

VI Reunión

GESMD

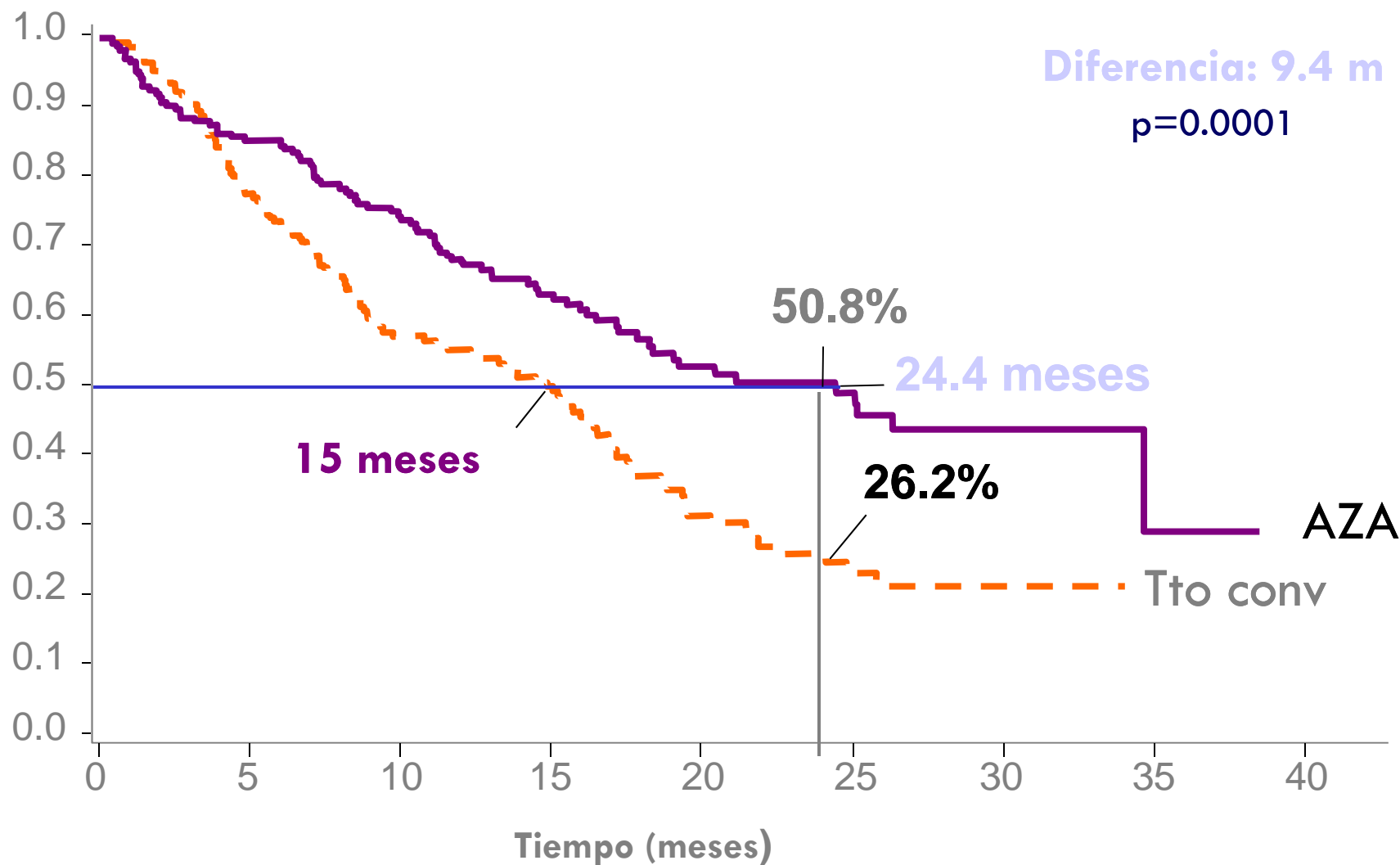
**Un Dilema Frecuente: ¿QUÉ HACER
ANTE EL FALLO DE LOS
HIPOMETILANTES EN SMD DE ALTO
RIESGO?**

Patricia Font López

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

VI Reunión

GESMD



Muertes: AZA = 82, TC = 113

Fenaux et al, Lancet Oncol 2009 223-32

VI Reunión

GESMID



Limitaciones hipometilantes

Ventaja supervivencia: 9.5 meses

Respuestas en la mitad de pacientes

Remisiones completas 10-20%

Mediana de duración de respuesta 9-15 m

La mayoría de los pacientes han perdido la respuesta a los dos años



Limitaciones hipometilantes

Pueden ser necesarios 4-6 meses para alcanzar respuesta

Desarrollo de toxicidad

Faltan herramientas para identificar respondedores

Sistema pronóstico frances (French Prognostic Scoring System)

Mutaciones de *TET2* y/o *DNMT3A* podrían asociarse con mejor respuesta a hipometilantes.

Itzykson et al, Blood 2011;117:403-11
Itzykson et al Leukemia 2011;1147-1152

Traina et al Leukemia 2014 28:78-87
Bejar et al. Blood 2014;124: 2705-12

Fracaso al tratamiento con hipometilantes

Tras fracaso de hipometilantes, SG a un año es 28%

Mediana de supervivencia tras fracaso de aza 5.6 meses

Mediana de supervivencia tras fracaso de decitabina 4.3 meses

Muy mal pronóstico de pacientes que evolucionan a LMA tras AZA

74 pacientes, SG 3.4 meses SG a 1 año 8%

Pobre respuesta a quimioterapia: RC 32%, SG 3.8 m

Prebet et al. JCO 2011;29:3322-7

Jabbour et al. Cancer 2010;116:3830-4

Prebet et al. Br J Haematol 2012;157:764-6

Bello et al. Cancer 2011;117:1463-9

No existe opción estándar de segunda línea

Ensayos clínicos siempre que sea posible

Tratamiento de soporte

Posibilidades terapéuticas

- Cambio de agente hipometilante

- Combinaciones: lenalidomida, HDAC

- Nuevos agentes

Uso secuencial de hipometilantes

Controvertido, no comprobada la resistencia cruzada

Apuri et al, ASH Annual Meeting Abstracts 2012

21 pacientes tratados con decitabina tras aza: 19% RG,
mediana 4 ciclos

10 pacientes tratados con aza tras decitabina, 40% RG,
mediana 6 ciclos

Borthakur G et al, Leuk Lymphoma 2008; 49:690-695

estudio prospectivo de 14 pacientes tratados con decitabina tras fallo de
aza: RC 21%, MH 7%

Outcome of patients with high risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) and advanced Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) treated with decitabine after azacitidine failure

Análisis retrospectivo 36 pacientes SMD alto riesgo

Mediana de tiempo entre AZA y decitabina 3.6 m.

12 pacientes que recibieron al menos 6 ciclos.

RG: 7 pacientes (19.4%)

Duración respuesta corta (2.5-6 m)

Mediana SG fue 7.3 m, sin diferencia entre respondedores y no respondedores

No aconsejable cambio de agente hipometilante

Combinaciones

Basadas en azacitidina

Objetivo: incrementar la frecuencia, la calidad y la duración de las respuestas

Retrasar o prevenir el desarrollo de resistencias

En casos de fallo a hipometilantes, las combinaciones podrían re-sensibilizar las células tumorales a la terapia

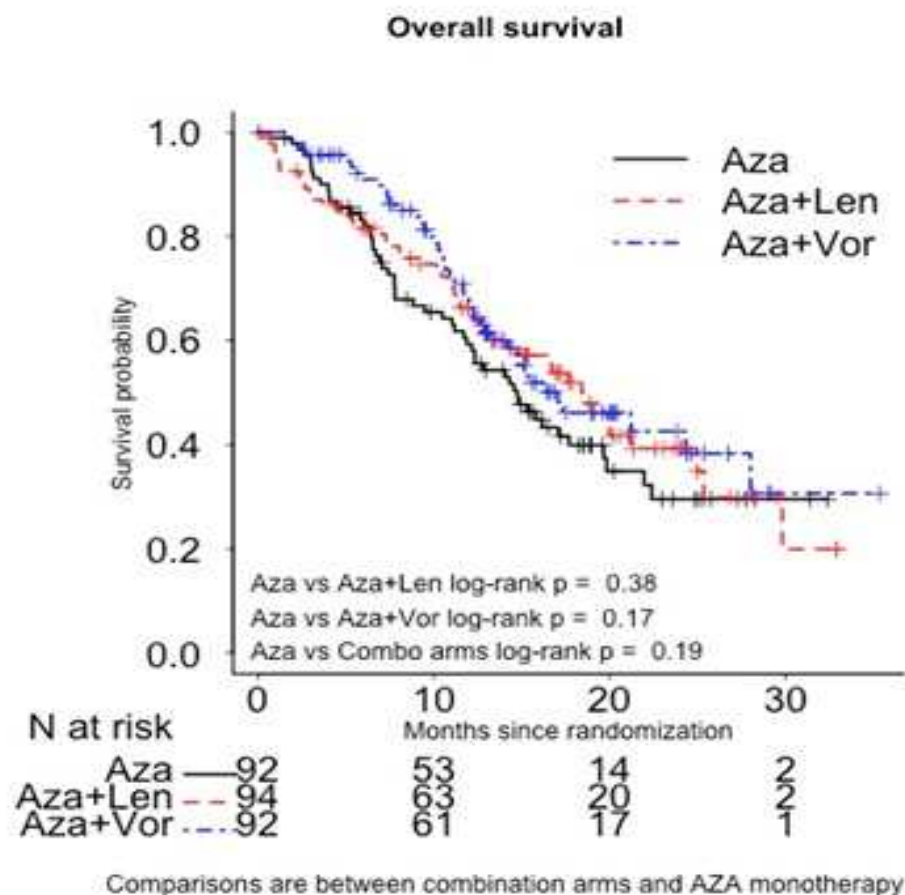
#908 Additional Analyses of a Randomized Phase II Study of Azacitidine Combined with Lenalidomide or with Vorinostat Vs. Azacitidine Monotherapy in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML): North American Intergroup Study SWOG S1117. *M Sekeres et al. Cleveland Clinic, Cleveland, OH*

- AZA (75 mg/m²/d d1-7): 92 pacientes
- AZA + LEN (10 mg/d d1-21): 93 pacientes
- AZA + VOR (300 mg/12h d3-9): 92 pacientes
- RG no diferencias significativas entre AZA vs esquemas en combinación
- RG para LMMC fue mejor para LEN+AZA vs. AZA (63% vs. 29%, p=.04)

VI Reunión

GESMD

#908 Additional Analyses of a Randomized Phase II Study of Azacitidine Combined with Lenalidomide or with Vorinostat Vs. Azacitidine Monotherapy in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117. *M Sekeres et al. Cleveland Clinic, Cleveland, OH*



RG

- Aza 37%
- Aza + len 45% ($p=0.45$)
- Aza+ vor 27% ($p=0.16$)

SG

- AZA 15m
- AZA+LEN: 18m ($p=.38$)
- AZA+VOR: 17m ($p=.17$)

#2900. A Phase II Add-on Study of Vorinostat (VOR) in Higher Risk Myelodysplastic Syndrome with Failure of Hypomethylating Agents (HMA): The GFM Azavor Study. Thomas Prebet et al. Groupe Francophone des Myelodysplasies

- Pacientes tratados con al menos 6 ciclos de aza
- 3 meses máximo desde fin de tto con aza
- Aza+ vor 300mg /12 h d3 -9
- 21 pacientes incluidos, mediana de 3 ciclos.
- Tras seis ciclos, sólo 2 pacientes mostraron respuesta (HI; PR) por lo que se finalizó el estudio
- AEs: infección, trombopenia, toxicidad gastrointestinal, fatiga

La asociación aza+vor no revierte la resistencia a aza

#2861 Panobinostat Plus Azacitidine in Adult Patients with MDS, CMML, or AML: Results of a Phase 2b Study. G Garcia-Manero et al.

M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX

82 pacientes

Pan 30 mg d +3, 5, 8,10,12,15 + aza 75 mg/m² d 1-7
vs aza 75 mg/m² d 1-7.

Mayor tasa de RC+RCi con Pan+ aza (27.5% vs14.3%)

RG similares (37.5% vs 38.1%).

SG a 1 año similar: 60% vs 70%

Mayor toxicidad y mortalidad con la combinación.

2901 Results of a Phase 2 Trial of High Dose Lenalidomide Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukemia with Trilineage Dysplasia. Amer M. Zeidan, Johns Hopkins University, Baltimore, MD

27 pacientes

Lenalidomida

15 mg/d 1-28 cada 42 d: 9 pacientes

50 mg/d 1-28 cada 42 d: 18 pacientes.

Dosis 15 mg: ningún paciente respondió.

Dosis 50 mg: toxicidad significativa grado 3-4:
neutropenia febril. Mínima actividad, 11% RG.

El estudio se cerró prematuramente por falta de eficacia

Rigosertib (Garcia Manero et al ASH 2014)

Inhibidor PI3K/PLK1

Fracaso o refractariedad a HMA

Fase 3 frente a mejor soporte/ Ara c dosis bajas

N 270

No mejoría supervivencia (8.2m vs 5.8 p=0.27)

Posible impacto reducción blastos en SG

¿eficacia en fases tempranas tras fracaso o refractariedad a los HMA?

#910 A Phase II Study of the Combination of Oral Rigosertib and Azacitidine in Patients with Myelodysplastic Syndromes. S Navada, L

Silverman et al. Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

- 45 pacientes, 18 fase 1 y 27 fase 2.
- 12 pacientes habían recibido HMA
- Rigosertib oral d 1-21 560 mg -0- 280 mg + AZA 75 mg/m²/d 7d desde día +8.
- Mediana de ciclos 3
- Respuestas 15/20 pacientes evaluables: RCm 13, RP 2.
- 7 pacientes con fallo a hipometilantes, 5 respondieron.
 - CR (1), mCR (3), HI (1)

Combinación bien tolerada, RC medular en 65%, también en pacientes con fallo previo a HMA. Sugiere interacción sinérgica.

Am J Hematol. 2014 August ; 89(8): 809–812. doi:10.1002/ajh.23749.

Phase II clinical study of erlotinib for treatment of myelodysplastic syndromes

Rami S. Komrokji*, Eric Padron, Daohai Yu, William J. Fulp, Yuraima Rodriguez, Sara Tinsley, Alan F. List, and Jeffrey E. Lancet

H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, Florida

- Inhibidor oral receptor factor de crecimiento epidérmico
- N=35. Pacientes en recaída o refractarios a HMA
- Erlotinib oral 150 mg/día
- SG: 6.8 meses, RG 20%
- Diarrea, rash, infección.

Actividad modesta en monoterapia

≠529 First Clinical Results of a Randomized Phase 2 Dose-Response Study of SGI-110, a Novel SC Hypomethylating Agent , in 102 Patients with Int or High Risk MDS or CMML *G Garcia-Manero, E Ritchie, K Walsh et al*

- Hipometilante de 2^a generación, vida media más larga, permite mayor exposición
- Fase 1: potente hipometilación, respuesta en pacientes tratados
- Dosis efectiva biológica 60 mg/m² x 5d cada 28d
- Máxima dosis tolerada 90 mg/m²
- 102 pacientes: 53 refractorios/recaída y 49 naive
- Fase 2 compara ambas dosis **sin observar diferencias significativas** en tasa de respuestas ni toxicidad
- Recaída-refractarios: 11/53 (21%) RC+RC medular.

A phase I/II study of oral clofarabine plus low-dose cytarabine in previously treated acute myeloid leukaemia and high-risk myelodysplastic syndrome patients at least 60 years of age.

- 35 pacientes en recaída o refractarios a HMA
- Dosis máxima tolerada: 20 mg/d x 5 d
- RC 34% , SG 6.8 meses
- Tolerancia aceptable, no muertes tóxicas

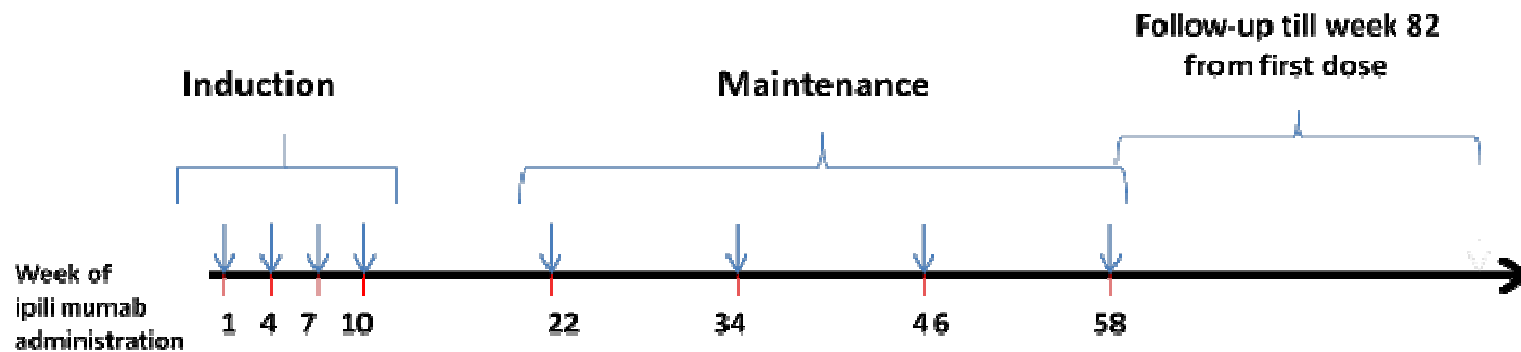
ASH 2013

2752 A Randomized Phase II Study Of Sapacitabine In MDS Refractory To Hypomethylating Agents. *Guillermo Garcia-Manero, Selina M Luger, Stuart Goldberg et al.*

- Ensayo fase II multicéntrico con 3 esquemas de dosis
IPSS int-2/alto con blastos 6-20%
- N=63
- Mediana de ciclos 3, 30 pacientes recibieron ≥ 4 ciclos.
- RG 9/63 (2 CR, 2 CRp, 5 HI)
- Enfermedad estable > 16 semanas: 21 pacientes
- **SG mediana 8.6 m**
- Toxicidad leve-moderada. Mortalidad temprana 5%.

ESQUEMA 200MG X 7D PARECE EL MEJOR EN EFICACIA Y
SG

#1666 Stabilization of Myelodysplastic Syndromes (MDS) Following Hypomethylating Agent (HMAs) Failure Using the Immune Checkpoint Inhibitor Ipilimumab: A Phase I Trial



11 pacientes incluidos, escalada de dosis

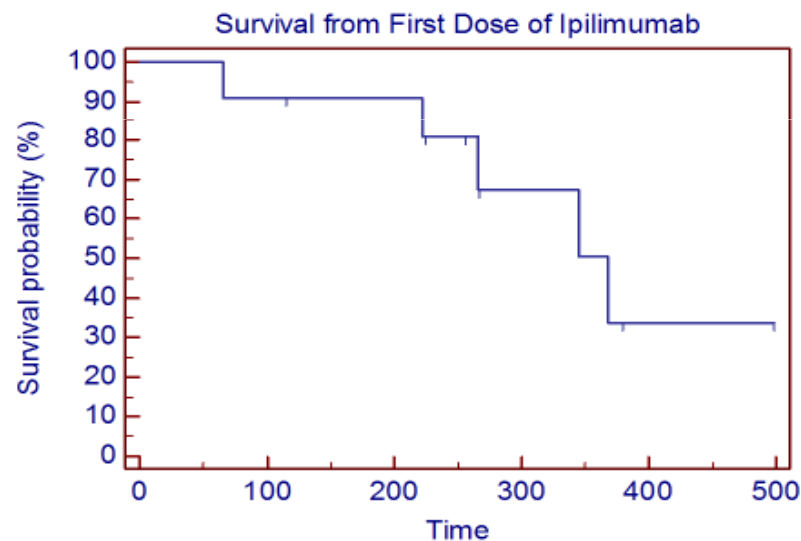
No se observaron respuestas, 3 pacientes enfermedad estable > 6 meses, 1 pt 16 meses

3 pacientes recibieron aloTPH

#1666 Stabilization of Myelodysplastic Syndromes (MDS) Following Hypomethylating Agent (HMAs) Failure Using the Immune Checkpoint Inhibitor Ipilimumab: A Phase I Trial

Efectos adversos inmunes esperables con ipilimumab:
rash, hepattis, diarrea.

Monoterapia con ipilimumab es tolerable y puede
mantener estabilidad de la enfermedad



Conclusiones

Resultados preliminares prometedores con HDAC o lenalidomida no se han confirmado

Nuevos fármacos en series pequeñas, todavía con respuestas modestas y de corta duración.

Combinaciones pueden optimizar los resultados obtenidos con AZA en monoterapia.

Inclusión de pacientes en ensayos clínicos