

Aktualita z kongresu ASH 2024

Molekulární genetiky určuje směr léčby AML

Z programu výročního zasedání Americké hematologické společnosti (ASH), které se konalo 6.–9. prosince loňského roku v Orlandu, USA, vybíráme několik aktuálních informací týkajících se převážně, ale nikoli výlučně, studia léčby akutní myeloidní leukemie (AML).

Dr. Pierantonio Russo z Corporate Medical, Kansas City, USA, prezentoval výsledky studie z reálné klinické praxe (ASH 2024, Abstrakt 4238), jejímž cílem bylo potvrdit význam cílené terapie u pacientů s AML, pokud je přítomna mutace, pro niž je k dispozici léčba. Do sledovaného souboru bylo zařazeno 2239 pacientů s AML ve středním věku 71 let, přičemž všichni měli molekulárně genetickým testováním potvrzenou některou z mutací (*IDH1*^{MUT}, *IDH2*^{MUT}, *FLT3*^{MUT}).

Za pacienty s cílenou léčbou byli považováni ti, kteří měli ve farmakologické anamnéze zdokumentováno užívání ivosidenibu (inhibitoru *IDH1*), enasidenibu (inhibitoru *IDH2*) nebo midostaurinu či gilteritinibu (inhibitorů *FLT3*). V celém souboru jich bylo pouze 23 %, což znamená, že zbývajících 77 % cílenou léčbu navzdory potvrzené mutaci nikdy nedostalo.

Výsledky prokázaly, že u pacientů s AML cílená terapie podle přítomné mutace v reálné klinické praxi statisticky významně snižuje riziko úmrtí. Konkrétně u pacientů s *IDH1*^{MUT} po 12 měsících o 85,1 % a s *IDH2*^{MUT} po 12 měsících o 66,3 % ($p < 0,01$ pro oba). U pacientů s AML *FLT3*^{MUT} bylo snížení rizika úmrtí variabilní v čase od 96 % po 1 měsíci do 28 % po 7 měsících ($p < 0,01$), později již nebyl rozdíl statisticky významný. V celém souboru napříč všemi přítomnými mutacemi se snížení rizika úmrtí při použití cílené léčby pohybovalo od 94 % po 1 měsíci do 27 % po 8 měsících ($p < 0,01$ pro oba).

Multivariační analýza se zaměřila i na výsledky podle věku pacientů. U 65letých a starších se snížení rizika úmrtí po

hybovalo od 92 % po 1 měsíci do 18 % po 9 měsících ($p < 0,01$ pro oba), u mladších 65 let od 95 % po 1 měsíci do 31 % po 7 měsících ($p < 0,01$ pro oba). Od uvedených měsíců dále již rozdíl opět nebyl signifikantní.

Autoři studie závěrem zdůraznili, že navzdory prokazatelnému přínosu cílené terapie je zřejmé, že značná část pacientů s AML s přítomnou mutací tuto léčbu v praxi nedostává. Je proto klíčové zajistit širší využívání molekulárně genetické diagnostiky, zvýšit povědomí o možnostech cílené léčby a snižovat přetrvávající nerovnosti v přístupu k této moderní terapii.

TROJKOMBINACE V LÉČBĚ HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT S MUTACÍ *IDH1*

Dr. Jennifer Marvin-Peeková z mD Anderson Cancer Center, Houston, USA, úvodem své prezentace (ASH 2024, Abstrakt 209) připomněla, že ivosidenib je účinný a dobře tolerovaný cílený inhibitor mutovaného *IDH1*. Ve studii AGILE dosáhli pacienti s nově diagnostikovanou AML *IDH1*^{MUT} při léčbě ivosidenibem (IVO) v kombinaci s azacitidinem (AZA) kompletní remise / kompletní remise s neúplným obnovením krevního obrazu (CR/CRi) v 53 % a mediánu celkového přežití (overall survival, OS) 29 měsíců. Také kombinace venetoklaxu (VEN) s AZA je u AML *IDH1*^{MUT} účinná – s mírou dosažení CR/CRi 66 % a mediánem OS 10 měsíců ve studii VIALE-A.

Ve vícečetné studii fáze 1b/2, jejíž aktualizované výsledky Dr. Marvin-Peeková prezentovala, bylo ověřováno, zda by sloučení IVO+VEN±AZA do jednoho režimu mohlo zlepšit udržitelnost dlou-

hodobé remise. Zařazení byli dospělí pacienti s relabující/refrakterní (R/R) AML *IDH1*^{MUT}, dále s nově diagnostikovanou AML, kteří nebyli vhodní pro standardní indukční chemoterapii, a také pacienti s myelodysplastickým syndromem (MDS) nebo myeloproliferativní neoplazií (MPN) s vysokým rizikem (definovaným jako ≥ 10 % blastů nebo střední/vysoké riziko podle IPSS, R-IPSS nebo D-IPSS). Vylučujícím kritériem bylo předchozí užívání VEN nebo IVO.

Studijní léčbu zahájilo 56 pacientů, většina z nich s nově diagnostikovanou AML (70 %), dále s R/R AML (30 %) a s mDS nebo mPN (21 %). U 62 % nebyla sekvenováním nové generace detekovatelná mutace *IDH1*.

Míra celkových odpovědí (overall response rate, ORR) dosáhla během 5 cyklů 94 %, z toho bylo 93 % CR+CRi. Výsledek se nelišil podle diagnózy ani podle výše různých studovaných dávek. Medián doby do dosažení nejlepší odpovědi byl 53 dní. Negativity měřitelné reziduální nemoci (measurable residual disease, mRD) podle průtokové cytometrie bylo dosaženo u 77 % pacientů – při tripletovém režimu IVO+VEN+AZA častěji než při podávání dubletu IVO+VEN (86 vs. 50 %; $p = 0,037$).

Při střední délce sledování 36 měsíců nebylo dosaženo mediánu OS. Míra 3letého OS byla 70,5 %. Podle jednotlivých diagnóz činila míra 3letého OS 81,5 % u pacientů s MDS/MPN, 71,4 % s nově diagnostikovanou AML a 52,1 % s R/R AML. Numericky byl lepší výsledek tripletového režimu v porovnání s dubletem (poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,41; $p = 0,27$).

Medián přežití bez události (event free survival, EFS) v celé studii dosáhl 50,4 měsíce, 3leté EFS bylo 67,3 %. Výsledek se nelišil mezi skupinami podle diagnóz, ale byl lepší u pacientů léčených tripletem ve srovnání s těmi, kteří dostávali dublet (HR 0,37; $p = 0,033$). Medián trvání remise (duration of remission, DOR) byl 43,4 měsíce s odhadovaným 3letým DOR 58,5 %.

Pokud jde o bezpečnost, nežádoucí účinky stupně ≥ 3 související s léčbou se vyskytly u 27 % pacientů – infekce byly hlášeny u 11 %, diferenciační syndrom u 7,1 % a prodloužení intervalu QT u 5,4 % pacientů. Nebylo potvrzeno žádné přerušení léčby z důvodu její nesnášenlivosti.

Trojkombová léčba IVO+VEN+AZA se ukázala být bezpečnou a účinnou a vykazovala ve srovnání s dvojkombinační léčbou trvalejší odpovědi. V prvním čtvrtletí roku 2025 bude zahájen nábor pacientů do mezinárodní randomizované studie EVOLVE-1 hodnotící IVO+AZA±VEN v první linii léčby pacientů s AML *IDH1*^{MUT}.

TRIPLETOVÉ REŽIMY V 1. LINII LÉČBY AML S MUTACÍ *IDH1* – POOLOVANÁ ANALÝZA

Dr. Jennifer Marvin-Peeková prezentovala i další práci věnovanou potenciálu trojkombinační léčby AML s mutacemi *IDH* (*ASH 2025, Abstrakt 2883*). Výchoiskem bylo, že cílená léčba u pacientů s AML naráží na své limity v podobě vytvoření rezistence. Tripletové režimy mohou mechanismům jejího vzniku bránit tím, že se zaměřují na ovlivnění více signálních drah současně.

Dr. Marvin-Peeková představila výsledky poolované analýzy ze dvou studií fáze 1b/2, v nichž byly dospělým pacientům s nově diagnostikovanou AML s mutací *IDH1* nebo *IDH2*, kteří nebyli způsobilí pro intenzivní chemoterapii, podávány tripletové režimy složené z hypometylační léčby, venetoklaxu a inhibitoru *IDH*.

Do analýzy bylo zařazeno 50 pacientů s nově diagnostikovanou AML

(u 12 z nich se jednalo o sekundární AML po léčbě MDS/MPN), kteří v uvedených studiích dostávali v 1. linii azacitidin + venetoklax + ivosidenib, nebo perorální decitabin/cedazuridin + venetoklax + buď ivosidenib (rameno s *IDH1*^{MUT}), nebo enasidenib (rameno s *IDH2*^{MUT}). Medián jejich věku činil 71 let, podle klasifikace ELN 2022 jich 20 % bylo v kategorii příznivého, 8 % středního a 72 % nepříznivého rizika.

Při střední délce sledování 18,1 měsíce nebylo dosaženo mediánu OS ani EFS. Míra dosažení 2letého OS dosáhla 82 % a 2letého EFS 63 %. Medián DOR činil 27 měsíců, míra dosažení ORR dosáhla 96 % – s 92% podílem kompozitních kompletních remisí (CRc), tj. společně CR+CRi +CR s částečným hematologickým zotavením (CRh). Negativity MRD s využitím průtokové cytometrie bylo dosaženo u 78 % hodnocených pacientů. Dvanáct respondérů (24 %) mohlo absolvovat transplantaci kmenových buněk.

Účinnost se nelišila mezi pacienty s mutacemi *IDH1* vs. *IDH2*, ani mezi režimy azatioprin + venetoklax + ivosidenib vs. decitabin/cedazuridin + venetoklax + inhibitor *IDH* (ivosidenib, nebo enasidenib podle přítomné mutace). Pouze u pacientů se sekundární AML po předchozí léčbě MDS/MPN byly zaznamenány významně horší výsledky (CRc 75 %, medián OS 11 měsíců, medián EFS 7,6 měsíce a medián DOR 8,5 měsíce).

Celkově byly tripletové režimy dobře tolerovány. Nehematologické nežádoucí účinky stupně 3 a více se vyskytly u 10 % pacientů (2 případy nepřímé hyperbilirubinémie a po 1 případě mukozitidy, prodloužení intervalu QT a diferenciačního syndromu).

Tripletové režimy v 1. linii léčby AML s mutacemi *IDH* v této analýze prokázaly vynikající výsledky. Autoři navíc nepozorovali, že by se při relapsu vyskytovaly nějaké rekurentní mutační vzorce, většina pacientů s mutací *IDH1* a 50 % pacientů s mutací *IDH2* relabovala s klonem *IDH* divokého typu.

REVUMENIB V LÉČBĚ R/R AML S DALŠÍMI MUTACEMI

Dr. Ghayas C. Issa z MD Anderson Cancer Center, Houston, USA, přinesl na fórum ASH nové informace o revumenibu – silném, perorálním, selektivním inhibitoru interakce menin-KMT2A při přestavbě genů *KMT2A* či nukleoporinu 98 (*NUP98*), nebo mutaci nukleofosminu 1 (*NPM1*). Akutní leukemie s přestavbou *KMT2A* nebo s mutací *NPM1* jsou vysoce citlivé na indukci apoptózy, Duální inhibice meninu a antiapoptotického proteinu Bcl-2 má u nich synergický efekt.

Autoři proto provedli studii fáze 1/2 s kompletně perorální kombinací revumenibu, venetoklaxu a hypometylační léčby decitabinem/cedazuridinem, do které bylo zařazeno 26 dětí a dospělých starších 12 let s R/R AML nebo s AML se smíšeným fenotypem. U 42 % z nich byla přítomna přestavba *KMT2A*, u 38 % mutace *NPM1*, u 20 % přestavba *NUP98* a 15 % mělo extramedulární onemocnění (EMD).

Míra ORR dosáhla 88 %, z toho bylo 58 % CR/CRh (mimořádně, mediánu délky trvání odpovědi u těchto pacientů nebylo dosaženo). Míra dosažené negativity MRD měřené pomocí průtokové cytometrie činila mezi všemi respondéry 74 % a mezi pacienty s CR/CRh 93 %. Za pozornost stojí, že míra negativity MRD byla nejnižší u pacientů s přestavbou *NUP98* (20 %). Při střední délce sledování 6,6 měsíce bylo 6měsíční přežití bez relapsu 59 % a 6měsíční OS 74 %. Po skončení kombinované léčby mohlo 46 % pacientů absolvovat transplantaci kmenových buněk, tři z nich po ní pokračovali v udržovací léčbě revumenibem (dva ji již dokončili a setrvávají v remisi).

Nejčastějšími nežádoucími účinky všech stupňů byly při léčbě revumenibem prodloužení QT intervalu (58 %), elevace jaterních enzymů AST/ALT (54 %), febrilní neutropenie (46 %), hyperfosfatémie (46 %) a nauzea (42 %). Nejčastějšími (> 20 %) nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly febrilní neutropenie (46 %) a plicní infekce (42 %). Nebyla zaznamenána žádná časná mortalita (během 60 dní).

Kompletně perorální kombinace revumenibu, venetoklaxu a hypometylační léčby decitabinem/cedazuridinem vedla k vysoké míře dosažených remisí u pacientů s R/R AML s přestavbou *KMT2A* nebo *NUP98* i s mutací *NPM1*. Aktuálně autoři zařazují i kohortu pacientů pro léčbu touto kombinací již v 1. linii.

IVOSIDENIB JAKO VOLBA PRO VÍCE I MÉNĚ KŘEHKÉ PACIENTY

Prof. B. Douglas Smith z Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA, ve svém kongresovém sdělení konstatoval, že téměř 50 % nově diagnostikovaných pacientů s AML spadá do kategorie běžně označované jako „nevhodní pro intenzivní chemoterapii“. Tato populace je však heterogenní a pro úspěšnost léčby s nižší intenzitou u více, či méně křehkých pacientů jsou k dispozici jen omezené důkazy.

Již autorova předchozí studie zjistila u pacientů s nově diagnostikovanou AML *IDH1*^{MUT} nevhodných pro intenzivní chemoterapii vyšší účinnost ivosidenibu + hypometylační léčby (IVO+HMA) oproti venetoklaxu + hypometylační léčbě (VEN+HMA). Nyní prezentoval výsledky podle kohort založených na výchozích charakteristikách svědčících o míře křehkosti (*ASH 2024, Abstrakt 2855*).

Retrospektivní přehled ze zdravotních záznamů zahrnoval pacienty s nově diagnostikovanou AML *IDH1*^{MUT} nevhodné

pro intenzivní chemoterapii a léčené v amerických centrech VEN+HMA, nebo IVO+HMA. Jako „méně křehká“ byla definována subpopulace ve věku < 65 let anebo 65–74 let ve výkonnostním stavu ECOG 0–1. Ostatní pacienti byli definováni jako „více křehcí“.

Z 280 zařazených pacientů jich 181 dostávalo IVO+HMA a 99 VEN+HMA. Méně křehkou populaci tvořilo celkem 200 pacientů (71 %), z toho 147 ve věku < 65 let a 53 ve věku 65–74 let s ECOG 0–1. Zbývajících 80 pacientů bylo více křehkých.

V celé studii byla míra dosažení CR u méně křehkých vs. více křehkých pacientů 41 vs. 26,3 % ($p = 0,022$) a kompozitivního ukazatele CR/CRi 65,5 vs. 38,8 % ($p < 0,001$). Medián doby do dosažení nejlepší odpovědi byl 3,6 vs. 3,3 měsíce. Míra dosažení 6měsíčního EFS činila 57,5 vs. 30 %, což v kohortě méně křehkých pacientů představuje snížení relativního rizika o 45 %. K transplantaci kmenových buněk bylo přemostěno 11 vs. 1,3 % pacientů.

VEN+HMA užívalo 31,5 % méně křehkých a 45 % více křehkých pacientů, IVO+HMA zbývajících 68,5 % méně křehkých a 55 % více křehkých pacientů.

Výsledky účinnosti byly u méně křehké populace stratifikovány podle léčby (IVO+HMA vs. VEN+HMA). Míra CR dosáhla 47,4 vs. 27 % ($p = 0,007$). CR/CRi dosáhlo 69,3 % vs. 57,1 % pacientů ($p = 0,093$). Regresní analýza kongresních rizik pro medián doby do

CR zvýhodnila v této kohortě IVO+HMA oproti VEN+HMA (HR 1,78; $p = 0,0485$), což se odrazilo i v lepším 6měsíčním EFS (64,2 vs. 42,9 %; $p = 0,005$). Přemostění k transplantaci bylo častější s IVO+HMA oproti VEN+HMA (14,6 vs. 3,2 %; $p = 0,029$). V kohortě křehčích pacientů byly výsledky rovněž ve prospěch IVO+HMA. Bez ohledu na křehkost měli pacienti, kteří dostávali VEN+HMA, vyšší relativní riziko neplánovaných dnů akutní péče (méně křehcí 73 vs. 40,9 %, $p < 0,001$; více křehcí 66,7 vs 31,8; $p = 0,002$).

Analýza vlivu míry křehkosti pacientů s nově diagnostikovanou AML nevhodných pro intenzivní chemoterapii potvrdila očekávání, že podskupina pacientů považovaných za méně křehké měla vyšší míru dosažení CR a složené CR/CRi, dosáhla rychleji nejlepší odpovědi a měla delší EFS než více křehcí pacienti. Pokud jde o konkrétní typ léčby, kombinace IVO+HMA vykázala ve skupině méně křehkých pacientů lepší odpověď a EFS ve srovnání s VEN+HMA. Účinnost a snášenlivost IVO+HMA nicméně naznačují, že může být příznivější volbou než VEN+HMA jako léčba první linie u pacientů s nově diagnostikovanou AML *IDH1*^{MUT} nevhodných pro intenzivní chemoterapii bez ohledu na stupeň jejich křehkosti.

Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm s.r.o.