

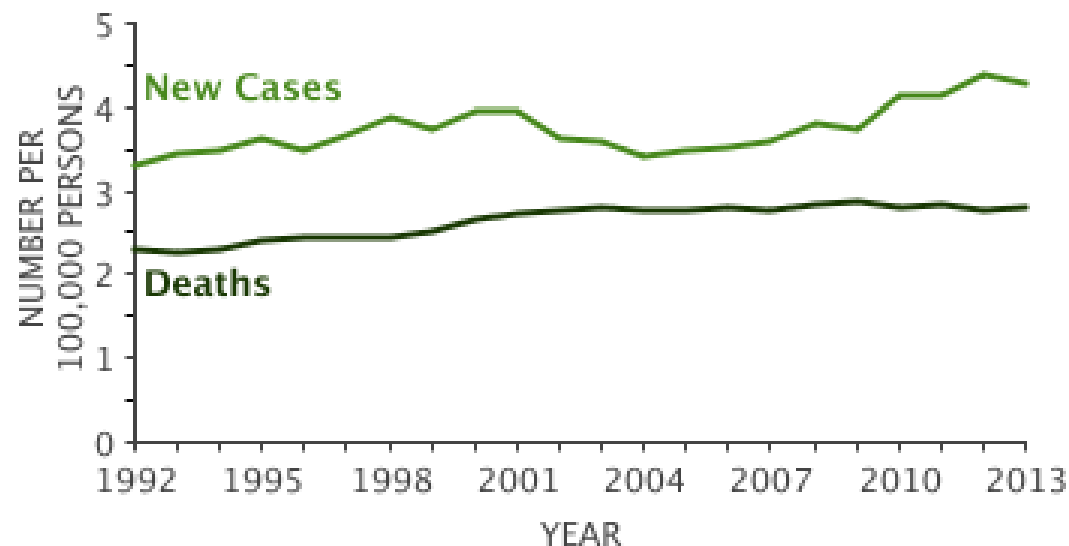
# AML 7+3'ÜN ÖTESİ

Dr. Ömür Gökmen Sevindik

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Ulusal Aferez Kongresi, 2016, İstanbul

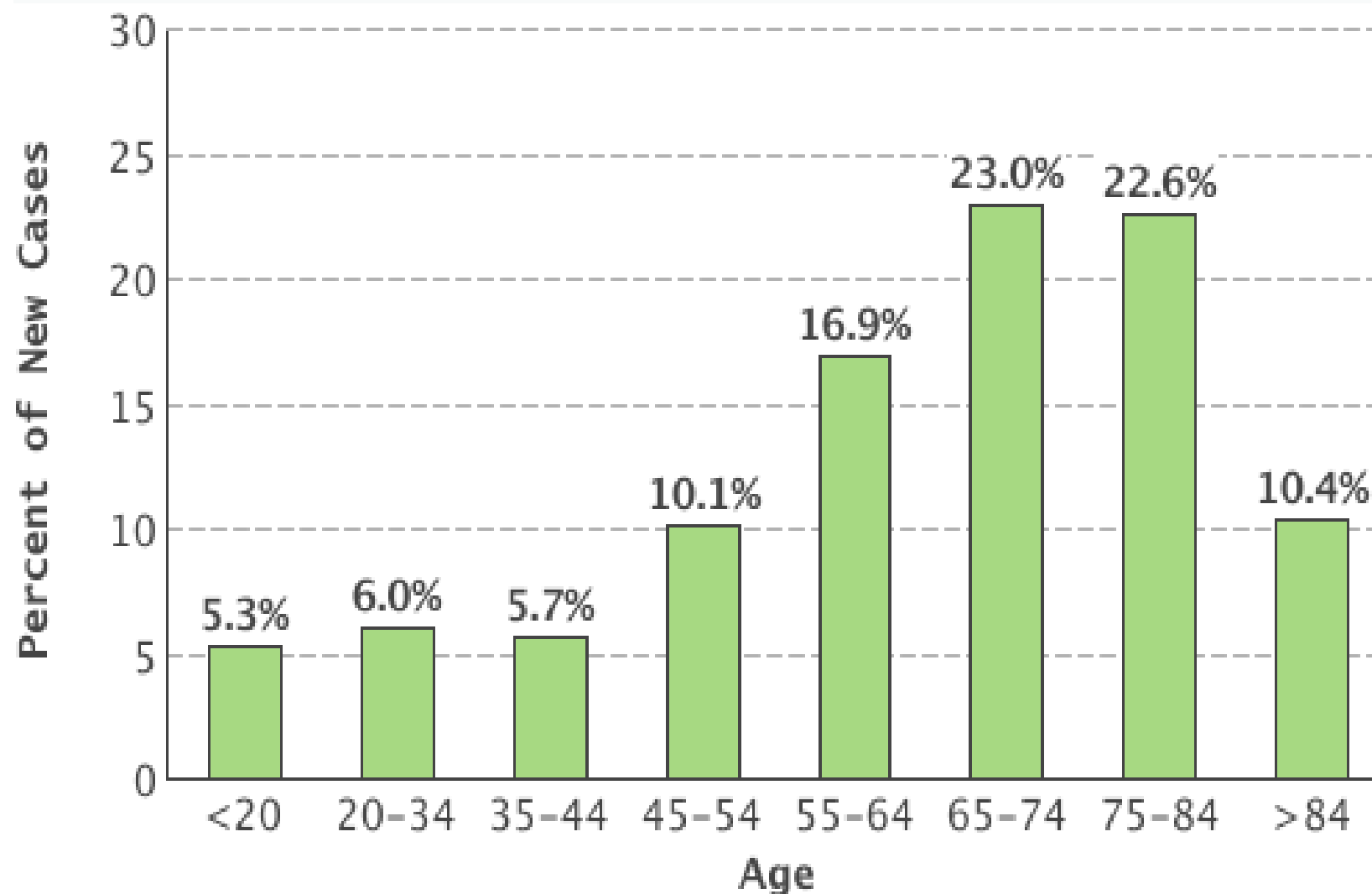
Estimated New Cases in 2016	19,950
% of All New Cancer Cases	1.2%
Estimated Deaths in 2016	10,430
% of All Cancer Deaths	1.8%



Percent Surviving 5 Years
<b>26.6%</b>
2006-2012

**Number of New Cases and Deaths per 100,000:** The number of new cases of acute myeloid leukemia was 4.1 per 100,000 men and women per year. The number of deaths was 2.8 per 100,000 men and women per year. These rates are age-adjusted and based on 2009-2013 cases and deaths.

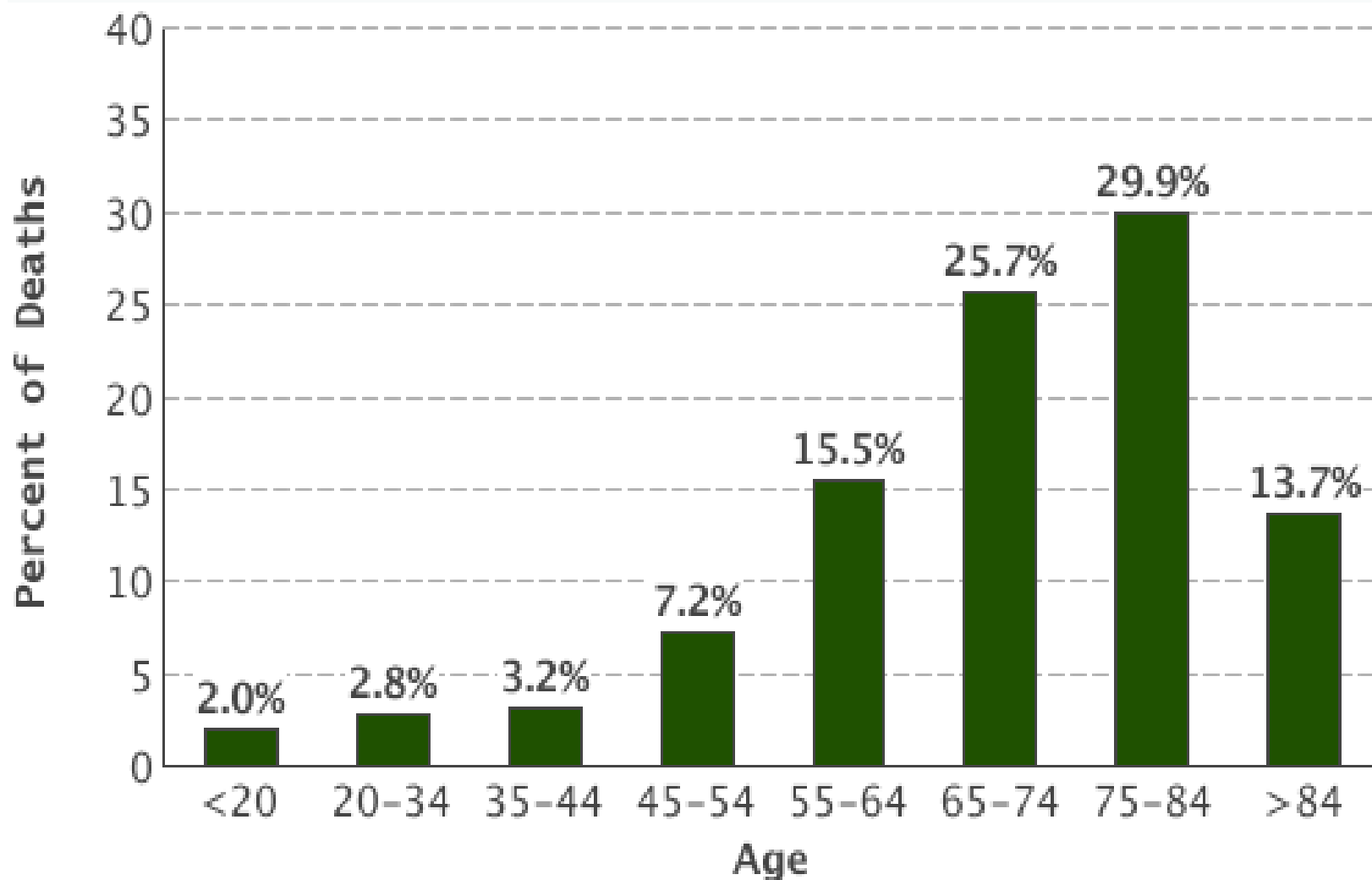
**Lifetime Risk of Developing Cancer:** Approximately 0.5 percent of men and women will be diagnosed with acute myeloid leukemia at some point during their lifetime, based on 2011-2013 data.



Acute myeloid leukemia is most frequently diagnosed among people aged 65-74.

**Median Age  
At Diagnosis**

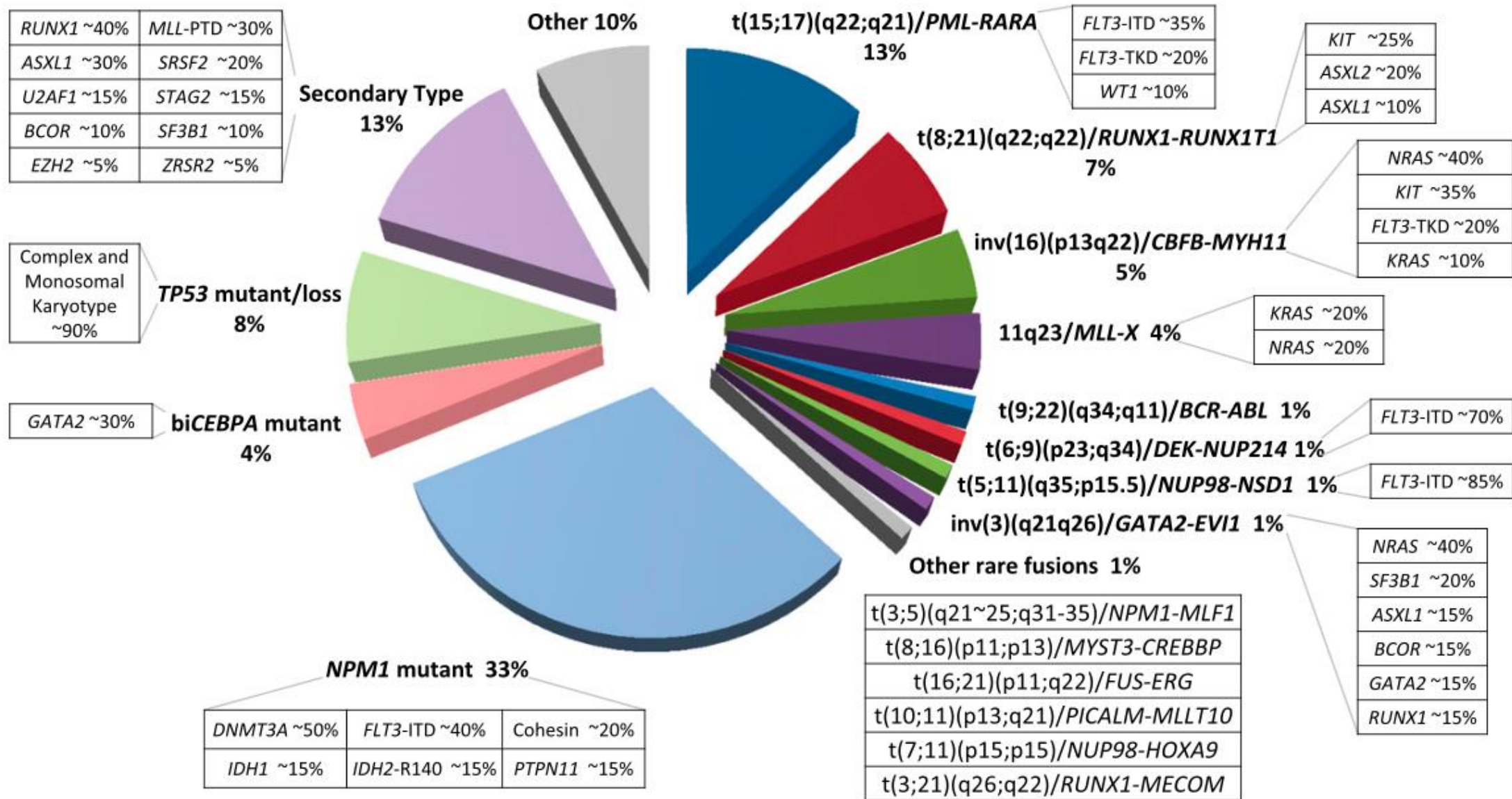
**67**



The percent of acute myeloid leukemia deaths is highest among people aged 75-84.

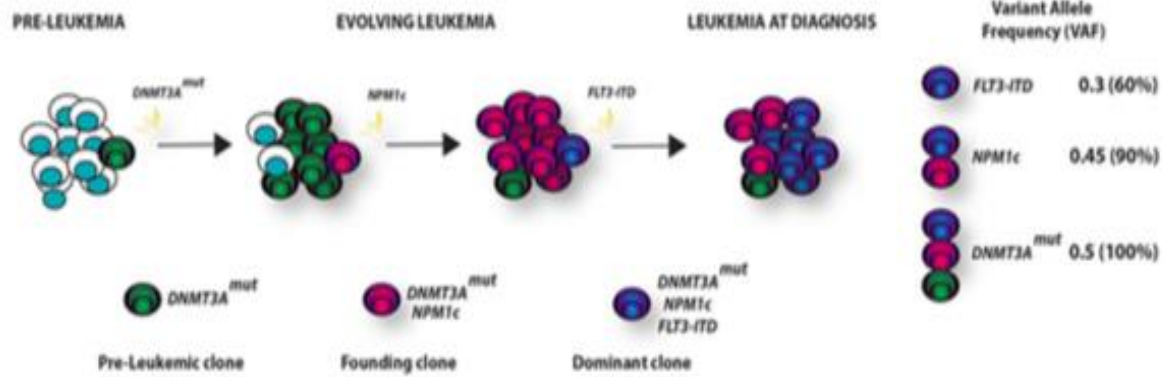
**Median Age  
At Death**

**72**

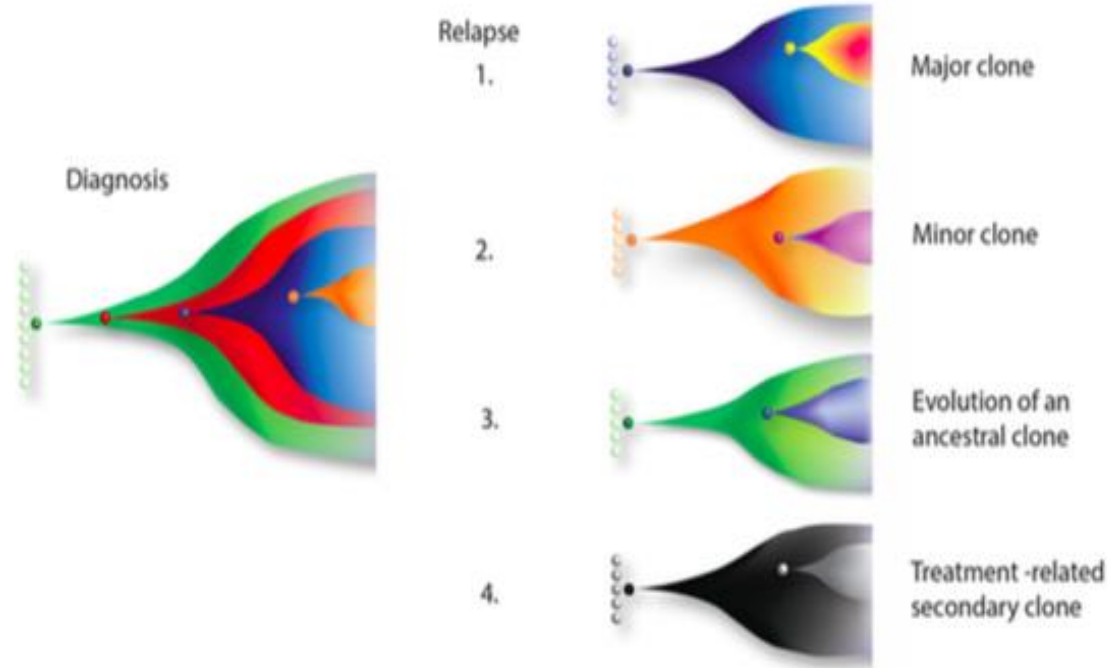


Category/mutant gene	%	Associated mutations/ chromosomal abnormalities	Prognostic implications
<b>DNA methylation</b>			
<i>DNMT3A</i>	20	<i>NPM1</i> , <i>FLT3</i> -ITD, NK	Adverse
<b>DNA demethylation</b>			
<i>TET2</i>	8	<i>ASXL1</i> , NK	Poorer in IR-AML
<i>IDH1</i>	7	<i>NPM1</i> , NK	Poorer in <i>FLT3</i> -ITD-neg AML
<i>IDH2</i> -R140	7	<i>NPM1</i> , NK	Favorable
<i>IDH2</i> -R172	2	NK	Adverse
<i>WT1</i>	9	<i>FLT3</i> -ITD	Poorer in NK-AML
<b>Activated signaling</b>			
<i>FLT3</i> -ITD	27	<i>NPM1</i> , <i>DNMT3A</i> , NK, t(15;17)/ <i>PML-RARA</i> , t(6;9)/ <i>DEK-NUP214</i> , t(5;11)/ <i>NUP98-NSD1</i>	Poorer in IR-AML
<i>FLT3</i> -TKD	7	inv(16)/ <i>CBFB-MYH11</i> , t(15;17)/ <i>PML-RARA</i>	Variable according to study
<i>NRAS</i>	11	inv(16)/ <i>CBFB-MYH11</i> , t(3;5)/ <i>NPM1-MLF1</i> , 11q23/ <i>MLL-X</i>	NS
<i>KRAS</i>	5	inv(16)/ <i>CBFB-MYH11</i> , 11q23/ <i>MLL-X</i>	NS
<i>PTPN11</i>	5	<i>NPM1</i>	ND
<i>NF1</i> *	4	MK, -17/17q	ND
<i>KIT</i>	4	t(8;21)/ <i>RUNX1/RUNX1T1</i> , inv(16)/ <i>CBFB-MYH11</i>	Poorer outcome in CBF AML
<i>CBL</i>	1		TBC
<b>Myeloid transcription factors</b>			
<i>RUNX1</i>	5	<i>MLL</i> -PTD, <i>ASXL1</i> , <i>IDH2</i> , NK, +13	Adverse
bi <i>CEBPA</i>	4	<i>GATA2</i> , NK	Favorable
<b>Tumor suppressor/ multifactorial</b>			
<i>TP53</i> *	8	Complex, MK, -5/-5q, -7/-7q, -17/17p	Adverse
<i>NPM1</i>	33	<i>DNMT3A</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> -R140, <i>FLT3</i> -ITD, <i>PTPN11</i> , cohesin, NK	Favorable in absence of <i>FLT3</i> -ITD and mutant <i>DNMT3A</i>
<b>Chromatin regulation</b>			
<i>ASXL1</i>	5	<i>RUNX1</i> , <i>IDH2</i> -R140, t(8;21)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i> , +8	Poorer in IR-AML
<i>MLL</i> -PTD	5	+11, NK, <i>RUNX1</i> , <i>FLT3</i>	Adverse
<i>PHF6</i>	3	<i>RUNX1</i>	TBC
<i>ASXL2</i>	2	t(8;21)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	ND
<i>BCOR</i>	1	NK, <i>DNMT3A</i>	TBC
<i>EZH2</i>	1		ND
<b>Spliceosome</b>			
<i>SRSF2</i>	2	+13, <i>ASXL1</i> , <i>RUNX1</i> , <i>IDH1/2</i>	ND
<i>SF3B1</i>	3	<i>RUNX1</i> , inv(3)/ <i>GATA2-EVI1</i>	
<i>U2AF1</i>	2		
<i>ZRSR2</i>	<1		
<b>Cohesin</b>			
<i>RAD21</i>	6-9	<i>NPM1</i>	NS
<i>SMC1A</i>			
<i>SMC3</i>			
<i>STAG1</i>			
<i>STAG2</i>			

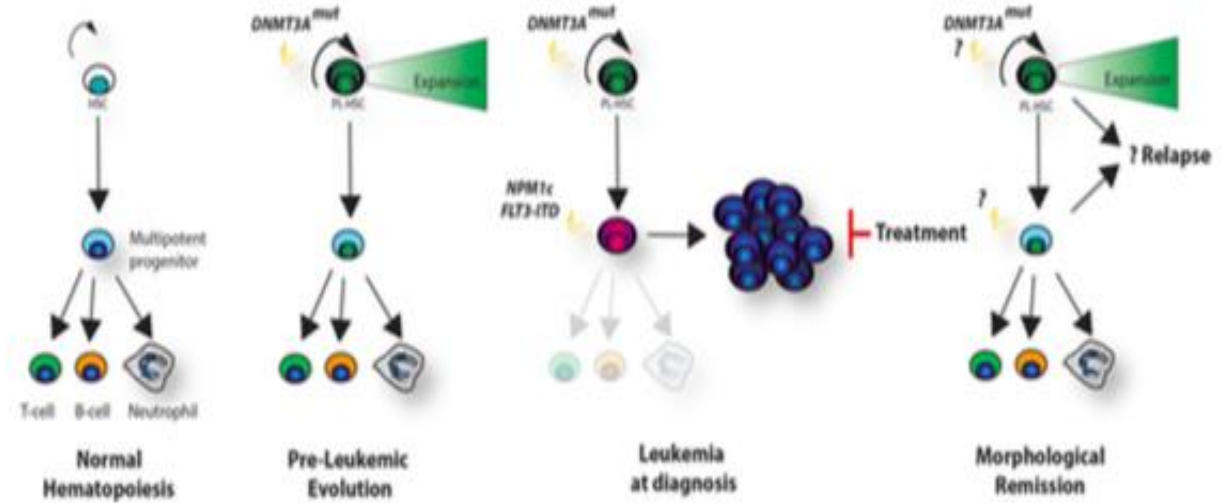
# A Clonal evolution and clonal heterogeneity of AML



# B Heterogeneous clonal pattern of relapse in AML



# C Existence of Pre-leukemic clones that precede overt AML and may persist through treatment



Hastalığı değil, klon(lar)u mu hedeflemeliyiz?



Risk group	Cytogenetic/molecular genetic abnormality
Favorable	t(15;17)(q22;q21)/ <i>PML-RARA</i> t(8;21)(q22;q22)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22)/ <i>CBFB-MYH11</i> <i>NPM1</i> mutation (in absence of <i>FLT3</i> -ITD or <i>DNMT3A</i> mutation) Biallelic <i>CEBPA</i> mutation
Intermediate	Cytogenetic/molecular genetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	In the absence of favorable risk cytogenetic/molecular genetic abnormalities: abn(3q) [excluding t(3;5)(q21~25;q31~35)/ <i>NPM1-MLF1</i> ], inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)/ <i>GATA2/EVI1</i> add(5q)/del(5q), -5 t(5;11)(q35;p15.5)/ <i>NUP98-NSD1</i> t(6;9)(p23;q34)/ <i>DEK-NUP214</i> add(7q)/del(7q), -7 t(11q23) [excluding t(9;11)(p21~22;q23) and t(11;19)(q23;p13)] t(9;22)(q34;q11)/ <i>BCR-ABL</i> -17/abn(17p)/ <i>TP53</i> mutation Complex karyotype (≥4 unrelated abnormalities) <i>ASXL1</i> mutation <i>DNMT3A</i> mutation <i>FLT3</i> -ITD <i>MLL</i> -PTD <i>RUNX1</i> mutation

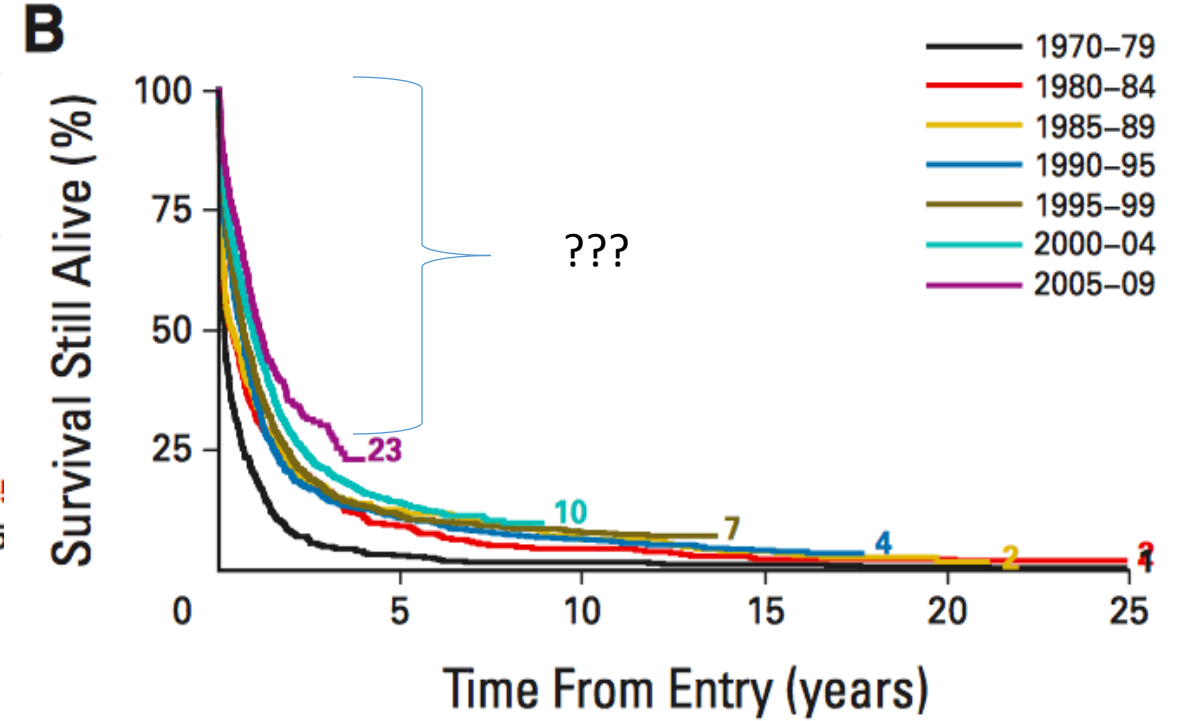
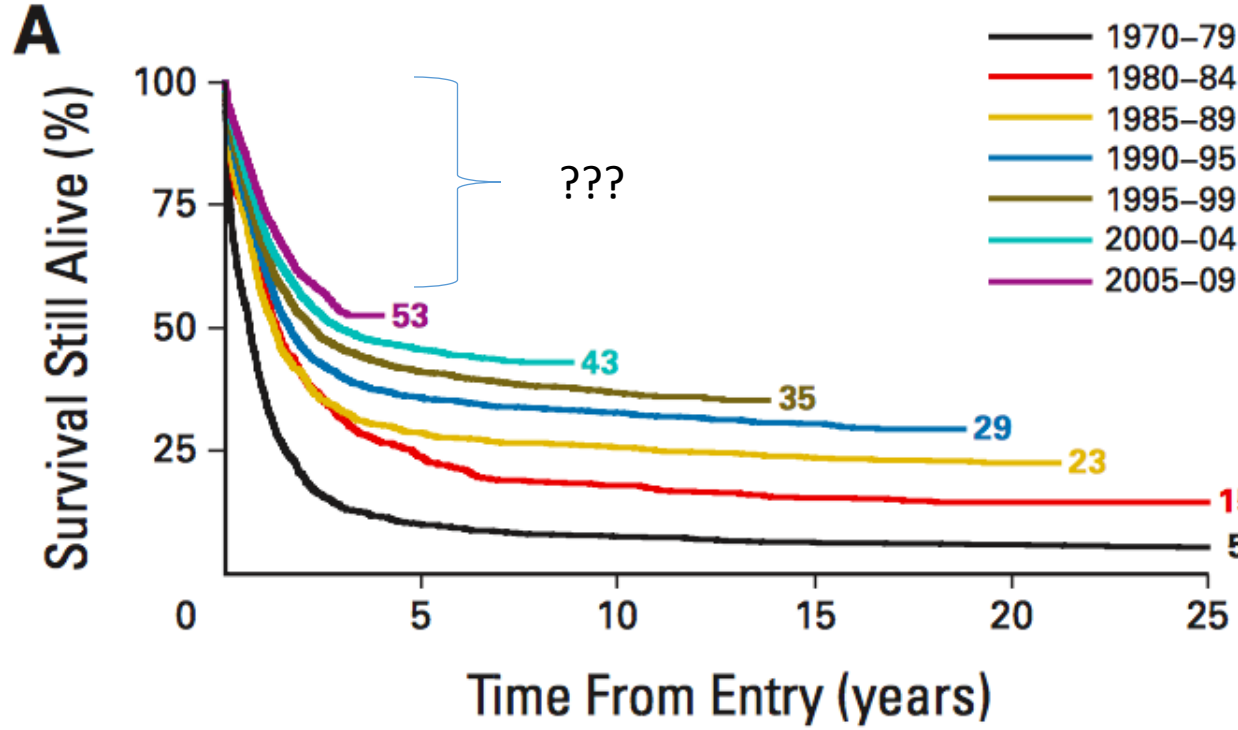
AML-risk Group**	AML Risk assessment, including response to induction-I	Risk of relapse following consolidation by		Prognostic scores for nonrelapse mortality that would indicate allogeneic HSCT as preferred consolidation		
		Chemo/auto BSCT	alloHSCT	EBMT-score	HCT-CI score	NRM
Good	t(8;21) with WBC ≤20 inv(16)/t(16;16) Mutated <i>CEBPA</i> (double mutated) Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD Early first complete remission and no MRD	35-40%	15-20%	NA (≤ 1)	NA (<1)	10-15%
Intermediate	t(8;21) with WBC >20 Cytogenetically normal (or with loss of X and Y chromosomes), WBC count ≤100 and early first complete remission (after first cycle of chemotherapy)	50-55%	20-25%	≤ 2	≤ 2	<20-25%
Poor	Otherwise good or intermediate, but no complete remission after first cycle of chemotherapy Cytogenetically normal and WBC >100 Cytogenetically abnormal	70-80%	30-40%	≤ 3/4	≤ 3/4	<30%
Very poor	Monosomal karyotype abn(3q26) High <i>EVI1</i> expression	>90%	40-50%	≤ 5	≤ 5	<40%

Hepsine 7+3 mü????



# 7+3 Gelişimi

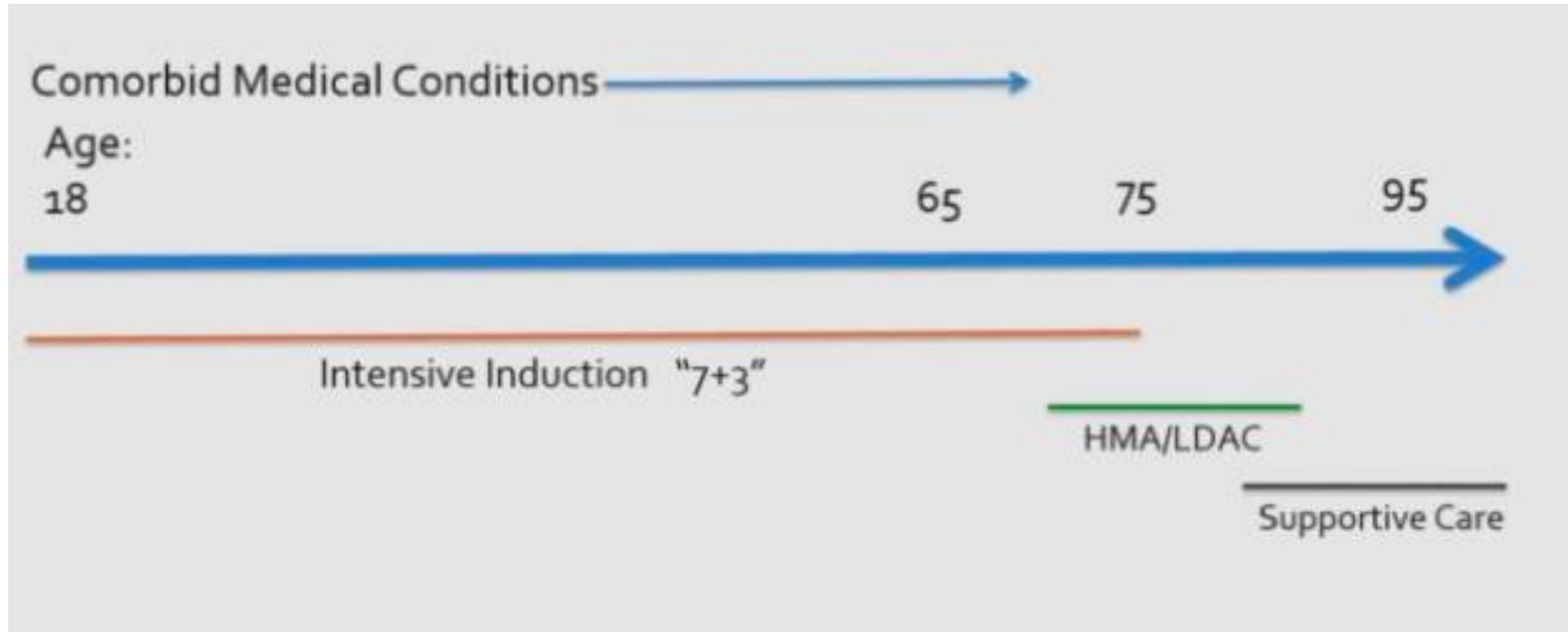
- İlk çalışma 1973'te Yates ve arkadaşları tarafından yayınlanmış
- Yeni tanı 8 hastanın 5'inde Tam Remisyon
- Sonrasında direnci kırmak amacı ile pek çok çalışma, ne yazık ki hayal kırıklığı:
  - Daha yüksek doz sitarabin ve/veya antrasiklin
  - Sitarabinin gününü artırmak (3+10)
  - 3. bir ajan eklemek (etoposid, tiyoguanin, kladribin..)
  - Büyüme faktörlerinin eklenmesi
- Halen 7+3 en yaygın kullanılan indüksiyon rejimi



Destek tedavilerdeki gelişmeler ile sağkalımda belirgin iyileşme, ancak yeterli mi?  
Diğer hastaları kazanmak için ne yapmalı

# Ne Yapmalı?

- Doz yoğun tedavileri başlangıçta kullanmak?
- Özellikle Antrasiklin dozunu optimize etmek?
- Moleküler hedefe yönelik tedaviler?
- Transplantta yeni yaklaşımlar?
- Hepsi?



Moleküler Hedefe Yönelik Tedaviler Entegre Edilebilir Mi??

- Mutatif Hedefler:

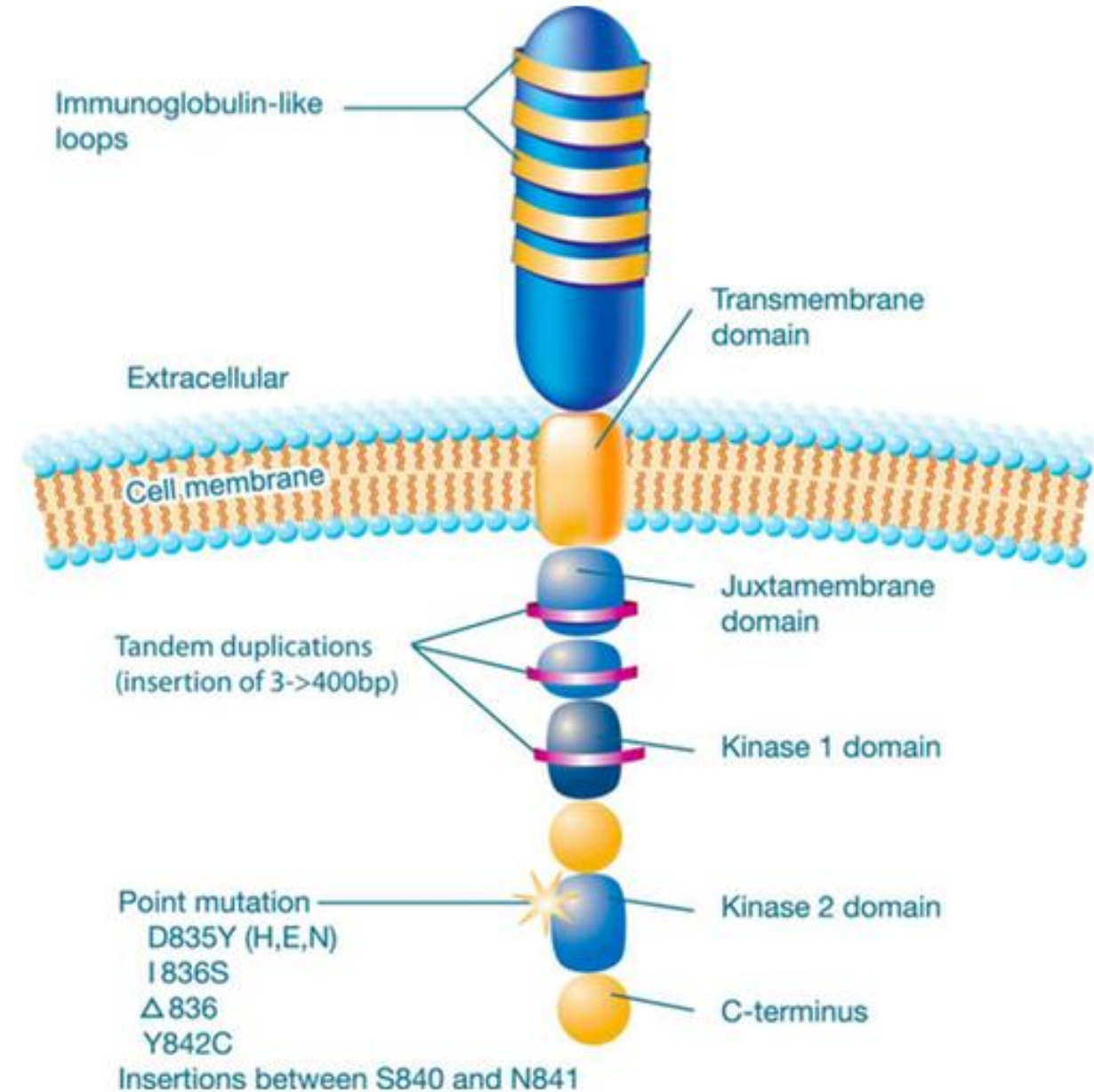
- C-KIT (8,21)
- FLT3 ITD+TKD
- IDH2 – Ekzon 4 R140-172
- IDH1 - Ekzon 4 R132
- RAS nRAS, kRAS

## Mutatif Olmayan Hedefler

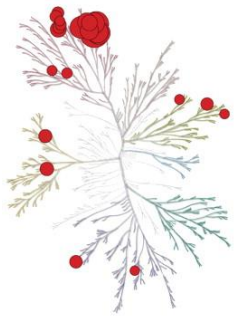
- DOT1L1
- BCL2
- BET
- Dalak Tirozin Kinaz inhibitörleri
- MET inhibitörü
- MUC1 inhibitörü
- PIM Kinaz inhibitörü
- NEDD8 inhibitörü
- Polo-like Kinaz inhibitörü
- MDM2 antagonistleri
- WEE1 Kinaz inhibitörü
- LSD1 inhibitörü
- Hedgehog inhibitörü

# FLT3 İnhibitörleri

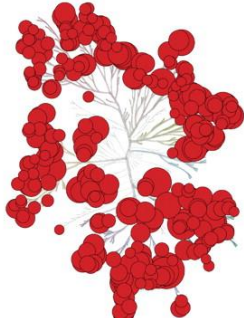
- Flt3 ITD sitogenetik olarak normal AML'lerin %30'unda saptanıyor
- Flt3 reseptörünün süregen aktivasyonu
- Oldukça kötü prognoz
- Hedeflenmesi önemli



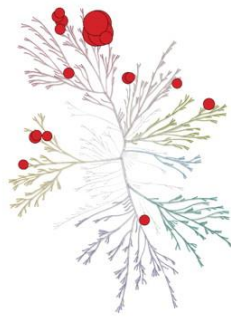
# FLT3 inhibitörleri



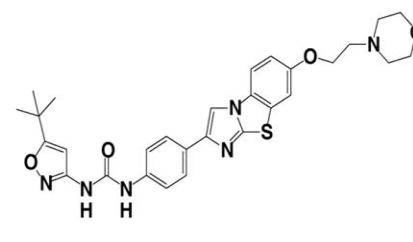
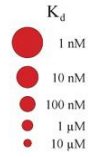
AC220



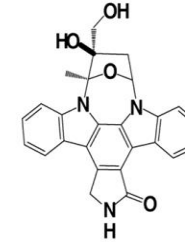
CEP-701



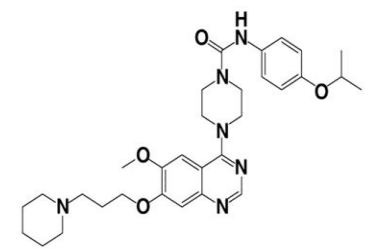
MLN-518



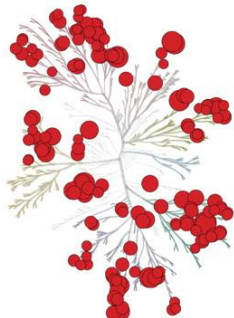
AC220



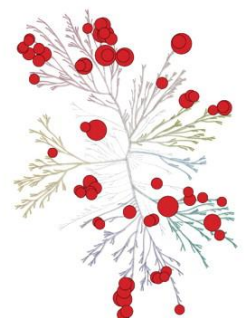
CEP-701



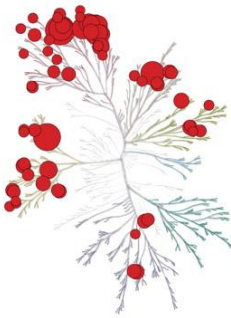
MLN-518



PKC-412



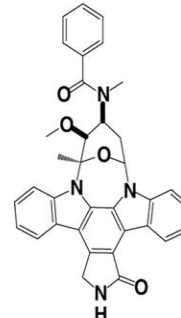
CGP-52421



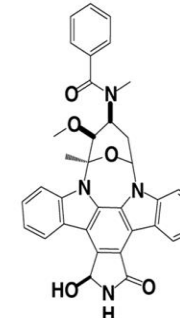
Sorafenib



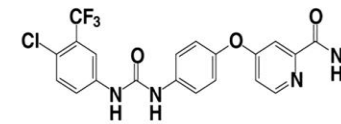
Sunitinib



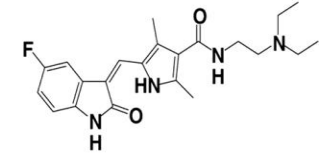
PKC-412



CGP-52421



Sorafenib



Sunitinib



# AC220 (Quizartinib)

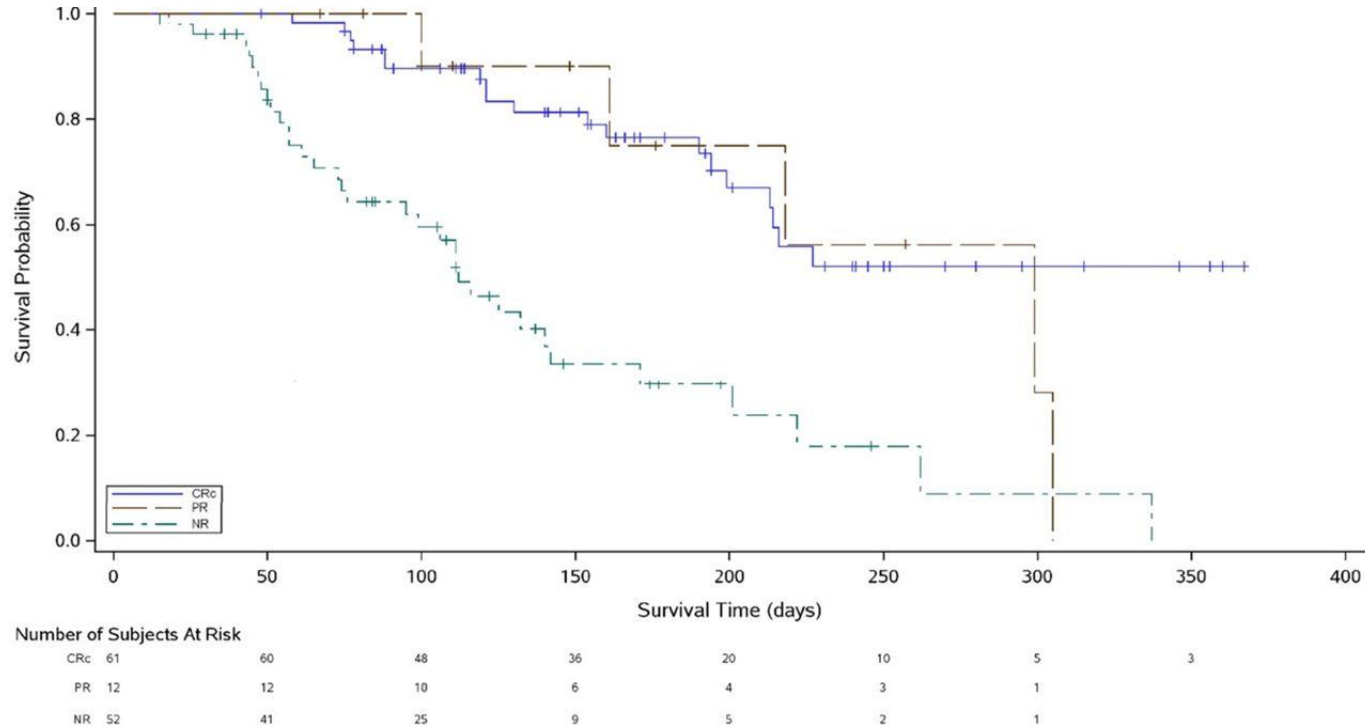
- Rel/Ref FLT3 + AML Faz 2; Genç ve yaşlı iki kohort, 200 mg/gün oral
- Kümülatif Tam Yanıt: 60 yaş altı hastalarda %44, 60 yaş üstü %54
- Medyan yanıt süreleri, 11,3-12,7 hafta
- %50 ilk üç ayda nüks
- Az oranda gerçek tam yanıt, özellikle hedef dışı KIT inh. ile mielosupresyon, TKD D835 ile direnç gelişimi en önemli problem

# Crenolanib

- Rel/Ref FLT3 +/- AML Faz 2, 3\*200 mg oral, FLT3 inh naiv ve maruz kalmış iki kohort, TKD D835'e etkin
- Tam Yanıt (Cri) FLT3i naiv %23, FLT3i maruz %5
- Medyan OS FLT3i naiv 55 hafta, FLT3i maruz 15 hafta
- Ana toksisite gastrointestinal yan etkiler bulantı, karın ağrısı
- İndüksiyona eklemelendirme çalışmaları sürüyor

# ASP2215 (Gilteritinib)

- Rel/Ref AML, Faz ½, 300 mg/gün oral, 166 hasta, FLT3 WT ve mut iki kohort
- FLT3 WT vs FLT3mut Tam Yanıt (CRc) %8-43, Parsiyel Yanıt %3-15



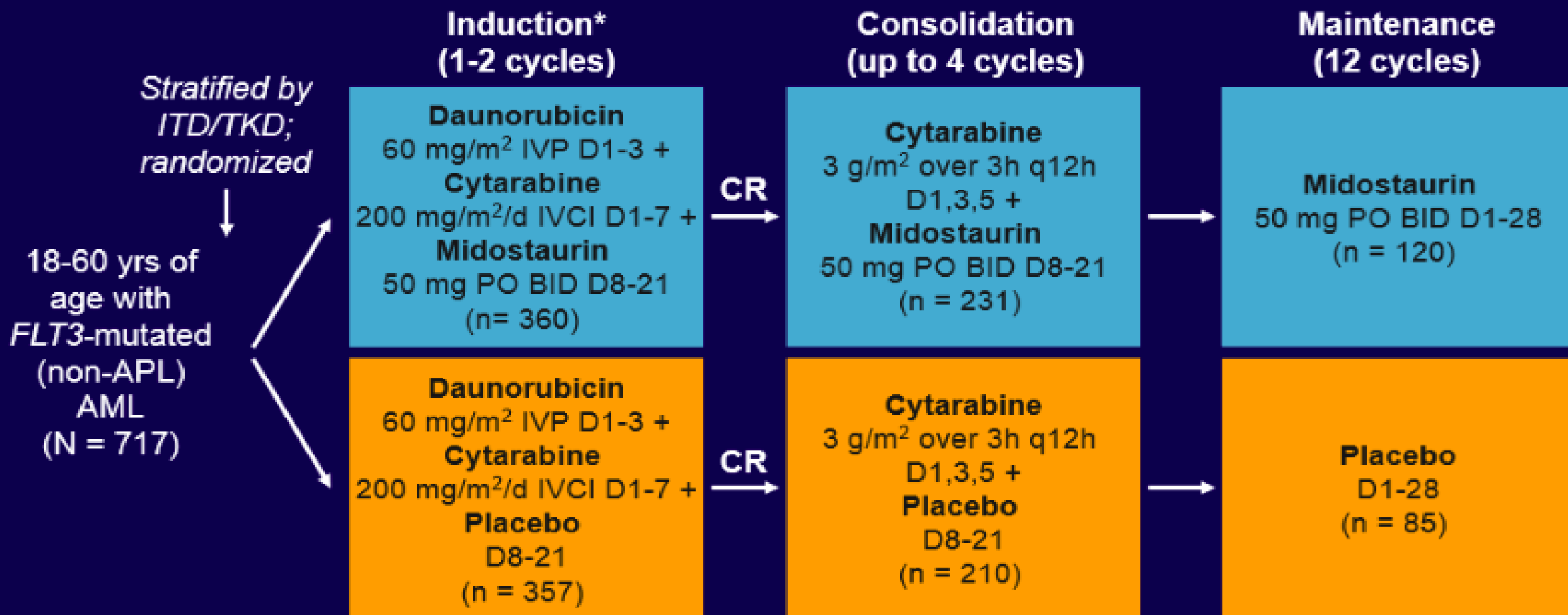
İndüksiyon ve konsolidasyona  
eklemlendirildiği Faz 1 çalışması sürüyor

# Sorafenib

- Multikinaz inhibitörü
- AML çalışma grubunun yaşlı hastalarda indüksiyon ile kombine uyguladıkları çalışmalarında FLT3m popülasyonda EFS ve OS açısından fark yok
- Yine aynı grubun genç hastalarda 7+3'e eklenmiş Sorafenib ile çalışmalarında EFS'de fark olmasa da RFS ve OS'de Sorafenib lehine bir eğilim göze çarpmakta

# Midostaurin

- FLT3, c-KIT, PDGFRBİ, VEGFR-2 ve protein kinaz C inhibitörüdür.
- Faz1B indüksiyona eklenmiş çalışmasında 50 mg 2x1 dozunda (kemoterapi ile birlikte ve kemoterapiyi takiben) uygulandığında; FLT3-ITD ve FLT3-TKD olanlarda CR oranı %92, FLT3-WT olanlarda CR oranı %72 bulunmuş.
- Olumlu sonuçlar RATIFY çalışmasının yapılmasını sağlamıştır.



\*Hydroxyurea allowed for ≤ 5 days prior to induction therapy.

- Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III study
  - Primary endpoint: OS (not censored for SCT)
  - Secondary endpoint: EFS

# RATIFY: Baseline Characteristics

Characteristic	Midostaurin + Chemo (n = 360)	Placebo + Chemo (n = 357)
Median age, yrs (range)	47.1 (19.0-59.8)	48.6 (18.0-60.9)
Female, n (%)	187 (52)	212 (59)
<i>FLT3</i> stratification groups, n (%)		
▪ <i>FLT3</i> TKD (no ITD)	81 (23)	81 (23)
▪ ITD allelic ratio < 0.7 ± <i>FLT3</i> TKD	171 (48)	170 (48)
▪ ITD allelic ratio ≥ 0.7 ± <i>FLT3</i> TKD	108 (30)	106 (30)



# RATIFY: Efficacy

\*HR: 0.77. †HR: 0.75.

‡Event: no CR within 60 days, relapse, or death.

Characteristic	Midostaurin + Chemo (n = 360)	Placebo + Chemo (n = 357)	P Value
Median OS, mos (range)	74.7 (31.7-NE)	25.6 (18.6-42.9)	
4-yr OS, % (95% CI)			
▪ Uncensored*	51.4 (46.0-57.0)	44.2 (39.0-50.0)	.0074
▪ Censored for SCT†	63.8 (56.0-71.0)	55.7 (47.0-63.0)	.04
SCT, n (%)			
▪ Any time	212 (59)	196 (55)	.28
▪ CR1 only	100 (28)	79 (22)	.08
CR, n (%)			
▪ By Day 60	212 (59)	191 (53)	.15
▪ In induction/consolidation	239 (66)	211 (59)	.045
Median EFS‡, mos (range)			
▪ Overall	8.0 (5.1-10.6)	3.0 (1.9-5.9)	.0025
▪ CR in induction/consolidation	11.3 (8.4-15.1)	6.1 (4.7-7.5)	.0002
DFS, mos (range)	25.9 (19.4-NE)	14.4 (11.0-22.2)	.002

# RATIFY: Safety

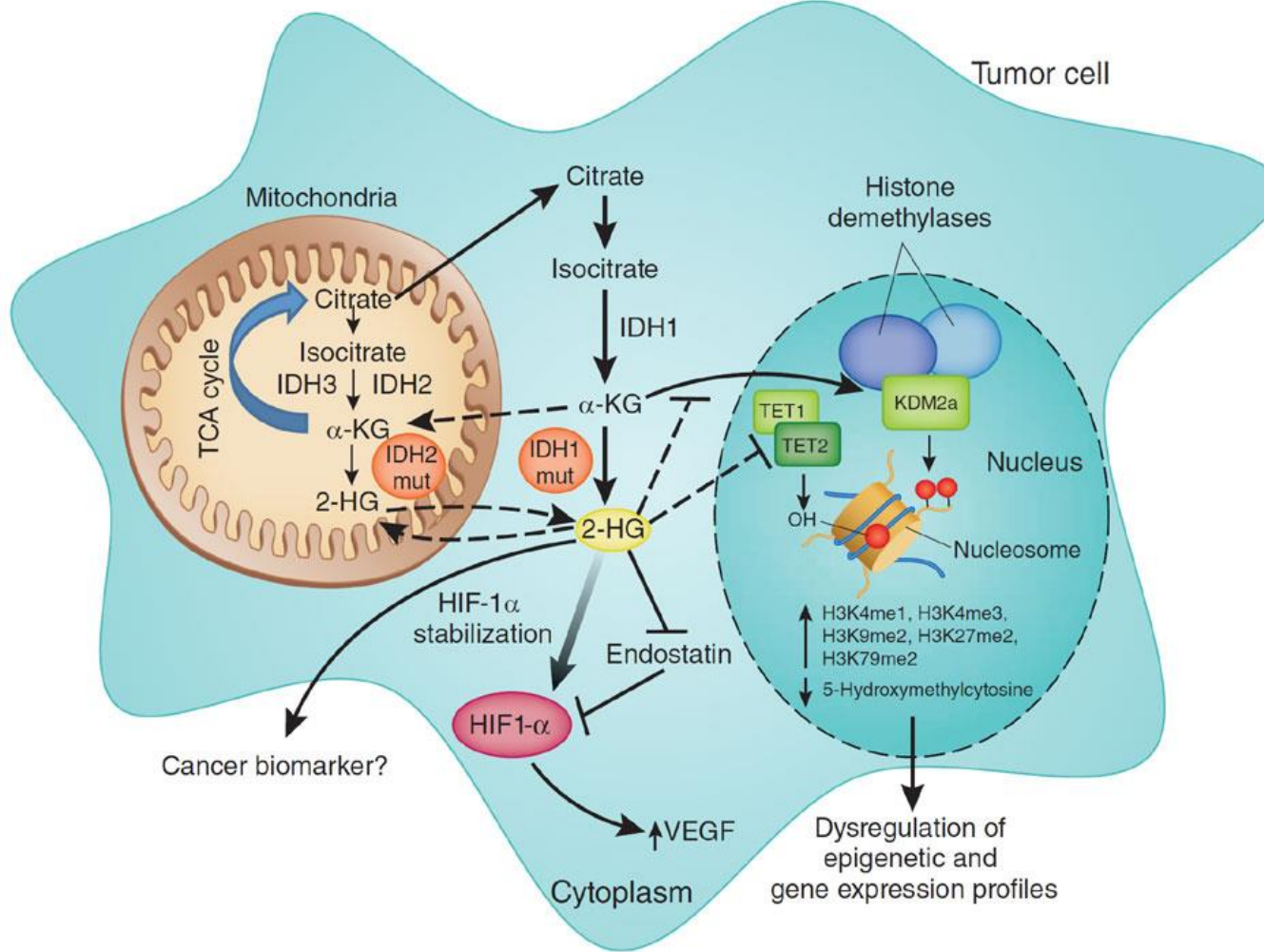
Grade 3/4 Nonhematologic AEs ( $\geq 10\%$ Pts), %	Midostaurin + Chemo (n = 360)	Placebo + Chemo (n = 357)	<i>P</i> Value
Febrile neutropenia	81	82	.92
Infection	40	38	.49
Diarrhea	15	16	1.00
Hypokalemia	13	17	.17
Pain	13	13	.91
Rash/desquamation	13	8	.02
ALT/SGPT	12	9	.23
Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)	9	11	.53

- Deaths: 5% (18/360) in midostaurin arm vs 5.3% (19/357) in placebo; leading causes: infection (4 midostaurin, 7 placebo), pneumonitis (3 midostaurin, 0 placebo), hemorrhage, CNS (1 midostaurin, 2 placebo)

# RATIFY: Conclusions

- Midostaurin added to standard chemo in pts with newly diagnosed *FLT3*-mutated AML
  - Improved OS and EFS, regardless of ITD/TKD stratification group and despite high SCT rate (57%), vs placebo
  - Reduced risk of death by 23% vs placebo
- Safety/tolerability similar in midostaurin and placebo arms
- Study investigators suggest midostaurin addition to current standard chemo with 1-yr subsequent maintenance as a new standard of care for these pts

# Bir Diğer Hedef IDH



IDH Sitrik Asit döngüsünde kritik bir enzim

IDH1 sitoplazmada, IDH2 ise mitekondride bulunuyor

Izositratin alfa ketoglutarata dönüşümünü katalize ediyor

Kanser ilişkili IDHm 2 hidroksiglutarat üretimi ile normal hücre farklılaşmasını bloke ediyor (miyeloid farklılaşmada rol alan genlerin hipermetilasyonu ile)

Erişkin AML'de IDH1m %5-10, IDH2m ise %10-15 saptanıyor ve sıklığı yaş ile artıyor

AG-221: IDH2 inh

AG-120: IDH1 inh

IDH305: IDH1 inh

AG-881: Dual inhibitör

# AG-221

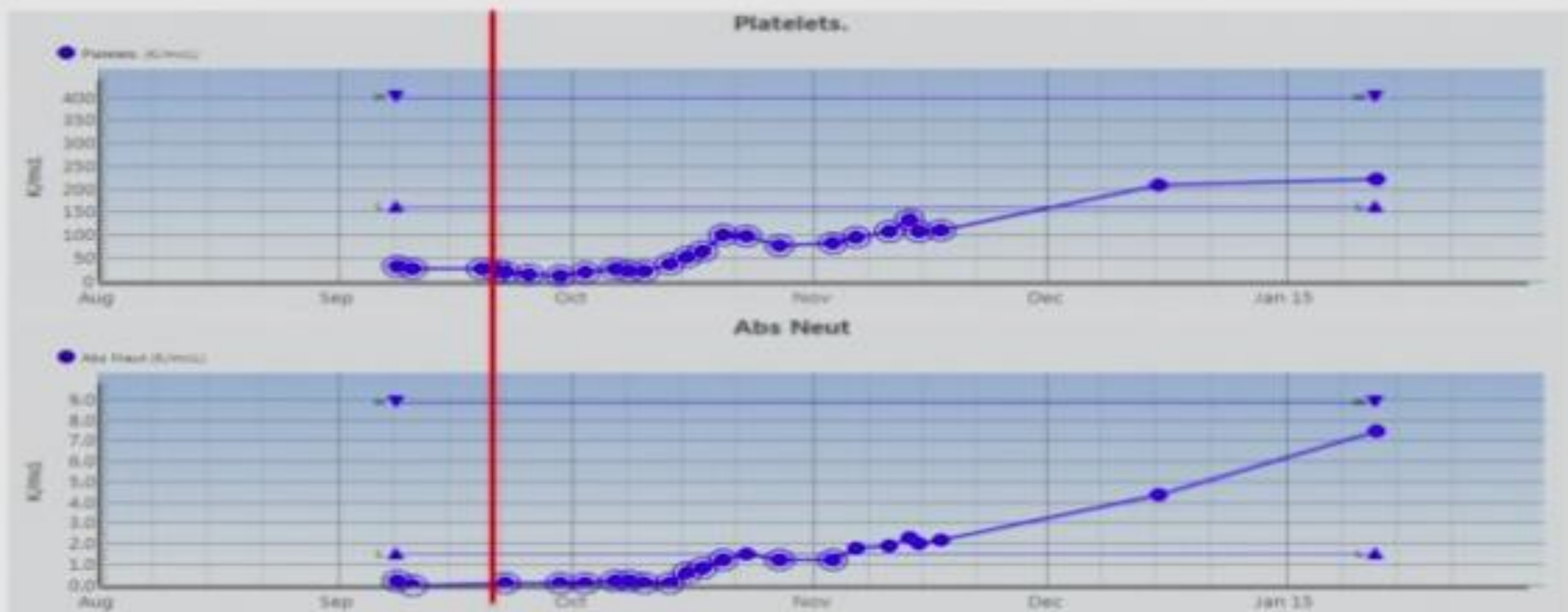
- Faz ½ çalışması EHA 2015'te sunuldu, IDH2m Rel/Ref AML, MDS ve tedavi edilmemiş AML
- Rel/Ref hastalarda %41,4 genel yanıt oranı, tedavi edilmemiş AML'lerde bu oran %31,8
- Yanıt veren hastaların %76'sı en az 6 ay tedavi alabilmiş
- Ek olarak %44 hastada PR'l karşılamayan fakat klinik stabil hastalık elde edilmiş (Smouldering AML??)

# AG-120

- Faz 1, IDH1m R/R AML, R/R MDS, tedavi edilmemiş AML
- R/R AML'de %41,4 GYO, tedavi edilmemiş AML'de %31,8 GYO, MDS'de %50 GYO, yine yüksek oranda stabil hastalık

# Stable Disease– Clinically Meaningful?

Screening – 30% blasts  
Cycle 5 day 1 – 30% blasts





# Diğer Hedefler; DOT1L, BCL2, BET İnhibitörleri

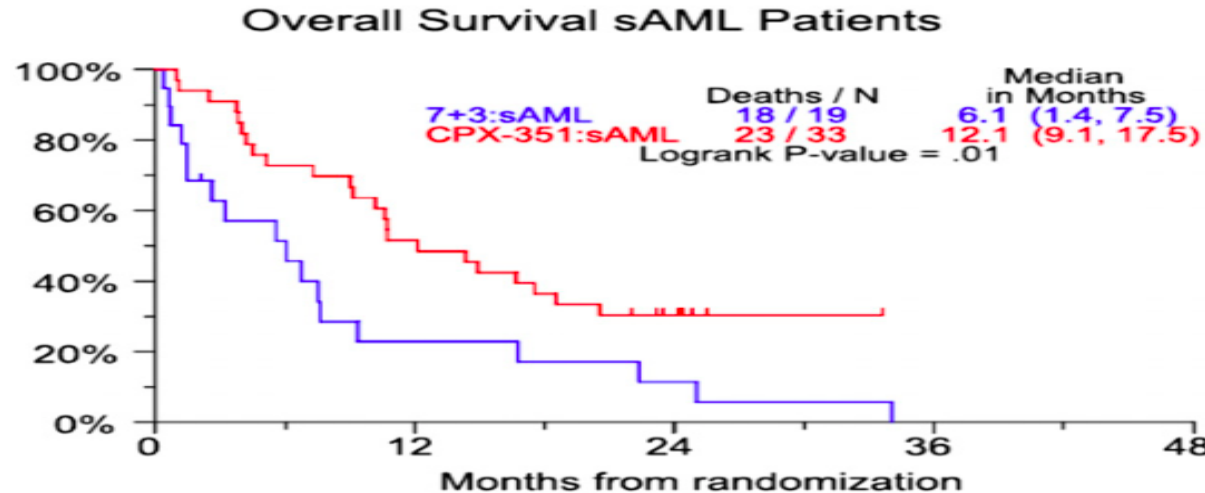
- MLL gen translokasyonu veya parsiyel tandem duplikasyonu olan AML hastalarında prognoz oldukça kötü. Alman AML grubunun bir çalışmasında %2,8 hastada 11q23 rearanjmanı ve bu hastalarda 3 yıllık OS %12,5
- Pek çok in-vitro ve in-vivo çalışma anahtar medyatörün DOT1L histon metiltransferazı olduğunu gösterdi
- Preklinik çalışmalar DOT1L inhibitörü olan EPZ5676'nın etkin olabileceğini göstermiş klinik olarak 34 MLL rearanjmanı olan hastanın 2'sinde tam yanıt (1'inde lökemia cutis yanıtı ve sitogenetik yanıt)

# Diğer Hedefler; DOT1L, BCL2, BET İnhibitörleri

- BCL2 inh ABT199 32 R/R AML hastasından 5'inde CR/CRi, 11'inde genel yanıt (3'ü IDHm)
- BET inhibitörü OTX-015 36 R/R AML ve ALL (33'ü AML) 1 hastada CRi 1 hastada CR, 3 hastada klinik aktivite bulguları (blast sayısında azalma, jinjival hipertrofide iyileşme)
- HDAC inhibitörü Pracinostat ile indüksiyon kemoterapisi için yeterli fitlikte olmayan hastalarda AZA ile Faz 2 kombinasyon çalışmasında %54 genel yanıt (%42 TY). Genel sağkalım verileri açısından takip sürüyor.

# Sitotoksik Tedavilerin Yeni Formülasyonları – CPX-351

- Cytarabin + daunorubicin in 5:1 molar oranında lipozomal formu
- İnvitro çalışmalarda bu oranın yüksek sinerjik etki, düşük antagonist etki göstermekte
- Randomize faz II çalışmasında; 60-75 yaş arası 127 AML hastası CPX-351 veya dauno (60 mg/m<sup>2</sup>) ve cytarabin (100 mg/m<sup>2</sup>x7 gün) ile tedavi edilmiş. CR oranı %66.7 vs %51.2. Fakat özellikle sAML hastalarında daha yüksek CR elde edilmiş.



**Figure 1. CPX-351 vs 7+3 (7 days of cytarabine and 3 days of daunorubicin).** OS for patients with secondary AML. Numbers in parentheses represent confidence intervals. Reprinted from Ravandi et al<sup>12</sup> with permission.

# Sitotoksik Tedavilerin Yeni Formülasyonları – CPX-351

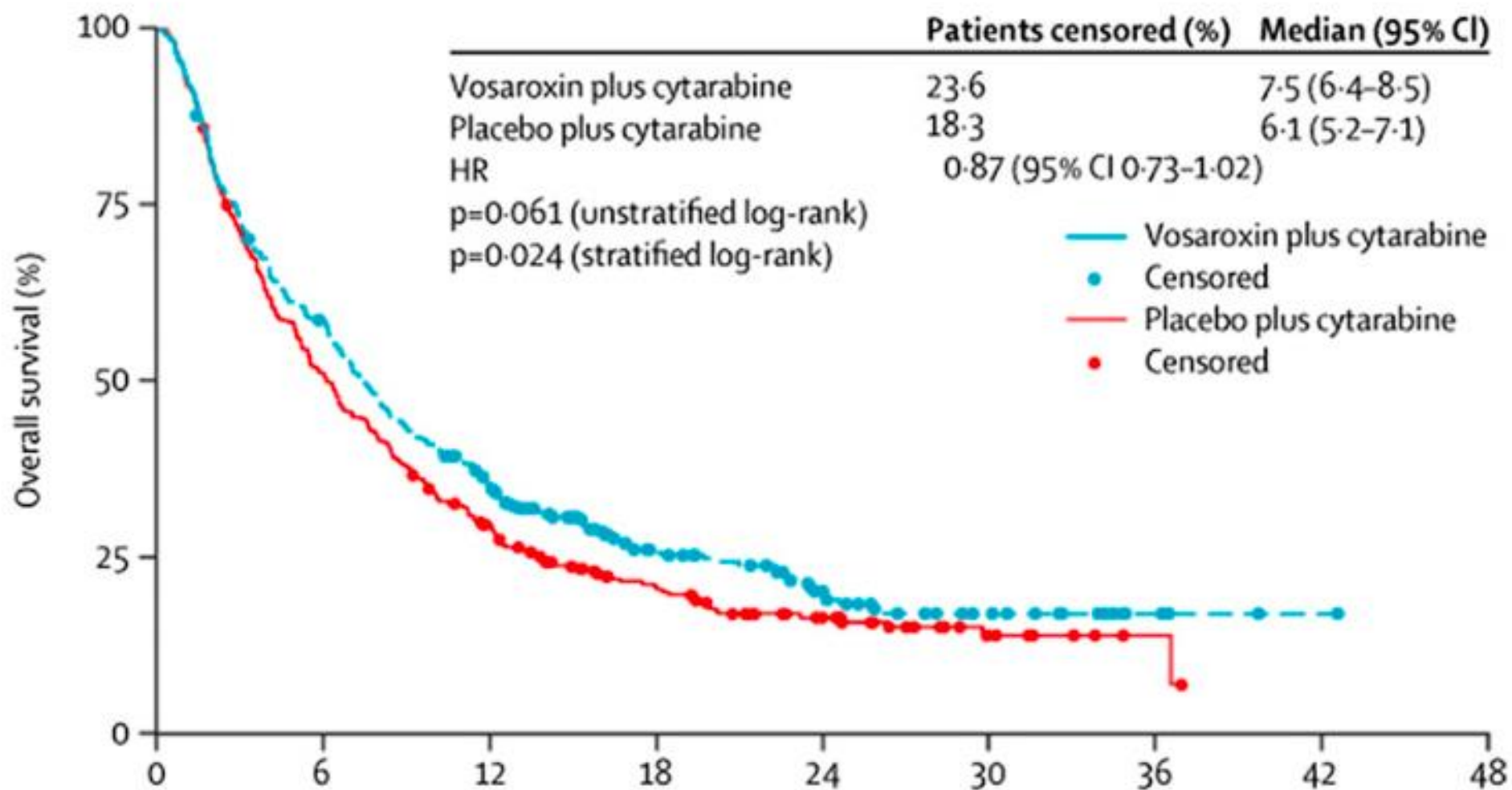
- Bir başka çalışmada 18-65 yaş arası nüks AML hastalarında CPX-351 ile salvage kemoterapi protokolü alan hastalar karşılaştırılmış.
- CR oranı CPX-351 kolunda daha iyi iken DFS ve OS benzer bulunmuş. Fakat subgrup analizi yapıldığında kötü prognostik hasta grubunda CPX-351 median OS açısından 2.4 ay daha başarılı iken EFS benzer bulunmuş.
- Yine bu ilaçla ilgili bir faz III çalışma (NCT01696084) 60-75 yaş arası sAML tanılı hastalarda CPX-351 ile dauno (60 mg/m<sup>2</sup>)+cytarabin karşılaştırmayı planlamaktadır fakat sonuçlar henüz bilinmiyor
- Şayet bu faz III çalışmada CPX-351 kolunda OS avantajı çıkarsa özellikle >60 yaş üstü sAML vakalarında tercih edilen bir tedavi haline gelecektir.

# Sitotoksik Tedavilerin Yeni Formülasyonları – Vosaroxin

- Daunorubicin indüksiyon tedavisinin önemli bir ajanıdır
- Fakat kardiyak toksisiteye neden olmaktadır özellikle de bazalde kalp yetmezliği olan hastalarda
- Vosaroxin kinolon derivesi bir topoizomerez II inhibitörüdür, fakat diğer topoizomerez II inhibitörlerinde gözlenen ve kardiyotoksisiteye neden olan serbest oksijen radikallerinin üretimine neden olmuyor
- Erken olumlu klinik veriler sonucunda VALOR çalışması planlandı

# Sitotoksik Tedavilerin Yeni Formülasyonları – Vosaroxin

- Randomize faz III çalışmasında;
- Cytarabin (1 gram/m<sup>2</sup> ,1-5 gün) + vosaroxin (90 mg/m<sup>2</sup> ,1-4 gün) ile cytarabin + placebo yu primer refrakter / relaps AML hastalarında karşılaştırılmış
- CR %30 vs %16
- OS benzer 7.5 ay vs 6.1 ay (p=0,06) (Allo nakil ile sansürleyince 0,02)
- Yine 60 yaş üstü hastalarda Medyan OS 7,1 – 5 ay vosaroxin lehine
- Vosaroxin grubunda %15 hastada evre 3-4 stomatit
- İki diğer Faz 2 LDC ile kombinasyon çalışmalarında TY ve OS açısından fark yok.



#### Number at risk

Vosaroxin plus cytarabine	356	206	117	60	35	18	4	1	0
Placebo plus cytarabine	355	179	98	56	32	13	2	0	0



# Tedavilerin Yeni Formülasyonları – Guadecitabine (SGI-110)

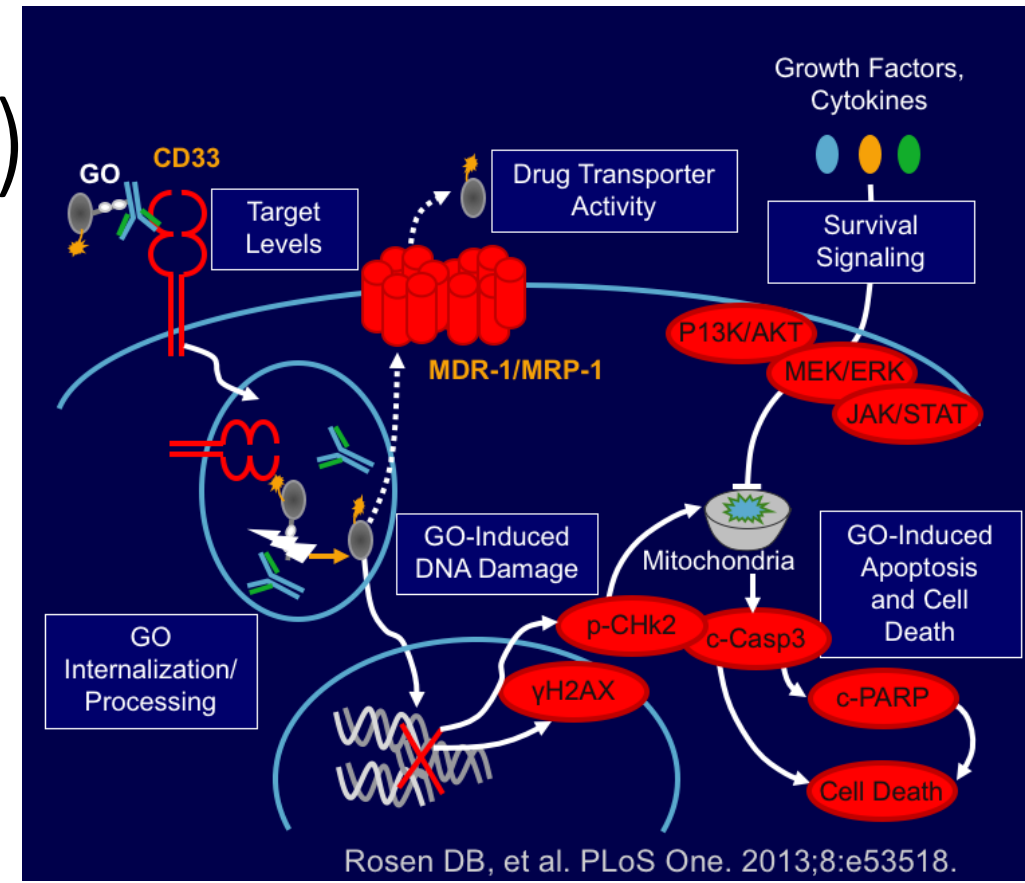
- Konvansiyonel sitotoksik indüksiyon tedavisini tolere edemeyecek hastalarda; LDC yanısıra hipometile edici ajanlar tedavi seçeneği sağlamakta
- Hipometile edici ajanların kullanıldığı randomize klinik çalışmalarda CR oranı %30 dan daha başarılı bulunmamış ve median OS konvansiyonel tedaviler ile benzer
- Guadecitabin; decitabinin dinükleotide şeklidir ve deaminasyondan koruyarak decitabinin invivo maruziyetini arttırmakta
- Guadecitabinin 60 veya 90 mg/m<sup>2</sup> dozunda yeni tanı yaşlı AML hastalarında kullanıldığında, her iki kol arasında CR açısından farklılık bulunmamış. Her iki kolda da TY %37 oranında bulunmuş. Tüm popülasyonda 10,5 aylık TY'lı hastalarda 18,2 aylık OS
- Bu bilgiler eşliğinde guadecitabin, 5'azacitidin, decitabin ve cytarabin karşılaştırıldığı bir faz III çalışma başlatılmıştır (NCT02348489)
- Şayet bu çalışmada OS avantajı çıkarsa konvansiyonel kemoterapi için fit olmayan hastalarda tercih edilen bir ajan olacaktır.

# Antikor-İlaç Konjugatları

- AML'de un-konjuge (ilaç konjugatı olmayan) monoklonal antikorlar ile yanıt oldukça düşük
- Konjugasyon antikorun özgüllüğü ile diğer konjugatın anti kanser etkisini başarı ile birleştiriyor
- Aynı zamanda sistemik olarak yüksek toksisitesi nedeni ile uygulanamayacak bir efektörün böylece özgül bir şekilde uygulanımını mümkün kılıyor.

# Gemtuzumab – Ozogamicin (GO)

- Hümanize IgG4 anti CD33 monoklonal antikor
- Efektörü: Kalikeamisin Gama 1 Derivesi



Faz I çalışmada relaps-refrakter AML olgularında 2 hafta arayla 3 dozda uygulanmış ve tek ajan olarak kullanıldığında GO ile CR %15 olarak bulunmuş, Faz II çalışmalarda, nüks AML hastalarında tek ajan olarak kullanıldığında TR %30. Etkililik ve güvenlik verileri ışığında özellikle 60 yaş üstü R/R AML hastalarında FDA tarafından 2000 yılında erken onay almış

Ve Faz 3 çalışmaları planlanmıştır

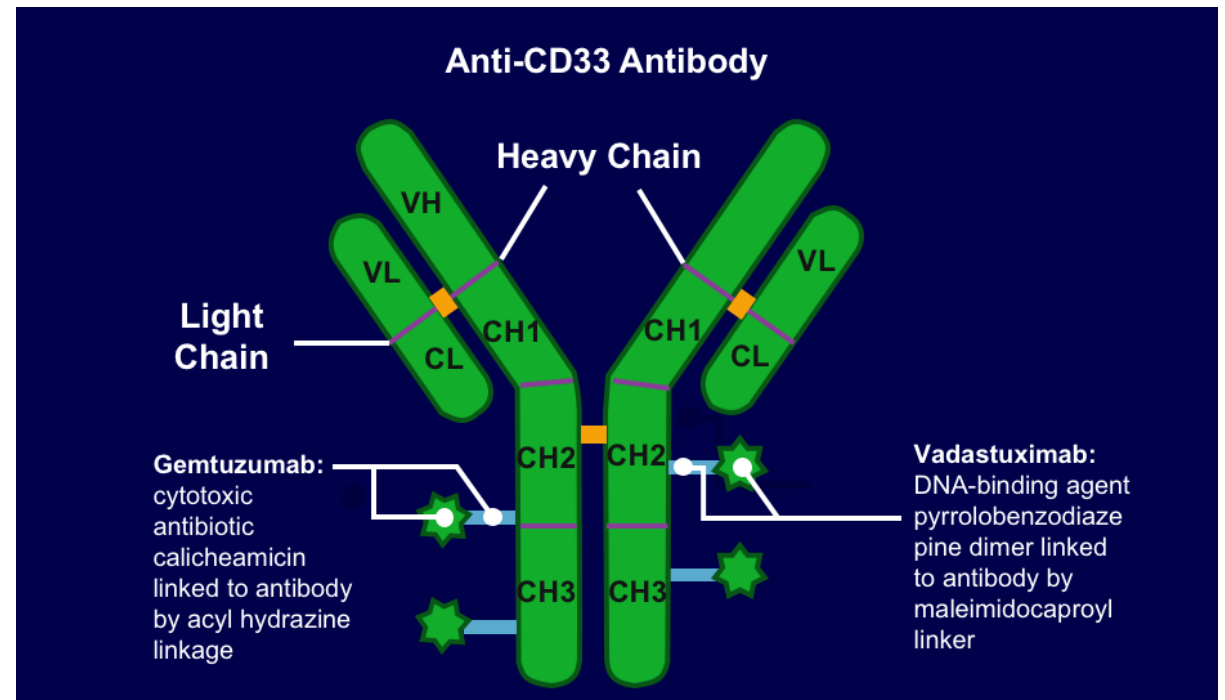
**Table 3. Randomized trials of gemtuzumab ozogamicin (GO) associated with intensive chemotherapy**

Study	Treatment phase (age range [y])	Patients (N)	GO dose and schedule	Conclusions
SWOG S0106 <sup>19</sup>	Induction (18-60)	637	GO, 6 mg/m <sup>2</sup> d4 cycle 1*	Similar response rate Higher early death rate Similar RFS Similar OS
NCRI AML15 <sup>20</sup>	Induction (18-60)	1113	GO, 3 mg/m <sup>2</sup> d1 cycle 1 d1 cycle 3†	Similar response rate Similar RFS and OS Longer OS in favorable AML
NCRI AML16 <sup>21</sup>	Induction (>60)	1115	GO, 3 mg/m <sup>2</sup> d1 cycle 1	Similar response rate Longer RFS, OS from CR, and OS
ALFA-0701 <sup>22</sup>	Induction Consolidation (50-70)	278	GO, 3 mg/m <sup>2</sup> d1/4/7 cycle 1 d1 conso 1 d1 conso 2	Similar response rate Longer EFS, RFS, and OS
GOELAMS 2006 <sup>23</sup>	Induction (18-60)	254	GO, 6 mg/m <sup>2</sup> d4 cycle 1 d4 conso 1	Similar response rate Similar EFS and OS Longer EFS in non-allo-HSCT patients
NCRI AML17 <sup>24</sup>	Induction (0-81)	788	GO, 3 vs 6 mg/m <sup>2</sup> d1 cycle 1	Similar responses rate Lower early death rate with 3 mg/m <sup>2</sup> Similar RFS and OS
EORTC-GIMEMA AML-17 <sup>25</sup>	Prior to induction (61-75)	472	GO, 6 mg/m <sup>2</sup> d1/15 before cycle 1	Similar response rate Higher early death rate Similar RFS Similar EFS and OS
HOVON-SAKK-AMLSG <sup>26</sup>	Maintenance (>60)	232	GO, 6 mg/m <sup>2</sup> 3 monthly cycles	Similar relapse incidence Similar RFS and OS
SWOG S0106 <sup>19</sup>	Maintenance (18-60)	174	GO, 5 mg/m <sup>2</sup> 3 monthly cycles	Similar RFS

Artmış TRM

# Antikor – İlaç Konjugeleri SGN-CD33A (Vadastuximab Talirine)

- Pirolobenzodiazepine ve anti CD33 konjugatı
- Kültür hücrelerinde gemtuzumaba göre daha etkin



Trial	Pt Population	N	Treatment	Results
Cohort 1 <sup>[1]</sup>	CD33+ AML with relapse or declined conventional induction/consolidation	93	Vadastuximab talirine	<ul style="list-style-type: none"> <li>27% overall CR/CRi</li> <li>41% CR/CRi with 40 µg/kg dose</li> <li>58% CR/CRi in tx-naïve pts with 40 µg/kg dose</li> <li>75% CR/CRi in patients with <i>NPM1+/FLT3-</i></li> <li>Most common AEs: febrile neutropenia, fatigue, thrombocytopenia, anemia</li> </ul>
Cohort 2 <sup>[2]</sup>	Untreated CD33+ AML and declined intensive therapy	25	Vadastuximab talirine + HMAs	<ul style="list-style-type: none"> <li>65% CR/CRi</li> <li>Median OS not reached</li> <li>96% pts had reduction in bone marrow blasts</li> <li>Most common AEs: fatigue, nausea, febrile neutropenia, thrombocytopenia, anemia</li> </ul>

Trial Number	Phase	Pt Population	Planned N	Treatment	Estimated Completion
NCT01902329	I	CD33+ AML	225	Vadastuximab talirine + an HMA	June 2017
NCT02326584	Ib	Newly diagnosed AML	144	Vadastuximab talirine + SC	September 2017
NCT02614560	I/II	AML	102	Vadastuximab talirine + allogeneic hematopoietic SCT	March 2019
NCT02706899	I/II	MDS	130	Vadastuximab talirine + azacitidine vs azacitidine	May 2019
NCT02785900 (CASCADE)	III	Newly diagnosed AML	500	Vadastuximab talirine + azacitidine or decitabine vs azacitidine or decitabine alone	September 2019



# Diğer Çabalar – Doz Modifikasyonları

**Table 1. Randomized studies of anthracycline dose and type for AML induction therapy**

Study	Age (y)	Patients (N)	Experimental arm	Control arm	Key conclusions
ECOG <sup>2,3</sup>	17-60	657	D, 90 mg/m <sup>2</sup> d1-3 A, 100 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-7 cycle 1*	D, 45 mg/m <sup>2</sup> d1-3 A, 100 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-7 cycle 1*	Higher response rate Similar toxicity Longer OS
HOVON-SAKK-AMLSG <sup>4</sup>	>60	813	D, 90 mg/m <sup>2</sup> d1-3 A, 200 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-7 cycle 1	D, 45 mg/m <sup>2</sup> d1-3 A, 200 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-7 cycle 1	Higher response rate Similar toxicity Similar OS†
Korean Group <sup>5</sup>	15-60	383	D, 90 mg/m <sup>2</sup> d1-3 A, 200 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-7 cycle 1‡	D, 45 mg/m <sup>2</sup> d1-3 A, 200 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-7 cycle 1‡	Higher response rate Similar toxicity Longer EFS and OS
NCRI AML17 <sup>6</sup>	16-72	1206	D, 90 mg/m <sup>2</sup> d1/3/5 A, 100 mg/m <sup>2</sup> /12 h d1-10 cycle 1§	D, 60 mg/m <sup>2</sup> d1/3/5 A, 100 mg/m <sup>2</sup> /12 h d1-10 cycle 1§	Similar response rate Higher early death rate with 90 mg/m <sup>2</sup> Similar EFS and OS
ALFA-9801 <sup>7</sup>	50-70	468	I, 12 mg/m <sup>2</sup> d1-3 or d1-4 A, 200 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-7 cycle 1	D, 80 mg/m <sup>2</sup> d1-3 A, 200 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-7 cycle 1	Higher response rate in one course Similar early death rates Similar EFS and OS
JALSG AML201 <sup>8</sup>	15-64	1057	D, 50 mg/m <sup>2</sup> d1-5 A, 100 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-7 cycle 1	I, 12 mg/m <sup>2</sup> d1-3 A, 100 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-7 cycle 1	Similar response rate Higher early death rate with control arm Similar RFS and OS



**Table 2. Randomized studies of cytarabine dose for AML induction therapy**

Study	Age (y)	Patients (N)	Experimental arm	Control arm	Conclusions
SWOG <sup>10</sup>	15-64	723	A, 2000 mg/m <sup>2</sup> /12 h d1-6* D, 45 mg/m <sup>2</sup> d7-9 cycle 1†	A, 200 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-7 D, 45 mg/m <sup>2</sup> d5-7 cycle 1†	Similar response rate Higher early death rate Longer RFS in patients aged <50 y Similar OS
ALSG <sup>11</sup>	15-60	301	A, 3000 mg/m <sup>2</sup> /12 h d1/3/5/7 D, 50 mg/m <sup>2</sup> d5-7 E, 75 mg/m <sup>2</sup> d1-7 cycle 1‡	A, 100 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-7 D, 50 mg/m <sup>2</sup> d5-7 E, 75 mg/m <sup>2</sup> d1-7 cycle 1‡	Higher response rate in one course Non significantly higher early death rate Longer RFS Similar OS
HOVON-SAKK <sup>12</sup>	18-60	860	A, 1000 mg/m <sup>2</sup> /12 h d1-5 I, 12 mg/m <sup>2</sup> d5-7 cycle 1	A, 200 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-7 I, 12 mg/m <sup>2</sup> d5-7 cycle 1	Similar response rate
			A, 2000 mg/m <sup>2</sup> /12 h d1/2/4/6 Am, 120 mg/m <sup>2</sup> d3/5/7 cycle 2§	A, 1000 mg/m <sup>2</sup> /12 h d1-6 Am, 120 mg/m <sup>2</sup> d3/5/7 cycle 2§	Similar EFS and OS
EORTC-GIMEMA AML12 <sup>13</sup>	15-60	1942	A, 3000 mg/m <sup>2</sup> /12 h d1/3/5/7 D, 50 mg/m <sup>2</sup> d1/3/5 E, 50 mg/m <sup>2</sup> d1-5 cycle 1	A, 100 mg/m <sup>2</sup> CIV d1-10 D, 50 mg/m <sup>2</sup> d1/3/5 E, 50 mg/m <sup>2</sup> d1-5 cycle 1	Higher response rate Similar early death rate Longer RFS and OS in patients aged ≤45 y

# Diğer Çabalar – Pürin Analoglarının Eklenmesi

**Table 4. Randomized trials of purine analogs associated to intensive chemotherapy**

Study	Analog	Treatment phase (age range [y])	Patients (N)	Treatment modalities	Conclusions
PALG <sup>28</sup>	Cladribine or fludarabine	Induction (16-60)	652	DAC vs DAF vs DA cycle 1	DAC: Higher response rate, similar RFS, longer OS* DAF: Similar response rate, similar RFS and OS†
NCRI AML16 <sup>29</sup>	Clofarabine	Induction (>60)	806	DA vs DClo cycle 1-2	Similar response rate‡ Similar RFS and OS
NCRI AML15 <sup>30</sup>	Fludarabine	Induction (0-73)	3106	DA vs ADE vs FLAG-Ida cycle 1-2	ADE: similar response rate, RFS and OS FLAG-Ida: Similar response rate§, higher rate of death in CR, longer RFS, similar OS
ALFA-0702 <sup>31</sup>	Clofarabine	Postremission (18-60)	221	CLARA vs HiDAC consolidation cycle 1-3	Longer RFS in non allo-HSCT patients Similar OS
CLASSIC I <sup>32</sup>	Clofarabine	First salvage (>55)	320	CLARA vs IDAC up to 3 cycles Longer EFS Similar OS	Higher response rate Higher early death rate

Alt grup analizlerinde durum biraz değişebiliyor, özellikle klofarabin eklenmesi kötü sitogenetik riske sahip hastalarda ve yine fludarabin eklenmesi (FLAG rejimleri) genç hastalarda daha iyi sonuçlarımlar ile ilişkili

# Sonuç

- NE YAZIK Kİ HENÜZ VE HALEN 7+3 en önemli ve yaygın kullanılan indüksiyon rejimi (EORTC-GIMEMA AML12 45 yaş altında, SWOG ve CALGB çalışmalarında HIDAC ile gençlerde iyi sonuçlanımlar)
- Gelecek :
  - İmmünotoksinler, bi-spesifik antikorlar, CAR modifiye immün efektör hücreler, antijen spesifik aşılar ve radyonüklid-işaretli antikorlar (umut vaadeden Faz 1 çalışmaları mevcut)