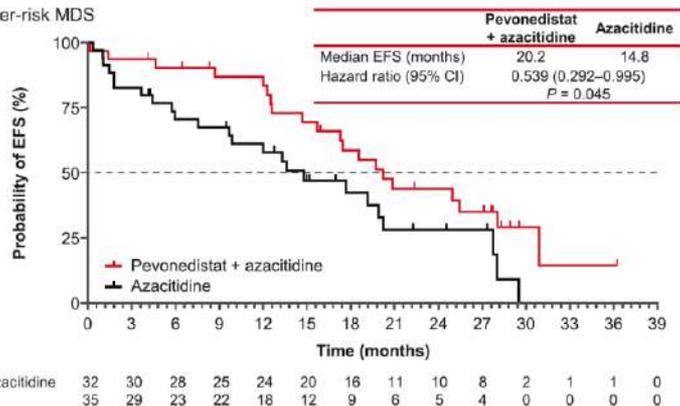


Dosing in 28-day cycles: pevonedistat, 20 mg/m² IV on Days 1, 3, 5; azacitidine 75 mg/m² IV or SC on Days 1-5, 8, 9.
 *Other cohorts in ITT population included higher-risk CMML (n = 17) and low-blast AML (n = 36).

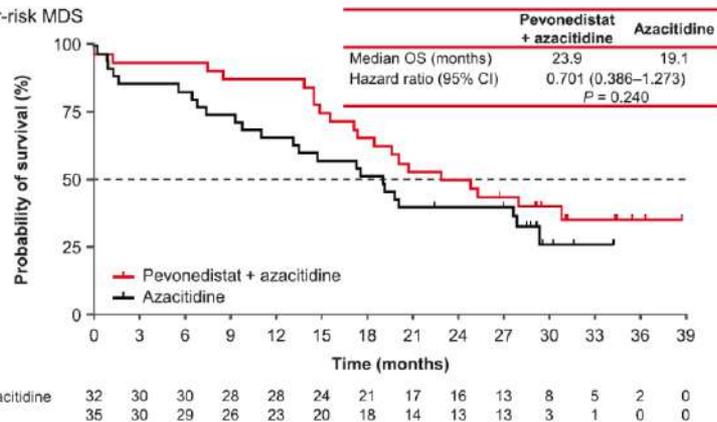
Objetivo primario: SG
Objetivo secundario: SLP

HMA + pevonedistat

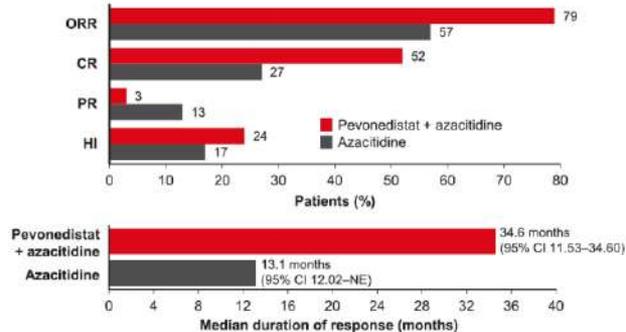
D EFS in higher-risk MDS



C OS in higher-risk MDS



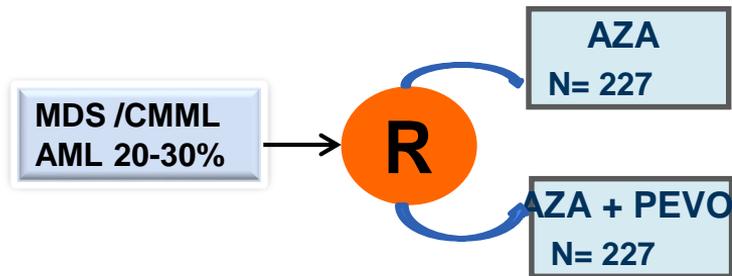
E Response rate and duration of response in higher-risk MDS



No diferencias en toxicidades entre ambas ramas

HMA + pevonedistat

PANTHER: EC multicéntrico, randomizado, abierto fase III



	AZA	AZA + PEVO
SLP	15.7 m	17.7 m ($p= 0.557$)
SG	16.8 m	20.3 m ($p= 0.181$)
RG (CR+CRi+RP)	32%	28%

No ventajas en ningún subgrupo

Post-hoc: más beneficio SG en pacientes con >3 ciclos AZA+PEVO

Toxicidades G3/4: hematológica, similar en ambas ramas

Importancia de la realización de ensayos clínicos fase 3 con un número suficiente de pacientes en una enfermedad heterogénea como SMD

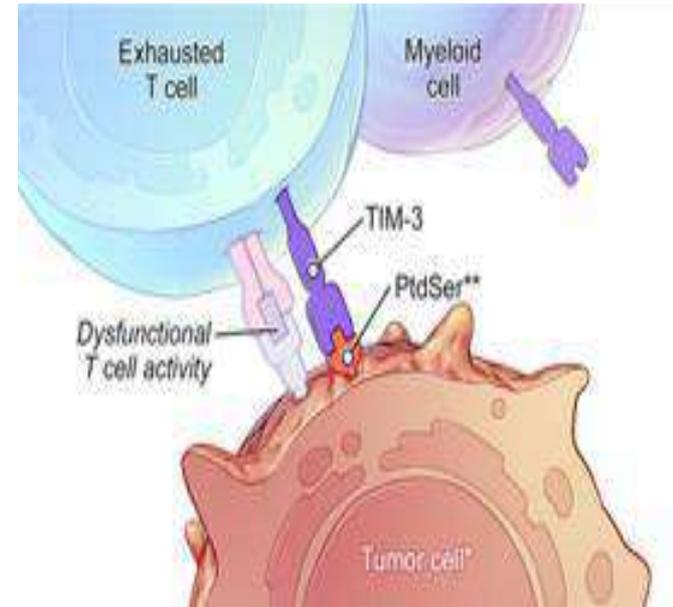
HMA + inhibidores de check point (sabatolimab)

Anti-TIM3, MBG453, Sabatolimab

TIM-3 es un receptor inhibidor expresado en células T, dendríticas, LSC, no progenitores normales

Expresión TIM-3 se correlaciona con la gravedad y progresión en SMD y LMA

Modelos animales e in vitro efecto antileucémico bloqueando TIM-3.



HMA + inhibidores de check point (sabatolimab)

The **STIMULUS** Program: Clinical Trials Evaluating **Sabatolimab** (MBG453) Combination Therapy in Patients (Pts) with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (HR-MDS) or Acute Myeloid Leukemia (AML)

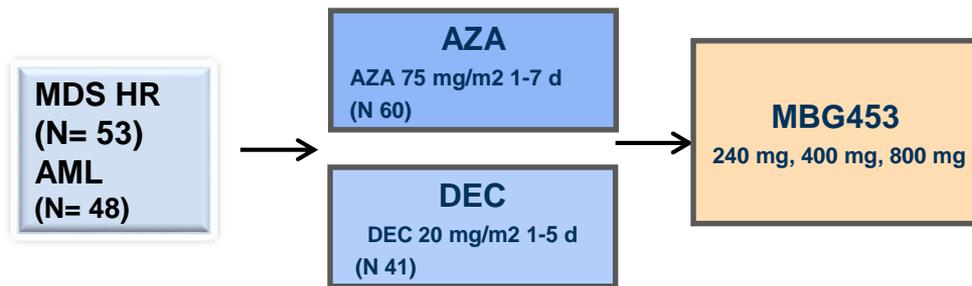
STIMULUS-MDS1: Fase 2, controlado, HR-MDS, sabatolimab/placebo + decitabine/azacitidina

STIMULUS-MDS2: Fase 3, controlado, HR-MDS/CMML, sabatolimab/placebo + azacitidina

STIMULUS-AML1: Fase 2, EC, AML, sabatolimab + azacitidina + venetoclax

HMA + inhibidores de check point (sabatolimab)

The **STIMULUS** Program: Clinical Trials Evaluating **Sabatolimab** (MBG453) Combination Therapy in Patients with Higher-Risk HR-MDS or AML



SEGURIDAD

Bien tolerado, citopenias

38% interrupción dosis

1 Muerte relacionada shock séptico

13% EAs inmunomediados (SMD)/21% (LMA)

EFICACIA

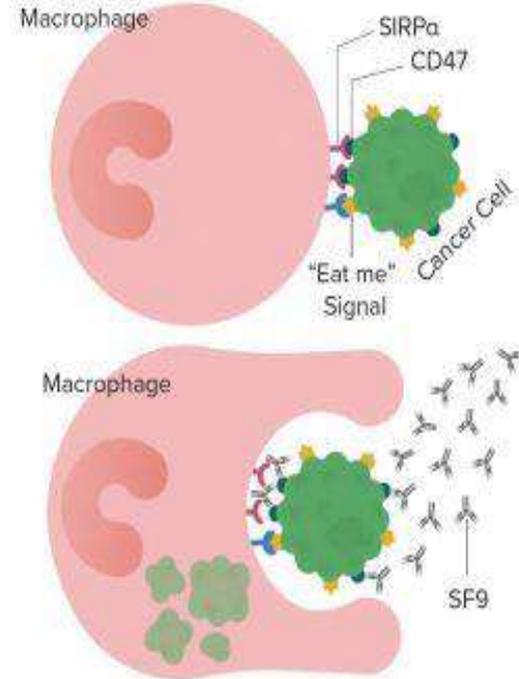
SMD: RG, 56.9%; mediana DoR, 17.1 m

LMA: RG, 42.5%; mediana DoR, 12.6 m

HMA + inhibidores de check point macrofágico (magrolimab)

Anti-CD47, magrolimab

- Bloquea la señal “don’t eat me” de la célula tumoral (bloquea CD47)
- Restaura la capacidad fagocítica del macrófago
- Elimina la SC leucémica



HMA + inhibidores de check point macrofágico (magrolimab)

First-in-Class **Anti-CD47** Antibody **Magrolimab** in Combination with Azacitidine Is Effective in MDS and AML Patients: Ongoing Phase 1b Results

N= 39	Magrolimab+Azacitidina
Respuestas globales	91%
RC	42%
RCm	24%
RP	3%
Mejoría hematológica	21%

SEGURIDAD

Similar a AZA: Neutropenia 8%,

Trombopenia 5%, Anemia 44%

No discontinuaciones por EA

EFICACIA

Respuesta rápida (1.9 meses)

Mediana duración respuesta: NA (seg 5.8 meses)

SG 6 meses: 100%

ENHANCE: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing **Magrolimab** in Combination with AZA versus AZA Plus Placebo in Patients with HR-MDS

HMA + aprenetapot (APR-246)

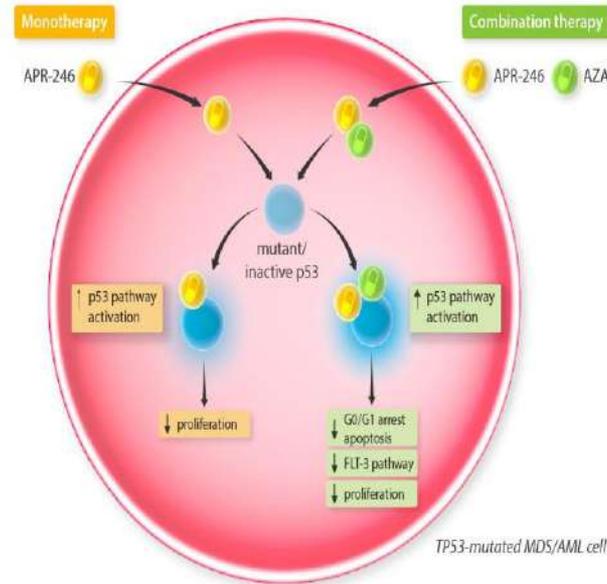
Se une a *p53* mutada

Restaura su actividad normal

Detiene ciclo celular

Favorece apoptosis

Synergistic effect of PRIMA-1Met (APR-246) and Azacitidine (AZA) in *TP53*-mutated myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia cell lines



APR exhibits promising synergistic effects when combined with conventional AZA therapy in the high-risk subgroups of *TP53*-mutated MDS/AML

HMA + aprenetapot (APR-246)

APR-246 +AZA in TP53 Mutated MDS and AML

N= 100 (88% CG compleja y/o TP53mut biallélico)

EFICACIA

RG 69% (RC 43%;RP 1%; RCm: 16%, MH: 9%)

Mediana DoR: 10.6m, mediana SG: 12 m

TP53 neg(VAF<5%): 40, MRD neg (<0.1%): 6

SEGURIDAD

Toxicidad hematológica: neutropenia febril 37%

EA neurológicos 43% (ataxia, mareo), reversibles

Mortalidad 30d 1%, 60d 7%

Negativización TP53 mut y TPH mejor SG

Fig 1A

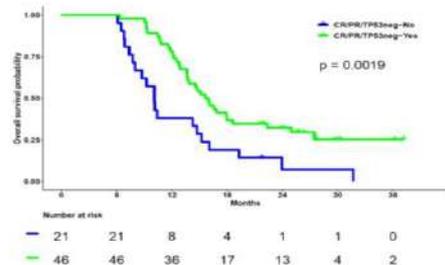


Fig 1B

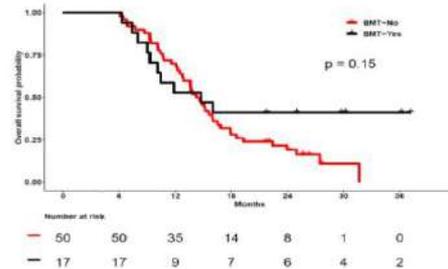
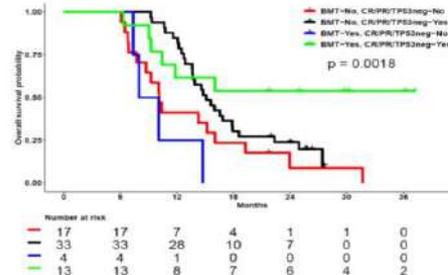


Fig 1C



HMA + dianas moleculares (inhibidores *IDH1/2*)

Ivosidenib: inhibidor *IDH1*

S143 PHASE IB/II STUDY OF THE *IDH1*-MUTANT INHIBITOR IVOSIDENIB WITH THE *BCL2* INHIBITOR VENETOCLAX +/- AZACITIDINE IN *IDH1*-MUTATED HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

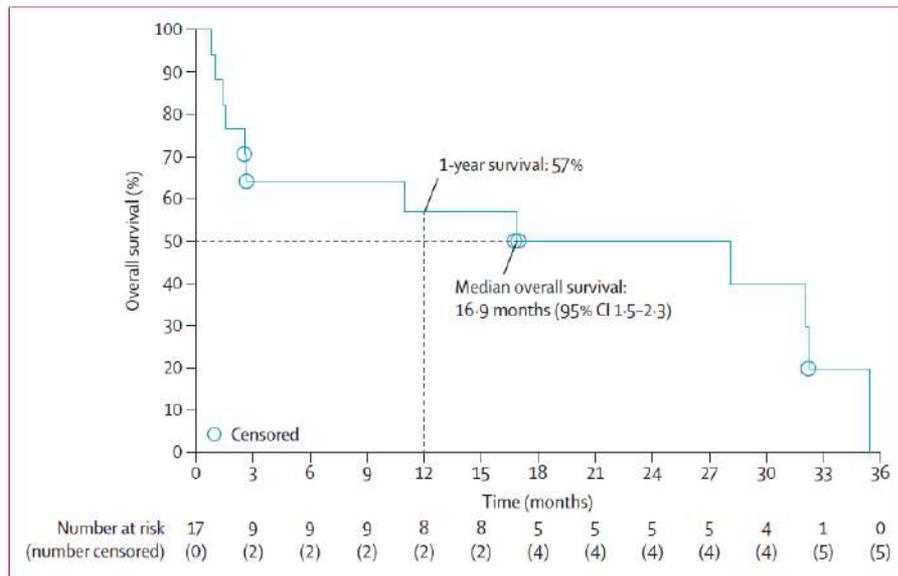
C. DiNardo^{1*}, C. Lachowicz¹, G. Borthakur¹, S. Loghavi¹, Z. Zeng¹, T. Kadia¹, L. Masarova¹, K. Takahashi¹, K. Naqvi¹, P. Bose¹, E. Jabbour¹, F. Ravandi¹, N. Daver¹, G. Garcia-Manero¹, B. Stoilova², P. Vyas², H. Kantarjian¹, M. Konopleva¹

¹UT MD Anderson Cancer Center, Houston, United States, ²University of Oxford, Oxford, United Kingdom

EP826 IVOSIDENIB (IVO) IN PATIENTS WITH *IDH1*-MUTANT RELAPSED/REFRACTORY MYELODYSPLASTIC SYNDROME (R/R MDS): UPDATED ENROLLMENT OF A PHASE 1 DOSE ESCALATION AND EXPANSION STUDY

C. D. DiNardo^{1*}, J. M. Foran², J. M. Watts³, E. M. Stein⁴, S. de Botton⁵, A. T. Fathi⁶, G. T. Prince⁷, A. S. Stein⁸, R. M. Stone⁹, P. A. Patel¹⁰, G. J. Roboz¹¹, M. L. Arellano¹², H. P. Erba¹³, A. Pigneux¹⁴, R. K. Stuart¹⁵, X. Thomas¹⁶, G. L. Uy¹⁷, H. Wang¹⁸, V. Zhang¹⁸, B. Fan¹⁸, A. Oluyadi¹⁸, S. Rai¹⁸, I. R. Lemieux¹⁸, H. Liu¹⁸, B. Wu¹⁸, T. Winkler¹⁸, G. Garcia-Manero¹, D. A. Sallman¹⁹

Enasidenib: inhibidor *IDH2*



Conclusiones

Las combinaciones HMA + otro agente:

- No siempre han demostrado sinergia *in vivo*
- Aumento de toxicidad, con necesidad de correcciones de dosis
- Eficacia en determinados subgrupos, o cuando se mantiene el tratamiento durante un mínimo de ciclo

Imprescindibles los ensayos clínicos fase 3

- Con un número amplio de pacientes
- Con escalada de dosis
- Planificando los subgrupos que se podrán beneficiar

