
Leucemia mieloide acuta

Update da EHA 2021

Caterina Alati

U.O. Ematologia
A.O. Bianchi Melacrino Morelli
Reggio Calabria

Felicetto Ferrara

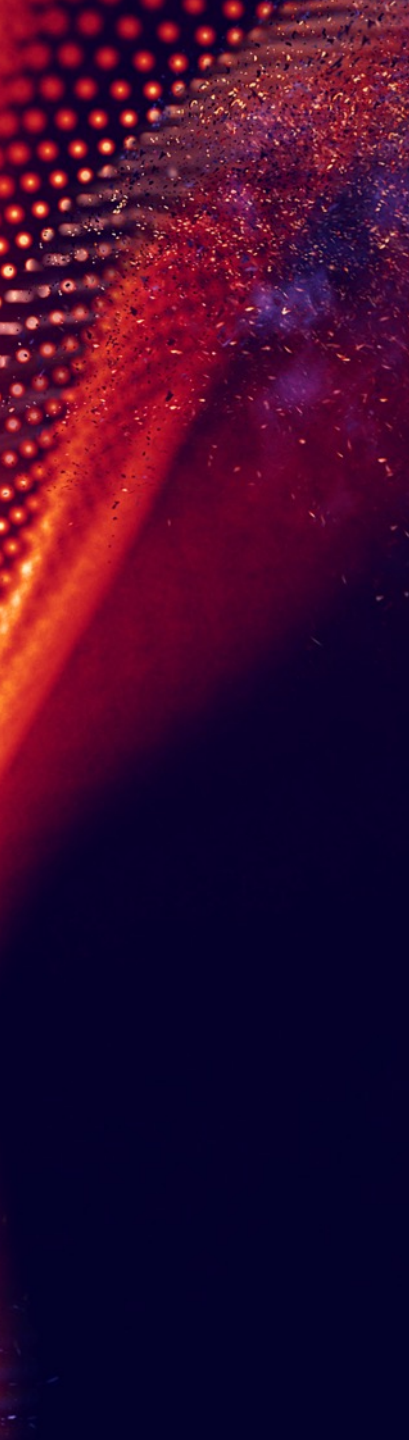
Divisione di Ematologia
A.O.R.N. Antonio Cardarelli
Napoli

Giuseppe Rossi

Struttura Complessa di Ematologia
e Dipartimento di Oncologia Clinica
A.O. Spedali Civili, Brescia

Adriano Venditti

U.O.S.D. "Malattie Mieloproliferative"
Fondazione Policlinico Tor Vergata
Roma



**ORAL
PRESENTATION**

Acute myeloid leukemia
Biology & Translation
Research

Acute myeloid leukemia
Clinical

10 Abstracts

10 Abstracts

**E-POSTERS
PRESENTATION**

Acute myeloid leukemia
Biology & Translation
Research

Acute myeloid leukemia
Clinical

55 Abstracts

68 Abstracts

**PUBLICATION
ONLY**

Acute myeloid leukemia
Biology & Translation
Research

Acute myeloid leukemia
Clinical

8 Abstracts

36 Abstracts



TERAPIA INTENSIVA

- Venetoclax + CHT
- CPX-351
- Gilteritinib + CHT
- RIC

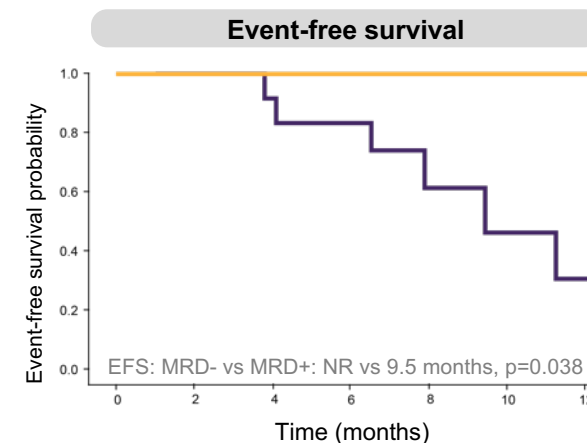
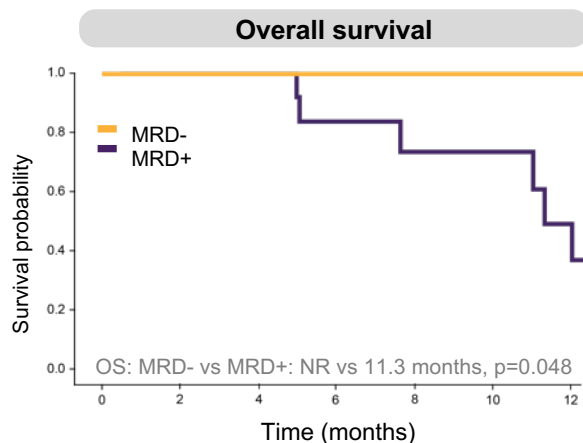
TERAPIA NON INTENSIVA

- Azacitadina orale
- Anti-*IDH1/IDH2*
- Anti-*FLT3*
- Venetoclax

PAZIENTI ELEGGIBILI A TERAPIA INTENSIVA

FLAVIDA chemotherapy induces MRD-negative remission in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia

- Studio retrospettivo, R/R AML
- 30 pazienti, >18 anni, trattati con FLAVIDA (FLAI+ venetoclax 100 mg (giorni 1–7) + posaconazolo)



ORR 73%, CR-CRi 60%, MRD- nel 47% dei pazienti rispondenti
17 pazienti con dato di MRD

- **Recupero dei neutrofili** (>500/mm³) 33 giorni (95% CI: 30–36)
- **Recupero delle piastrine** (>50.000/mm³) 35 giorni (95% CI: 31–39)
- **Neutropenia febbrile** 3/4: 71%
- **Batteriemia**: 32%

ORAL
PRESENTATION

Preliminary results of V-FAST, a phase 1b master trial to investigate CPX-351 combined with targeted agents in newly diagnosed AML

- Studio fase Ib, *open-label*, multicentrico
- CPX-351 + venetoclax (braccio A) o midostaurina (braccio B) o enasidenib (braccio C)
- Pazienti: 18–75 anni, AML non trattata, fit alla chemioterapia intensiva
- Fase di esplorazione di dose (disegno 3+3) e successiva fase di espansione

n (%)	Arm A	Arm B	Arm C
	CPX-351 + venetoclax (n=17)	CPX-351 + midostaurin (n=3)	CPX-351 + enasidenib (n=1)
Any TEAE	17 (100)	3 (100)	1 (100)
Thrombocytopenia	11 (65)	2 (67)	0
Febrile neutropenia	10 (59)	2 (67)	1 (100)
Nausea	9 (53)	2 (67)	1 (100)
Neutropenia	9 (53)	2 (67)	0
Constipation	9 (53)	1 (33)	0
Headache	7 (41)	3 (100)	0
Any grade ≥ 3 TEAE	15 (88)	3 (100)	1 (100)
Thrombocytopenia	11 (65)	2 (67)	0
Febrile neutropenia	10 (59)	2 (67)	1 (100)
Neutropenia	9 (53)	2 (67)	0
Early mortality			
Day 30	0	0	0
Day 60	2 (12)	0	0
CR	43% (6/14 pazienti)	100%	100%

E-POSTER
PRESENTATION

TEAE: treatment-emergent adverse event

Mod. da [Pullarkat V, et al. EHA 2021; Abstract EP442](#)

Prognostic impact of minimal residual disease assessment in elderly patients with secondary acute myeloid leukemia. A comparison between CPX-351 and intensified fludarabine-based regimens

- Studio retrospettivo, 136 pazienti, >60 anni, età mediana 67 (range 60–75), s-AML o t-AML
- CPX-351 (35 pazienti) vs FLAI ± GO (72 pazienti con GO, 29 pazienti senza GO)
- Obiettivo: valutazione della MRD, del valore prognostico della MRD e definire il timing migliore per la valutazione della MRD

	All	CPX-351	FLAI	p
CR	61%	80%	54,5%	<0,05
MRD- (CR, MFC)	49,4%	57%	45%	<0,05
MRD- (CR, WT1)	53%			

2-year OS: 74% MRD-, 36% MRD+

A phase 1 study of gilteritinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: Final results update

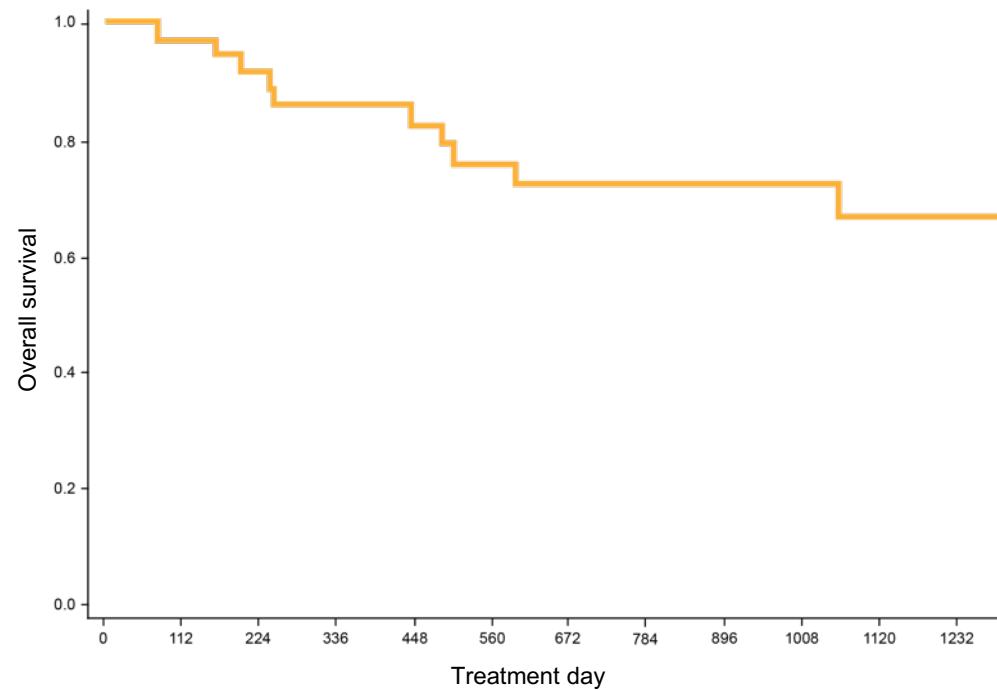
- Studio fase I, AML
 - Sicurezza e tollerabilità di gilteritinib (corte con dose escalation 40–200 mg e corte di espansione 120 mg) + 3+7 e consolidamento con HD-ARA-C e mantenimento con gilteritinib
-
- 80 pazienti, età mediana 59 anni (*range* 23–77)
 - 44 pazienti *FLT3*-mutati
 - Follow-up mediano 35,8 mesi
 - HSCT in 30,4% dei pazienti
 - Tossicità correlate alla dose (DLTs) nel 19% dei pazienti: neutropenia prolungata ed enterocolite neutropenica
 - AEs 29,1%, AEs che hanno portato alla sospensione di gilteritinib 22,8%
 - AEs non ematologici di grado ≥ 3 : incremento ALT (13,9%), polmonite (13,9%), sepsi (11,4%), batteriemia (11,4%)
 - Mortalità a 60 giorni pari a zero
 - **CRc 89,5% tra i pazienti in terapia con 120 mg di gilteritinib con mutazione di *FLT3* e clearance di *FLT3*-ITD dopo consolidamento nell'84,6% in CR**
-

E-POSTER
PRESENTATION

HD-ARA-C: high-dose of cytarabine; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; CRc: composite complete remission;
FLT3: FMS-like tyrosine kinase3; ITD: internal tandem duplications

Mod. da [Pratz KW, et al. EHA 2021; Abstract EP437](#)

A phase 1 study of gilteritinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: Final results update

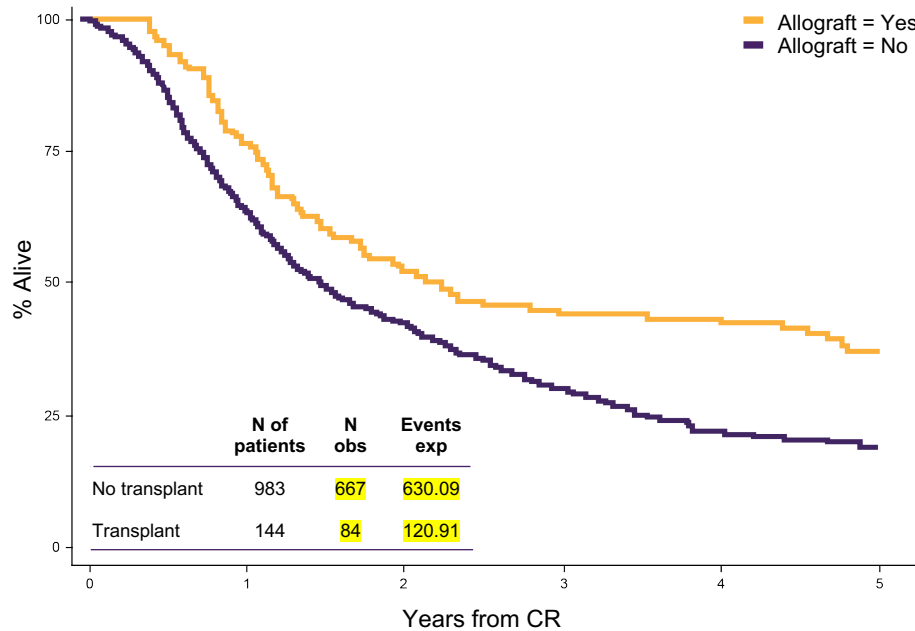


OS mediana non raggiunta

E-POSTER
PRESENTATION

Sequential NRCI AML trials show consistent benefit for RIC transplant in CR1 for older patients >60 years that is independent of MRD status after first induction

- **Trial AML16:** 983 pazienti → trapianto RIC in 144 (15%)
- OS a cinque anni in pazienti 60–70 anni: 37% allograft vs 19% chemioterapia (HR 0,65 (0,52–0,82), $p < 0.001$)



- **Trial AML18:** 648 pazienti → trapianto RIC in 201 (31%)
- OS a tre anni: 48% allograft vs 37,4% chemioterapia ($p=0.027$)

ORAL
PRESENTATION

Conclusioni

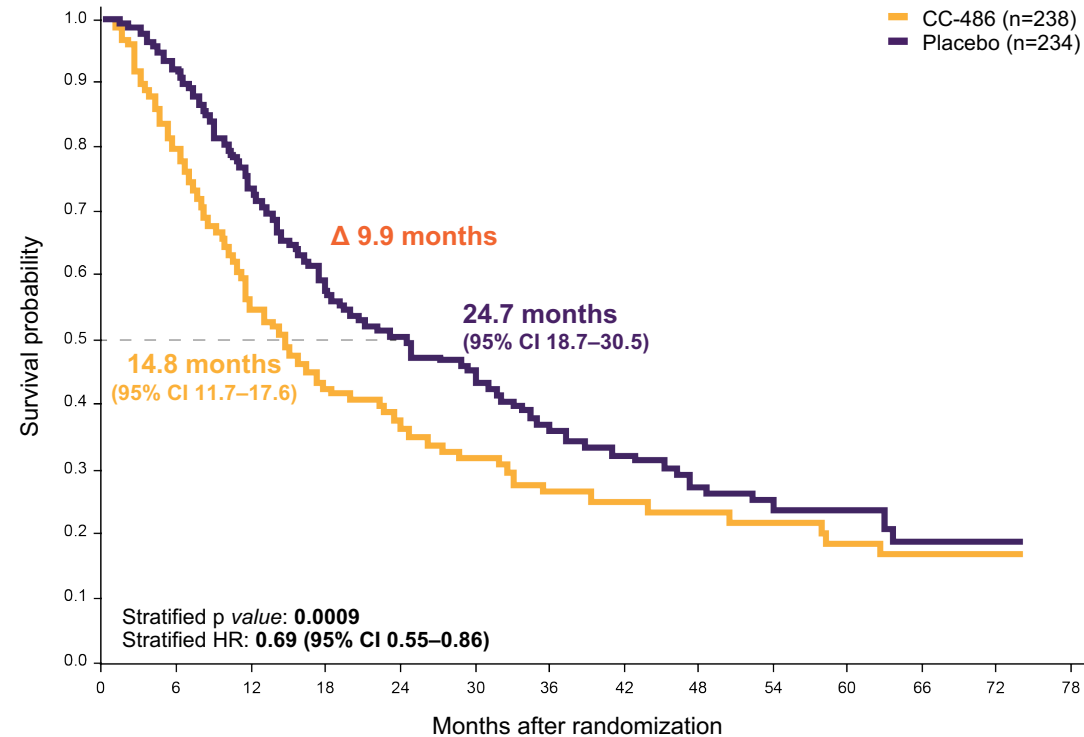
- Le terapie di combinazione (nuovi agenti + chemioterapia intensiva) sono ben tollerate e i risultati sembrano essere promettenti
- I pazienti anziani, se fit, possono giovare della chemioterapia intensiva e del trapianto RIC
- Impatto della MRD sulla sopravvivenza anche negli anziani

**PAZIENTI NON ELEGGIBILI
A TRAPIANTO ALLOGENICO**

Mantenimento con azacitadina orale

Survival outcomes from the QUAZAR AML-001 trial with oral azacitidine for patients with acute myeloid leukemia in remission by disease subtype, cytogenetic risk, and *NPM1* mutation status at diagnosis

- *Post-hoc* analisi del trial QUAZAR basata sul rischio citogenetico, sul tipo di AML (*de novo* o secondaria), sullo stato mutazionale di *NPM1* e di *FLT3* alla diagnosi
- Background: nel QUAZAR, OS mediana azacitadina orale vs placebo: 27,4 vs 14,8 mesi, $p < 0,001$



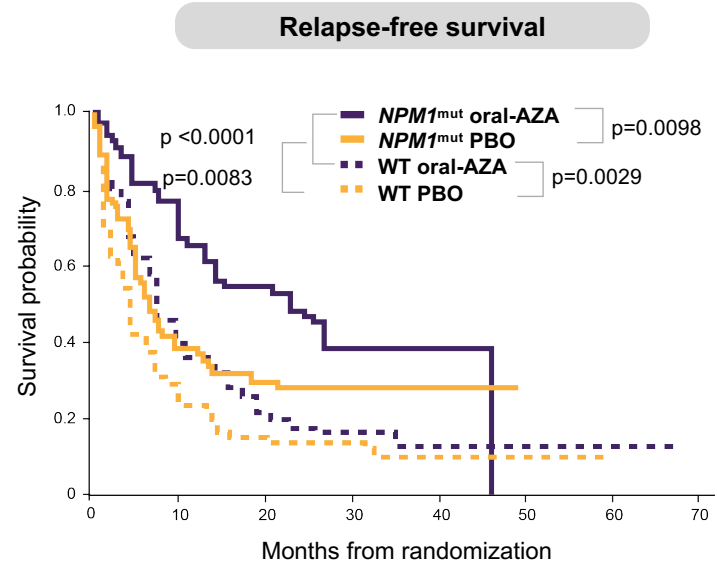
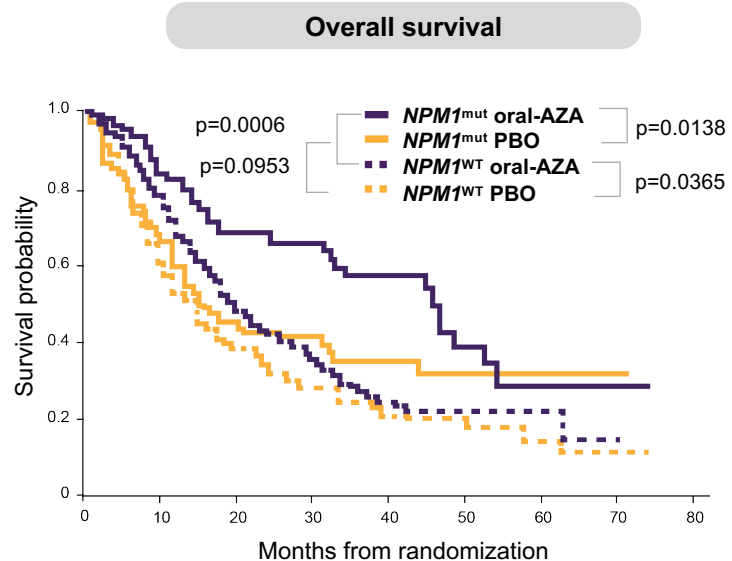
ORAL
PRESENTATION

Survival outcomes from the QUAZAR AML-001 trial with oral azacitidine for patients with acute myeloid leukemia in remission by disease subtype, cytogenetic risk, and *NPM1* mutation status at diagnosis

472 pazienti >55 anni	OS AZA mediana mesi	OS PBO mediana mesi	HR	p	RFS AZA mediana mesi	RFS PBO mediana mesi	HR	p
De novo AML (90,9%)	23,2	14,6	0,73	0,0068	10,2	4,9	0,66	0,0002
s-AML (9,1%)	28,2	15,7	0,58	0,11	4,7	2,4	0,47	0,0118
Rischio intermedio citogenetico (88%)	25,4	15,9	0,73	0,0093	11	5,8	0,66	0,0004
Rischio sfavorevole citogenetico (14%)	13,9	7,4	0,61	0,06	4,6	3,7	0,63	0,08
<i>NPM1</i>^{mut} (29%)	46,1	15,9	0,57	0,0138	23,2	6,9	0,55	0,0098
<i>NPM1</i> ^{wt}	19,6	14,6	0,77	0,0365	7,7	4,6	0,69	0,0029

ORAL
PRESENTATION

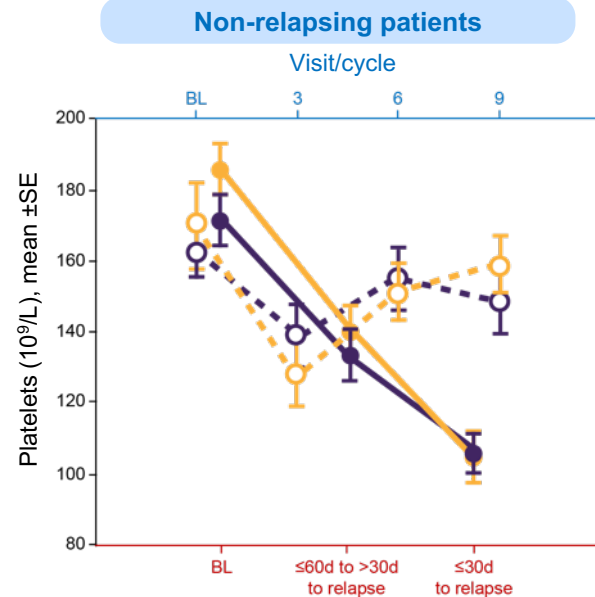
Survival outcomes from the QUAZAR AML-001 trial with oral azacitidine for patients with acute myeloid leukemia in remission by disease subtype, cytogenetic risk, and *NPM1* mutation status at diagnosis



- Vantaggio di sopravvivenza nei pazienti con AML *de novo* e rischio citogenetico intermedio
- Nei pazienti con mutazione di *NPM1*, vantaggio di sopravvivenza di 2,5 anni per azacitadina orale vs placebo
- MRD- nel 61,7% dei pazienti *NPM1*-mutati con MRD+ allo screening (34,8%) ($p=0,0178$)

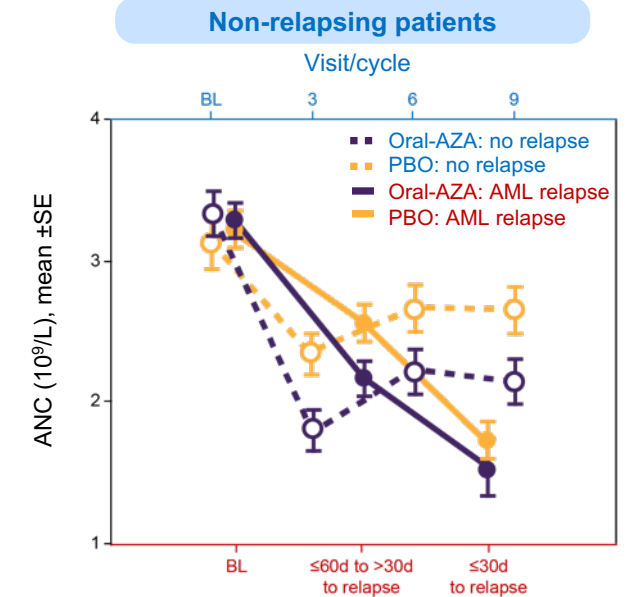
Hematologic adverse events and management strategies for patients with acute myeloid leukemia (AML) in first remission receiving oral azacitidine (oral-AZA) in the phase 3 QUAZAR AML-001 trial

Changes in platelet and neutrophil counts over time during treatment in non-relapsing patients



Relapsed patients

Visit/time prior to relapse



Relapsed patients

Visit/time prior to relapse

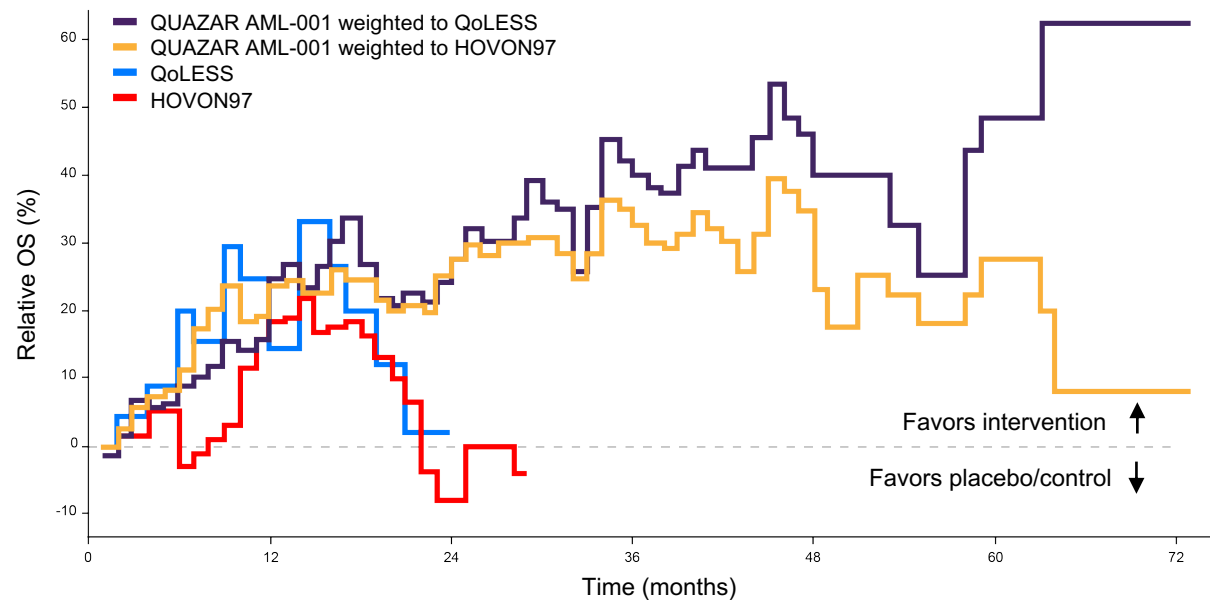
Changes in platelet and neutrophil counts over time during treatment in relapsing patients

- AEs ematologici, nelle fasi iniziali di terapia, di solito scompaiono dopo i primi tre cicli
- **Gestibili con temporanee sospensioni, raro uso di G-CSF e rare interruzioni del trattamento**

E-POSTER
PRESENTATION

Comparative efficacy of oral versus injectable azacitidine in patients with AML in first remission after intensive chemotherapy: An indirect treatment comparison (sub-analysis update)

Relative OS benefit over time (intervention vs placebo/control)



Vantaggio di sopravvivenza azacitadina orale vs azacitadina sottocute

Conclusioni



- Si conferma il ruolo della terapia di mantenimento nelle AML in pazienti non eleggibili a trapianto
- Azacitadina orale offre un vantaggio di sopravvivenza soprattutto in alcuni *settings* di pazienti (che ruolo ha oggi con la possibilità di fare GO in induzione? Da considerare il mantenimento solo in chi non riesce a effettuare il consolidamento?)
- Impatto del mantenimento su MRD: un nuovo concetto

**PAZIENTI NON ELEGGIBILI
A TERAPIA INTENSIVA**
con mutazione di *IDH1/IDH2*

Effect of olutasidenib (FT-2102) on complete remissions in patients with relapsed/refractory mutant *IDH1* acute myeloid leukemia. Results from a planned interim analysis of a phase 2 clinical trial

- Analisi *ad interim* di un trial di fase II su olutasidenib (150 mg 2 volte/die), un inibitore di *IDH1* mutato, in R/R AML con mutazione di *IDH1*
 - 153 pazienti: 43 in trattamento, 110 (72%) hanno interrotto per progressione (31%), morte (10%), AEs (14%), trapianto (8%)
 - DOT 5,5 mesi (4,4–8,7)
-
- **ORR 46%, durata dell'ORR 11,7 mesi**
 - **CR-CR_h 33%, durata mediana di CR+CR_h non raggiunta**
 - **Indipendenza trasfusionale di piastrine nel 100% dei pazienti rispondenti e di emazie nell'83% dei pazienti rispondenti, nei pazienti non rispondenti del 56 e del 50% rispettivamente**
-
- **OS mediana 10,5 mesi**
 - **OS mediana dei pazienti in CR-CR_h non raggiunta**
-
- AEs in >25% dei pazienti: nausea (38%), stipsi (25%), leucocitosi (25%)
 - AEs in >10% dei pazienti: neutropenia febbrile 20%, anemia 19%, piastrinopenia 16%
 - Sindrome da differenziazione 14%

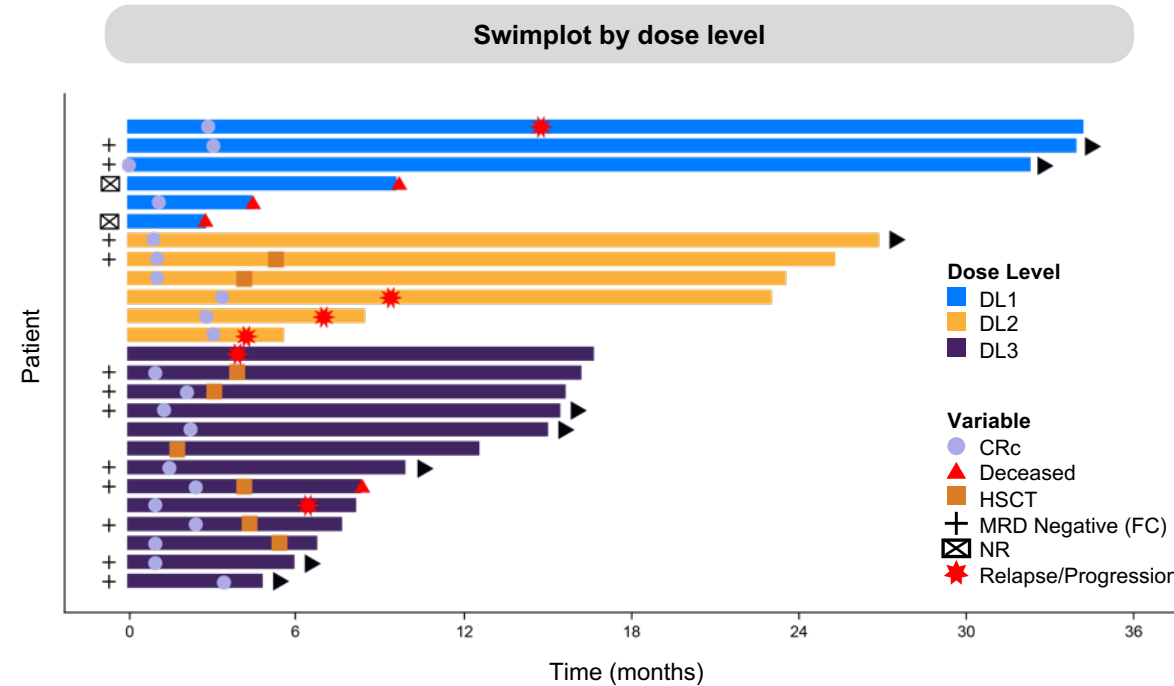
A phase IB/II study of ivosidenib with venetoclax +/- azacitidine in *IDH1*-mutated myeloid malignancies

- Criteri di inclusione: 18 anni, MDS, AML *de novo*, s-AML, R/R AML
- Criteri di esclusione: precedente trattamento con ivosidenib o venetoclax
- Tre livelli di dose: DL1 (IVO + VEN 400), DL2 (IVO + VEN 800), DL3 (IVO + VEN 400 + AZA)
- Obiettivi primari: sicurezza e tollerabilità, risposta globale
- 21 pazienti (84%) con AML, 4 con MDS
- Età mediana 67 anni (44–84)
- *IDH1 allelic burden* mediano all'arruolamento 22,7% (range 5,1– 47,8%)

	N=25	DL1 IVO + VEN 400 n=6	DL2 IVO + VEN 800 n=6	DL3 IVO + VEN 400 + AZA n=13
Follow-up mediano in mesi	16,1	34	24	13
ORR	92% (84% CRc)	67%	100%	100%
OS a un anno	68%	50%	67%	78%

ORAL
PRESENTATION

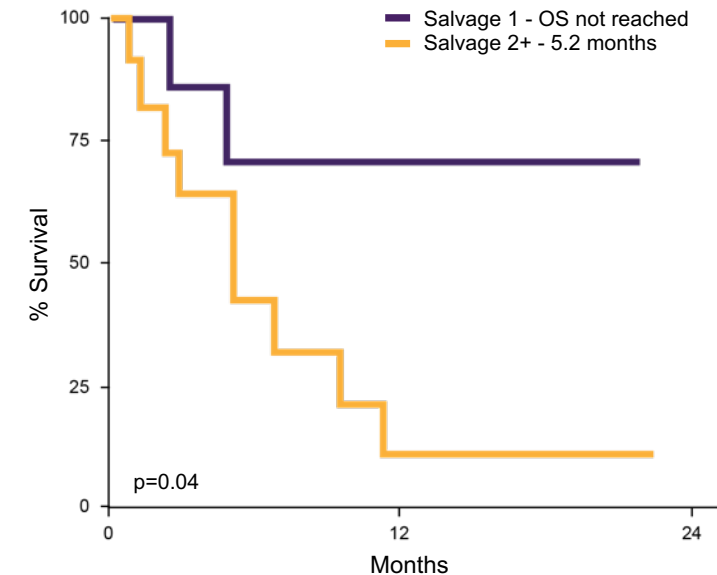
A phase IB/II study of ivosidenib with venetoclax +/- azacitidine in *IDH1*-mutated myeloid malignancies



- **MRD negativa:** 12/25 pazienti
- **4 decessi:** 2 resistenti, 1 rispondente e non recidivato, 1 sottoposto a BMT
- **5 recidive**

Efficacy and safety of enasidenib and azacitidine combination in patients with *IDH2* mutated acute myeloid leukemia and not eligible for intensive chemotherapy

	ND N=7	R/R N=19
ORR, n (%)	7 (100)	11 (58)
Complete remission (CR)	5 (72)	5 (26)
MRD neg CR	5 (100)	2/5 (40)
Complete remission with incomplete hematological recovery	2 (28)	6 (32)
Not evaluable	0	1 (5)
No response	0	7 (37)
Median number of cycles given (range)	3 (1-8)	4 (1-17)
Median time to best response, months (range)	1.6 (1.0-4.2)	1.8 (0.8-5.4)



- 7 pazienti con R/R AML hanno ricevuto venetoclax + enasidenib + azacitadina
- RC 6/7 (86%), MRD- 2/7
- OS a 6 mesi 70%, OS a 1 anno non raggiunta

**PAZIENTI NON ELEGGIBILI
A TERAPIA INTENSIVA**

con mutazione di *FLT3*

Efficacy and safety of venetoclax in combination with gilteritinib for relapsed/refractory *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia: Updated analyses of a phase 1B study

- Trial di fase I in pazienti *FLT3*-mutati R/R AML
 - Venetoclax 400 mg + gilteritinib (80–120 mg) die, cicli 28 giorni
 - Endpoint primario: mCRc
 - Endpoint secondario: durata della risposta (DoR)
 - Endpoint esploratori: OS e cambiamenti nell'*allelic burden* di *FLT3*
 - Sicurezza e AE
-
- 43 pazienti, età mediana 63 anni (2–85)
 - N mediano precedenti terapie 2 (1–5),
 - 28 pazienti (65%) avevano ricevuto almeno un inibitore di *FLT3*
 - 14 pazienti (33%) erano trapiantati
-
- AEs grado 3/4 in 42 pazienti (98%). Citopenia grado ≥ 3 in 34 pazienti (79%). Interruzione temporanea del trattamento in 24 pazienti (56%)
 - Mortalità a 30 giorni pari a 0, a 60 giorni 12%
-

Efficacy and safety of venetoclax in combination with gilteritinib for relapsed/refractory *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia: Updated analyses of a phase 1B study

- mCRc 86%, tempo mediano alla risposta 1 mese (0,7–4,6)
- *FLT3* clearance ($<10^{-2}$) in 69% dei pazienti in CR con dato in PCR all'esordio (18/28)

Summary of median DoR and OS in patients with *FLT3* mutations

	All <i>FLT3</i> ^{mut+} pts N=42	All ITD pts N=37	Prior TKI use	
			Yes	No
Median OS, months (95% CI)	N=42 10.5 (9.6–NE)	N=36 10.5 (8.0–NE)	N=28 10.5 (7.4–NE)	N=14 10.6 (6.6–NE)
Median DoR, months (95% CI)	N=36 5.6 (4.0–6.6)	N=32 5.6 (3.4–8.3)		

Quizartinib with decitabine and venetoclax (TRIPLET) is highly active in patients with *FLT3*-ITD mutated acute myeloid leukemia

Patient characteristics	DAC + quizartinib + venetoclax (N=21)	
	N (%), median (range)	
	Relapse/refractory (n=17)	Frontline (n=4)
Age-years	51 (23–86)	72 (65–85)
Gender-male	5 (30)	1 (25)
Diagnosis, AML		
De novo	15 (88)	1 (25)
Secondary	1 (6)	2 (50)
Therapy related	1 (6)	1 (25)
Prior therapies, median	3 (1–5)	n/a
Intensive Rx, yes	15 (88)	n/a
FLT3 inhibitor, yes	14 (82)	n/a
Venetoclax, yes	8 (47)	n/a
ASCT, yes	7 (41)	n/a
Karyotype		
Diploid	8 (47)	1 (25)
Adverse	2 (12)	2 (50)
Other	7 (41)	1 (25)
FLT3 mutations		
ITD	13 (100)	4 (100)
ITD allelic frequency	0.28 (0.04–0.76)	0.32 (0.21–0.41)
TKD	0 (100)	
Other mutations		
<i>DNMT3A</i>	8 (47)	1 (25)
<i>NPM1</i>	7 (41)	3 (75)
<i>WT1</i>	7 (41)	0 (0)
<i>TET2</i>	6 (35)	0 (0)
<i>RAS/MAPK</i>	3 (18)	0 (0)
<i>RUNX1</i>	3 (18)	0 (0)
<i>IDH2</i>	2 (12)	2 (50)
Quizartinib dose levels		
30 mg/day	16 (93)	3 (25)
40 mg/day	1 (7)	1 (25)

	R/R (13 pazienti valutabili)	Frontline (4 pazienti)
CRc	9 (69%)	4 (100%)
MRD- <i>FLT3</i> PCR	4/9	4 (100%)
OS mediana (follow-up mediano 7,2 mesi)	7,1 mesi	NR

E-POSTER
PRESENTATION

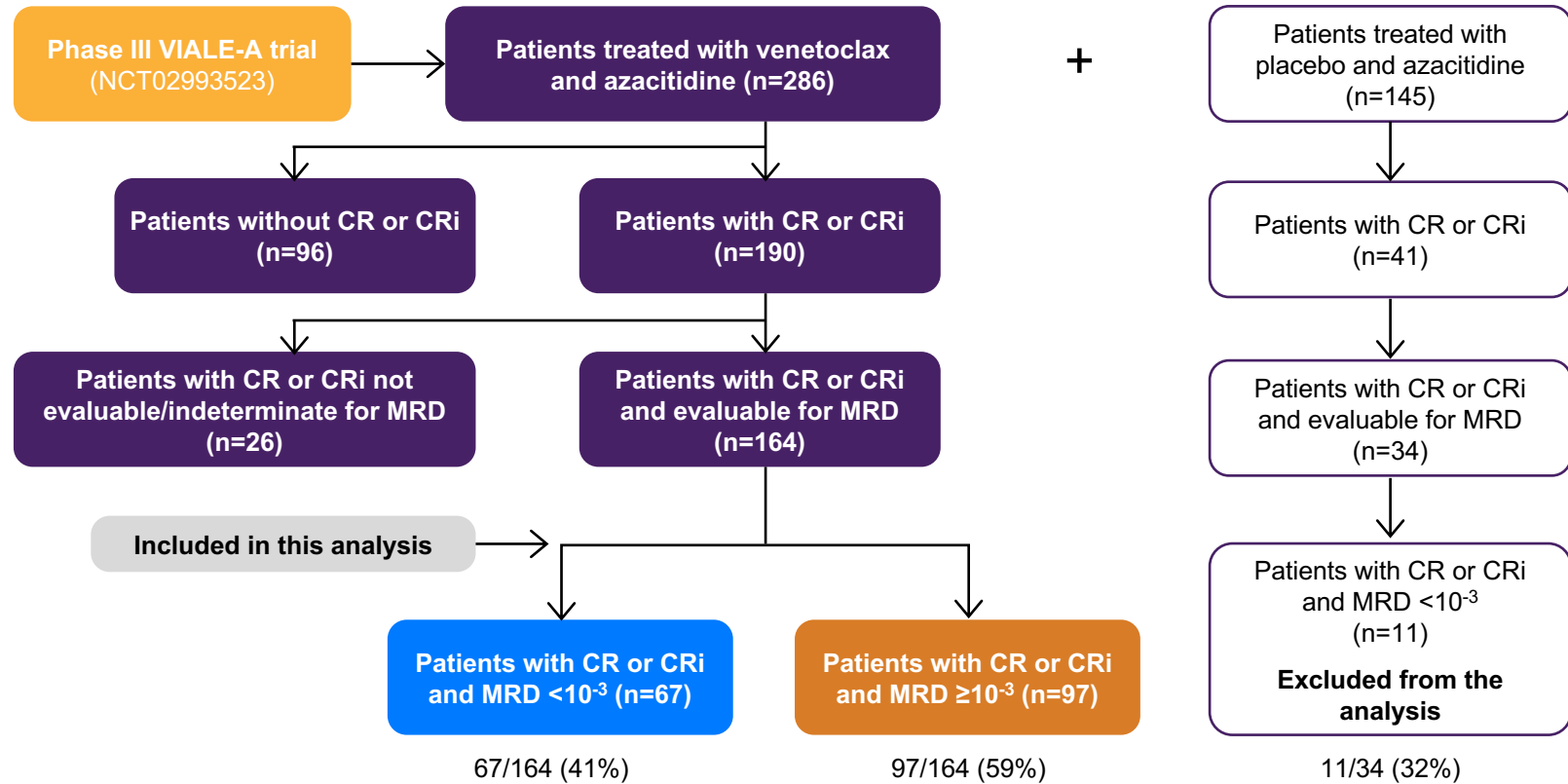
Rx: therapy

Mod. da [Yilmaz M, et al. EHA 2021; Abstract EP430](#)

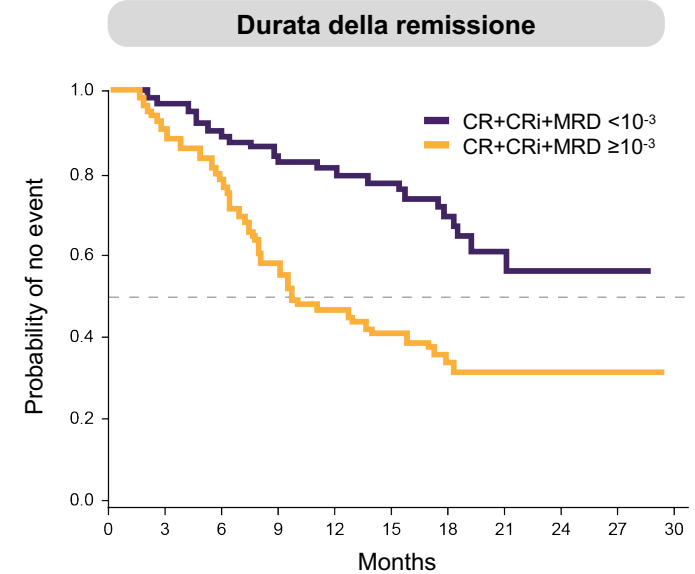
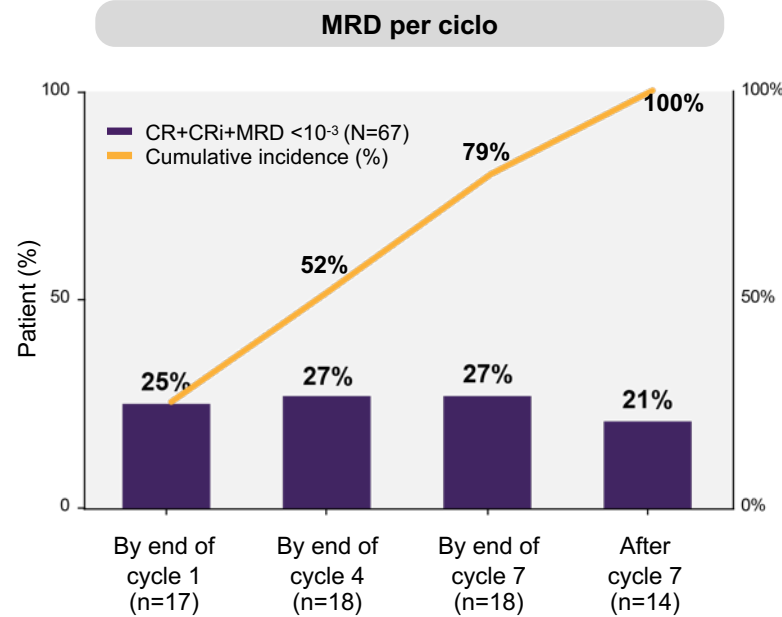
**PAZIENTI NON ELEGGIBILI
A TERAPIA INTENSIVA**

Venetoclax

Measurable residual disease response in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and azacitidine



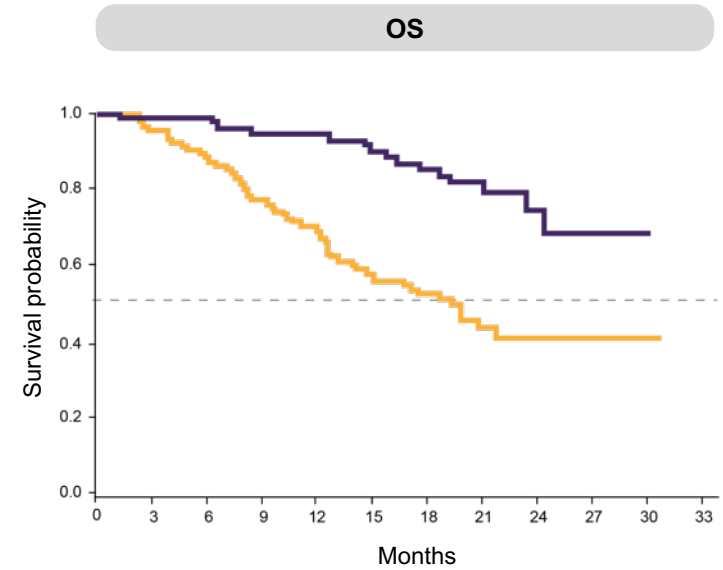
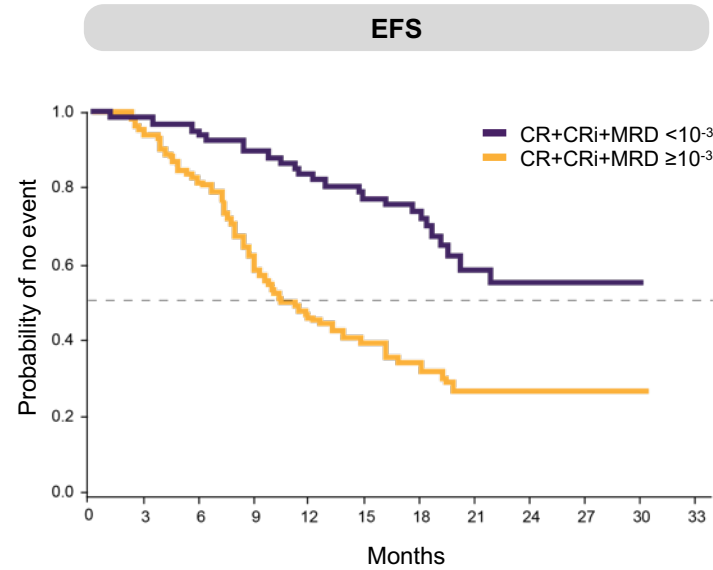
Measurable residual disease response in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and azacitidine



Duration of remission	N of events	12-month, % (95% CI)	18-month, % (95% CI)	Median DoR months (95% CI)
CR+CRi+MRD <math><10^{-3}</math>	22	81.2 (69.3–88.9)	69.6 (55.9–79.8)	NR (19.3–NR)
CR+CRi+MRD $\geq 10^{-3}$	54	46.6 (35.6–56.8)	33.5 (22.9–44.5)	9.7 (8.0–15.8)

ORAL
PRESENTATION

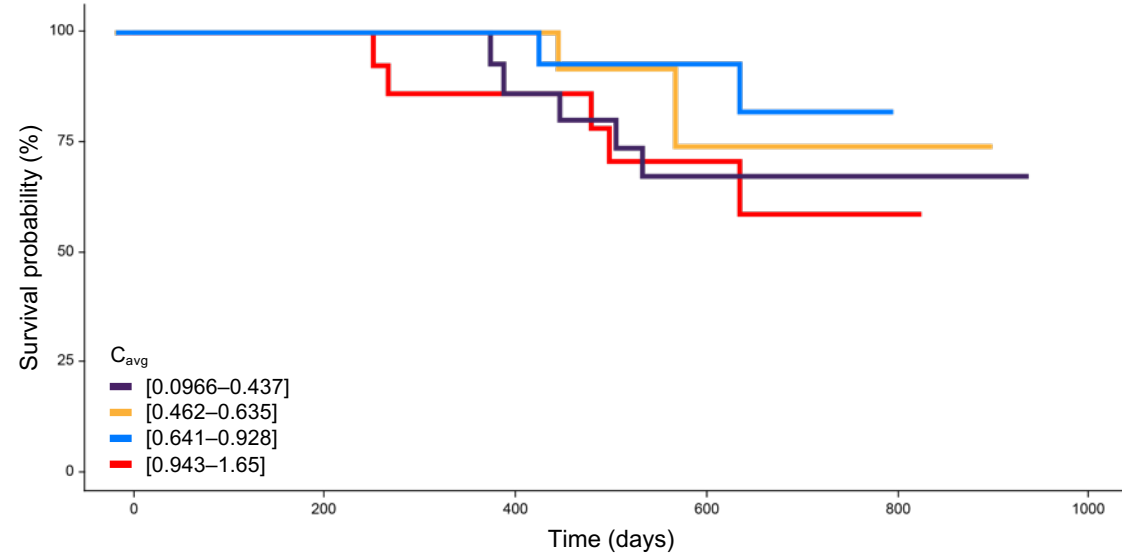
Measurable residual disease response in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and azacitidine



ORAL
PRESENTATION

Relationship between venetoclax exposure and post-remission cytopenias in subjects with treatment-naïve acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-A study

185 pazienti venetoclax + azacitadina in CR o CRh

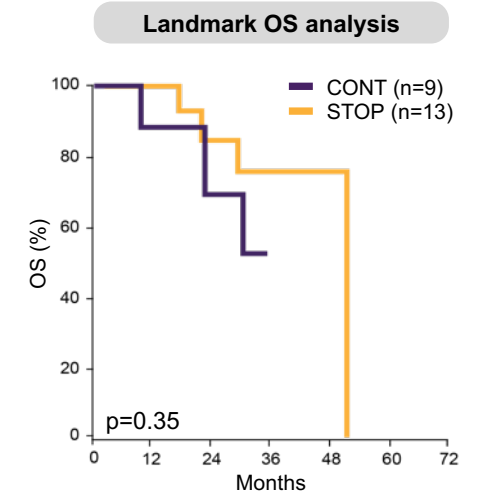
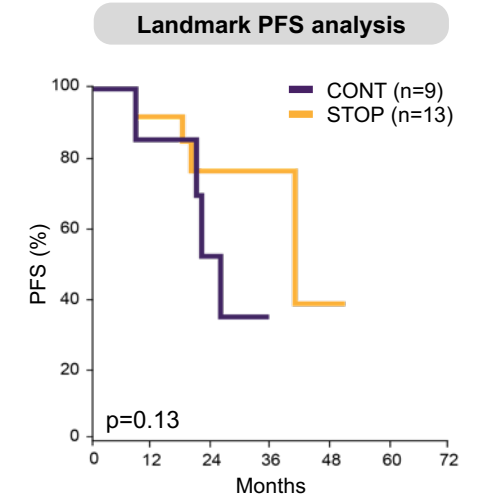
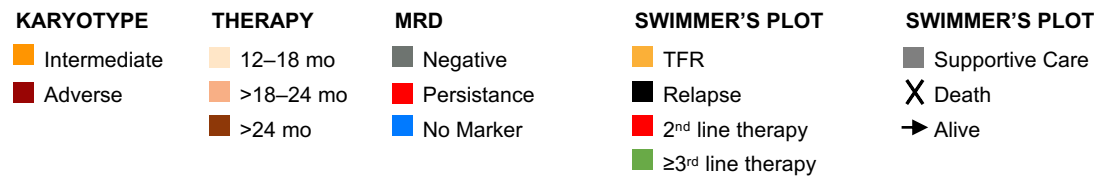


VEN + AZA subjects with post-remission cytopenias
Switched to 21-day dosing after 1st cytopenia

Una minore esposizione a venetoclax secondaria a riduzioni di dose per gestire la citopenia in pazienti che hanno ottenuto la CR-CR_h non sembra incidere sulla OS

Treatment free remission (TFR) after ceasing venetoclax-based therapy in patients with acute myeloid leukemia

- Motivi stop venetoclax: scelta del paziente 46%, decisione medica 54%
- Durata mediana della remissione libera da trattamento (TFR): 45,8 mesi (range 3,8–54,5 mesi)
- TFR più duratura in pazienti con mutazione di *NPM1* o *IDH* e con MRD-



E-POSTER
PRESENTATION



Conclusioni

- La terapia di combinazione a tre farmaci è efficace e ben tollerata
- La MRD negatività sembra avere un significato anche nella popolazione non eleggibile a chemioterapia intensiva: dovrebbe diventare un obiettivo terapeutico in questi pazienti?
- La monoterapia è da riservare ai pazienti veramente unfit con l'obiettivo di ottenere un miglioramento della qualità di vita e l'indipendenza trasfusionale?
- Sembra esserci ancora spazio per gli inibitori di IDH