

2. HAMBURGER AML-SYMPOSIUM | MITTWOCH, 26.02.2020

AML MRD

Michael Heuser, MD

Hannover Medical School
Germany

Disclosures

Faculty: Michael Heuser

Relationships with financial interests:

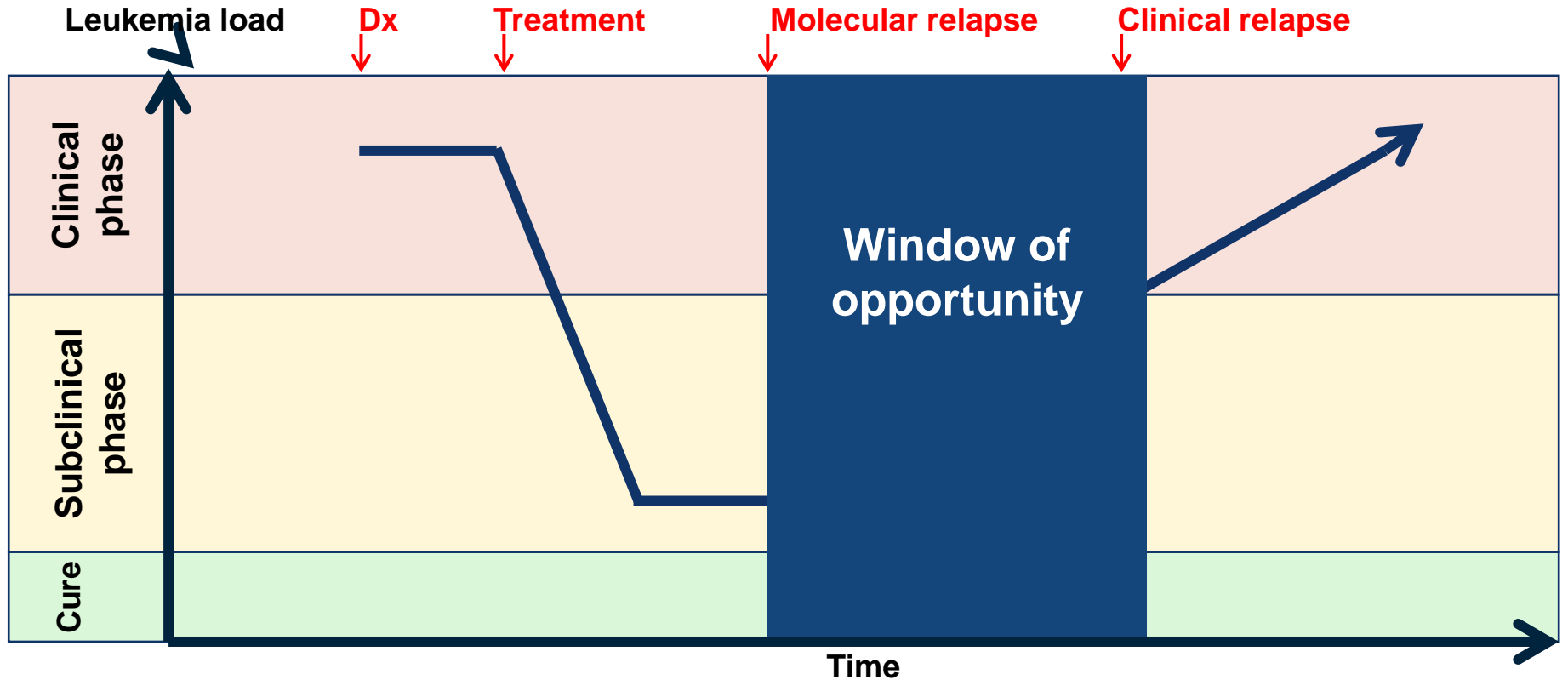
- Honoraria: Novartis, Pfizer, PriME Oncology
- Consulting or advisory role: Abbvie, Bayer Pharma AG, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer
- Research funding to institution: Astellas, Bayer Pharma AG, BergenBio, Daiichi Sankyo, Karyopharm, Novartis, Pfizer, Roche

- Anamnese:** 45 jähriger Patient, de novo AML, 80% Blasten im Knochenmark
- Genetik:** 46,XY NRAS und RUNX1 mutiert
- Therapie:** Induktion 1 und Konsolidation 1, CR
- MRD Analyse:** im Knochenmark ist RUNX1 positiv (VAF 0.1%)

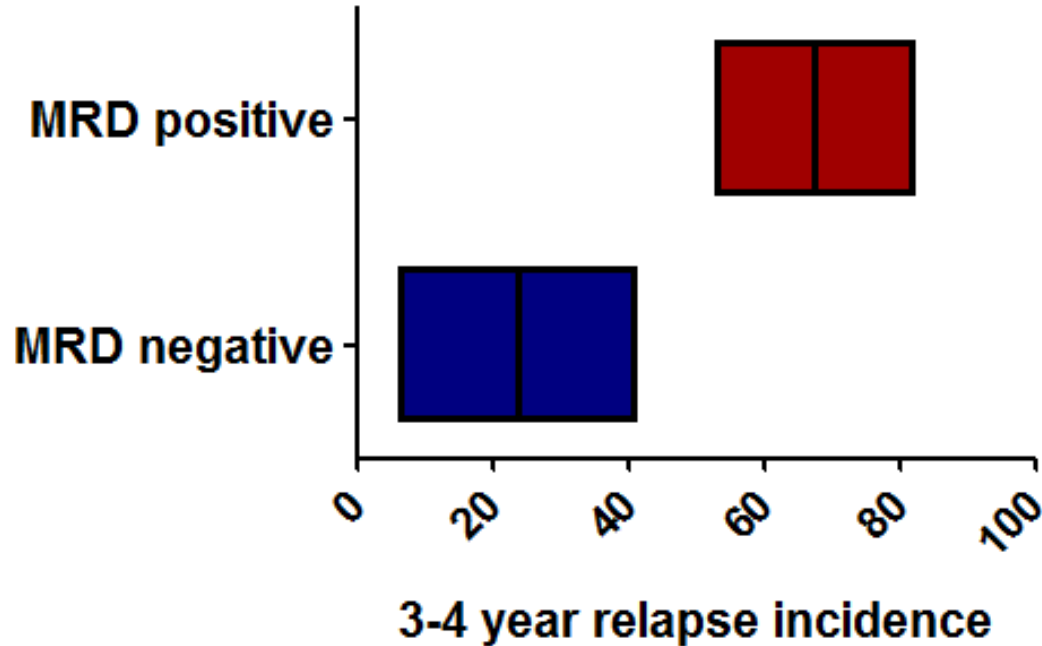
Welche weitere Therapie empfehlen Sie dem Patienten (Spender ist verfügbar)?

- A) 2 zusätzliche Kurse Konsolidierungstherapie
- B) allogene Transplantation mit einem passenden Fremdspender (MAC)
- C) allogene Transplantation mit einem haploidenten Spender (MAC)
- D) Venetoclax-haltige Therapie um MRD Last zu reduzieren, dann allogene Transplantation

Minimal => measurable residual disease



Prognostische Bedeutung von MRD in AML Patienten



Freeman et al. J Clin Oncol. 2018;36:1486-1497 Ivey et al. N Engl J Med. 2016;374: 422-433; Kronke et al. J Clin Oncology 2011; 29: 2709-2716; Shayegi et al. Blood 2013;122: 83-92 Buccisano et al. Blood 2010;116: 2295-2303;

Technologien für die MRD Quantifizierung

| Technology | Targets | AML patients covered |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| qRT-PCR | NPM1, fusion oncogenes Overexpressed genes (WT1) | 40% 60% |
| Multicolor flow-cytometry (MFC) | Leukemia-associated immunophenotype (LAIP) and Different-from-normal phenotype (DfN) | 80-90% |
| Next-generation sequencing | NPM1, fusion oncogenes, any leukemia-specific genetic aberration | 80-90% |
| Digital PCR | NPM1, fusion oncogenes, any leukemia-specific genetic aberration | 60% |

Übersicht

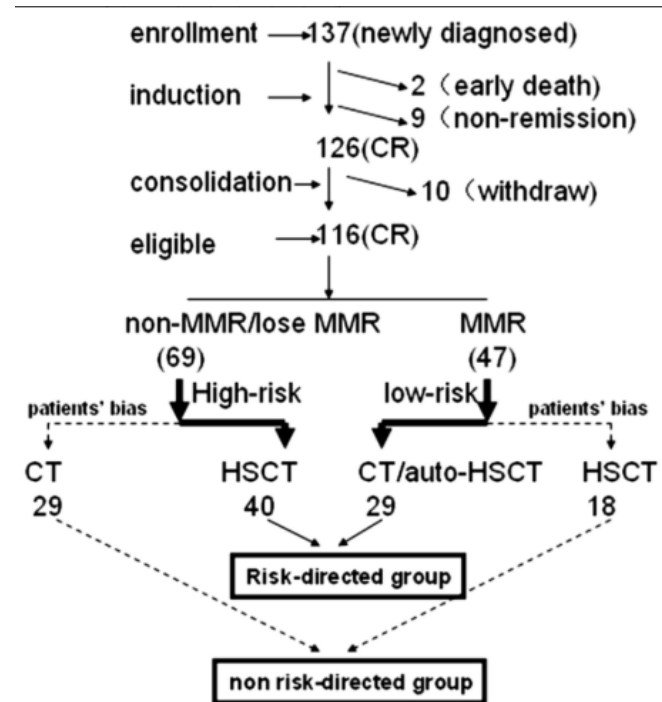
- **MRD-basierte Therapieentscheidungen**
- Sollte das MRD Ergebnis das Transplantationsverfahren beeinflussen?
- Rolle der MRD Messung vor und nach der Transplantation
- Therapiestrategien bei MRD positiven Patienten nach Transplantation
- Was empfehlen die Therapieleitlinien für MRD?

To transplant or not?

1. Therapieintensität erhöhen in MRD positiven ELN favorable risk Patienten durch eine allogene Transplantation (alloHCT)?

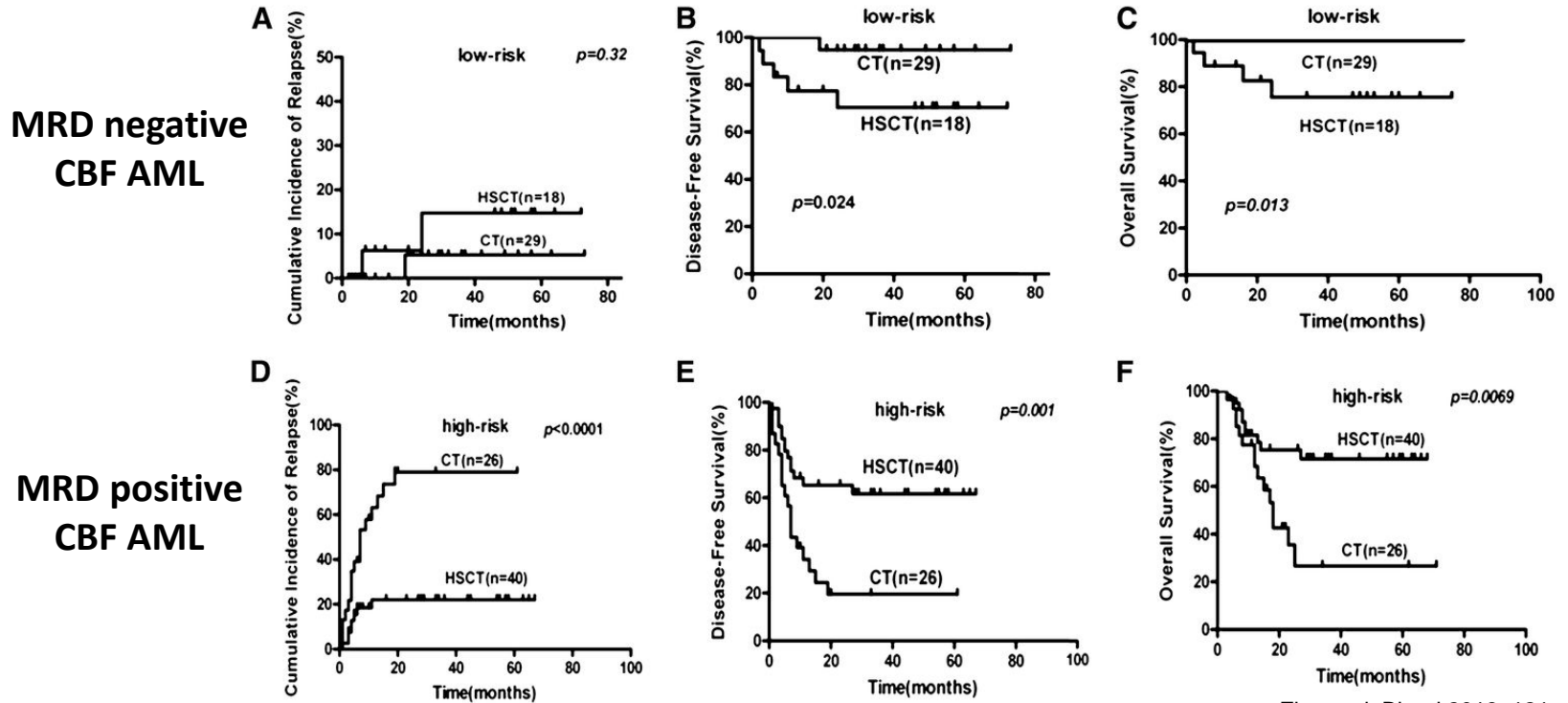
MRD Analyse in core-binding factor AML

- 116 CBF-AML patients in complete remission (RUNX1-RUNX1T1)
- MRD was monitored by qRT-PCR
- alloHCT was recommended to MRD positive patients



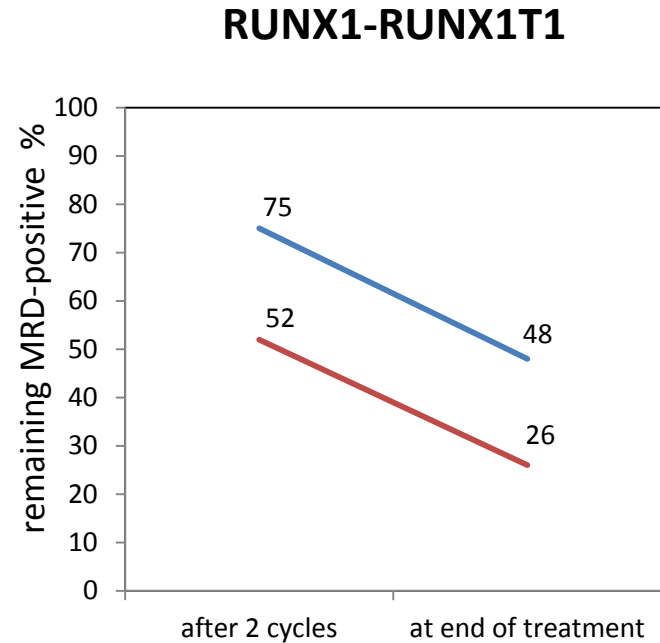
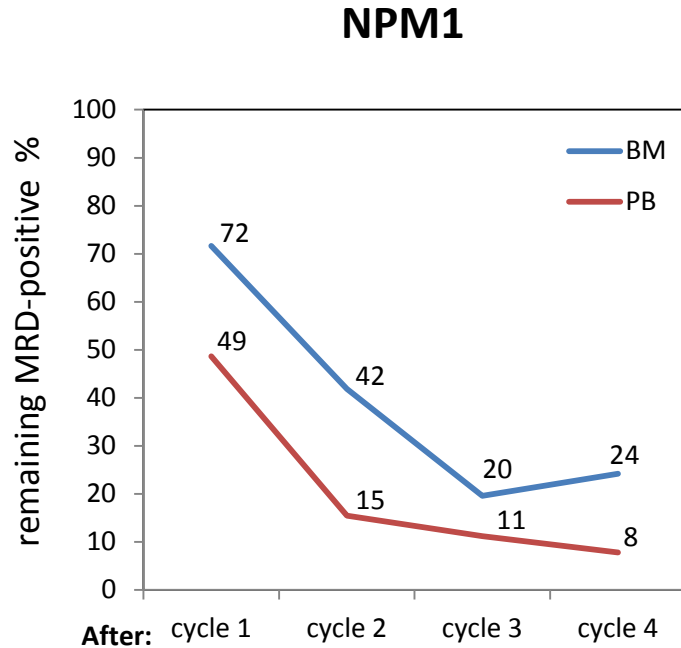
Zhu et al. Blood 2013; 121: 4056-4062

MRD positive CBF Patienten profitieren von alloHCT



Zhu et al. Blood 2013; 121: 4056-4062

Wann sollte MRD gemessen werden und in welchem Gewebe?



Kinetics of MRD may be more reliable and comparable than single time points

Übersicht

- MRD-basierte Therapieentscheidungen
- Sollte das MRD Ergebnis das Transplantationsverfahren beeinflussen?
- Rolle der MRD Messung vor und nach der Transplantation
- Therapiestrategien bei MRD positiven Patienten nach Transplantation
- Was empfehlen die Therapieleitlinien für MRD?

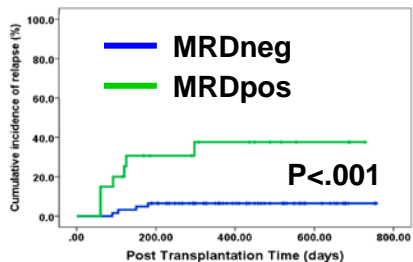
Erhöhung der alloreaktivität durch einen haploidenten Spender in MRD+ Patienten

- Prospektive monozentrische Studie (Peking University)
- 258 Patienten mit unmanipulierter haploidenten Transplantation and 82 Patienten mit passendem Familienspender
- Durchflusszytometrie-basierte MRD Messung im Knochenmark vor Transplantation
- 24% der Patienten waren MRD positiv

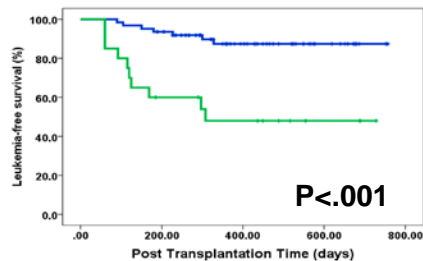
Überlebensvorteil mit haploidentem Spender in MRD+ patients

Matched-related donor

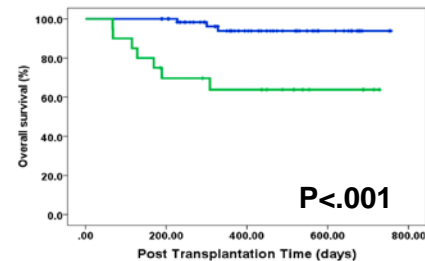
Relapse incidence



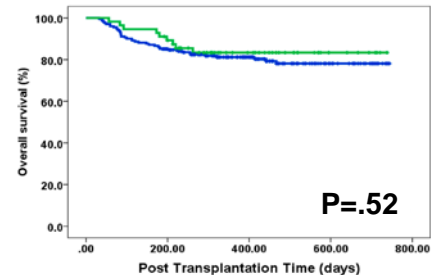
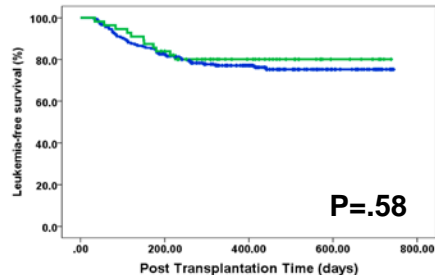
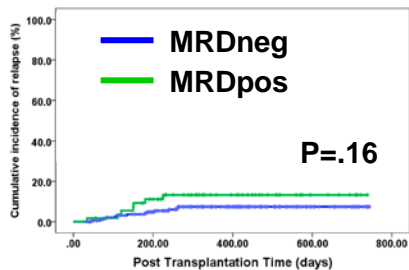
Leukemia-free survival



Overall survival



Haploidentical donor



Also significant in multivariate analysis

Chang et al. J Hematol Oncol 2017; 10: 134

Übersicht

- MRD-basierte Therapieentscheidungen
- Sollte das MRD Ergebnis das Transplantationsverfahren beeinflussen?
- **Rolle der MRD Messung vor und nach der Transplantation**
- Therapiestrategien bei MRD positiven Patienten nach Transplantation
- Was empfehlen die Therapieleitlinien für MRD?

MRD Analyse mit next-generation sequencing

Screening



Gene panel

116 AML patients



Complete remission
before alloHCT

MRD analysis
in complete remission

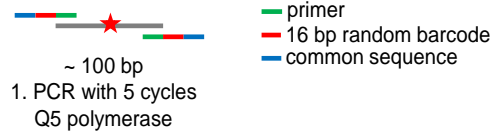


Error-corrected
Sequencing
(24 different
MRD markers)

Thol, ... Heuser, Blood 2018; 132: 1703-1713

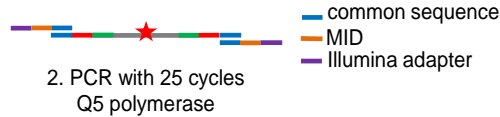
NGS-basierte MRD Analyse in CR vor alloHCT

A 1st PCR



— primer
— 16 bp random barcode
— common sequence

B 2nd PCR



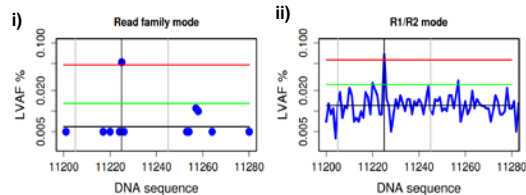
— common sequence
— MID
— Illumina adapter

C Sequencing



Pool up to 25 samples
MiSeq PE251

D Analysis



IDH2 (n=17)

RUNX1 (n=17)

NRAS (n=12)

FLT3 (n=11)

TP53 (n=9)

BCOR (n=6)

IDH1 (n=6)

KRAS (n=6)

SF3B1 (n=6)

STAG2 (n=6)

EZH2 (n=5)

BCORL1 (n=4)

PTPN11 (n=4)

TET2 (n=4)

WT1 (n=4)

PHF6 (n=3)

RAD21 (n=3)

ETV6 (n=2)

CBL (n=1)

DDX41 (n=1)

KDM6A (n=1)

SETBP1 (n=1)

SMC3 (n=1)

STAG1 (n=1)

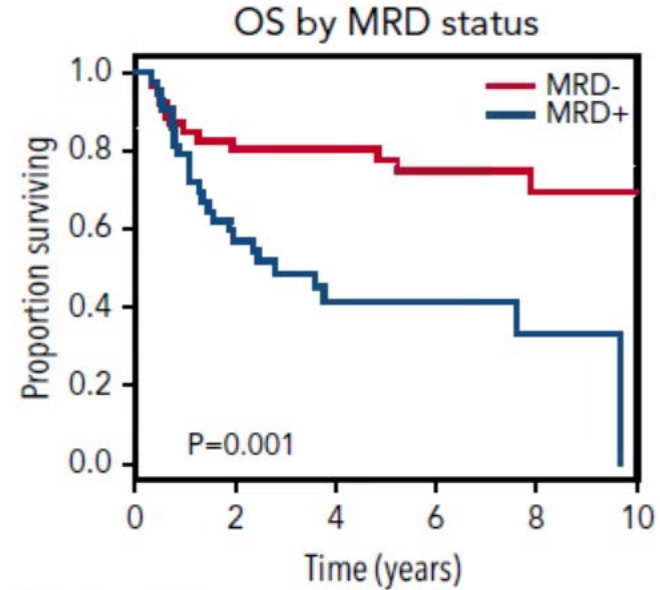
Of 96 patients 43 were MRD positive: 45%

Median sensitivity:

Variant allele frequency of 0.015%

Thol, ... Heuser, Blood 2018; 132: 1703-1713

NGS-MRD vor alloHCT ist ein prognostischer Marker

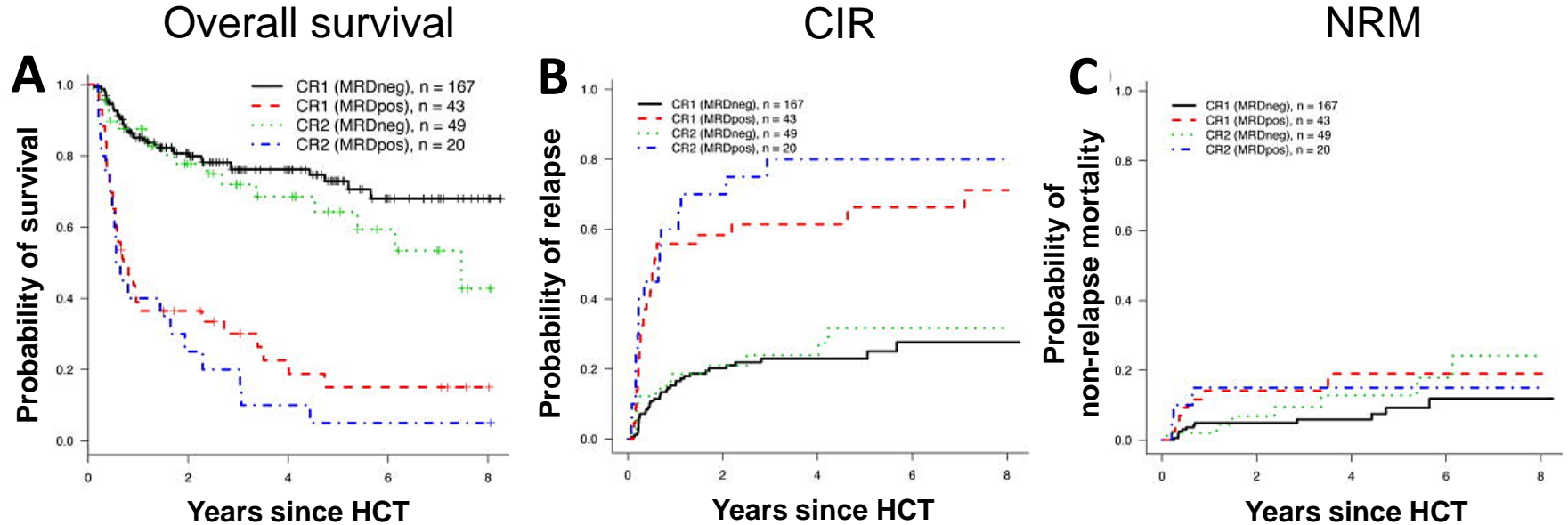


Number at risk:

| | | | | | | |
|------|----|----|----|----|----|---|
| MRD- | 53 | 39 | 31 | 22 | 14 | 7 |
| MRD+ | 43 | 23 | 13 | 12 | 5 | 0 |

Thol, ... Heuser, Blood 2018; 132: 1703-1713

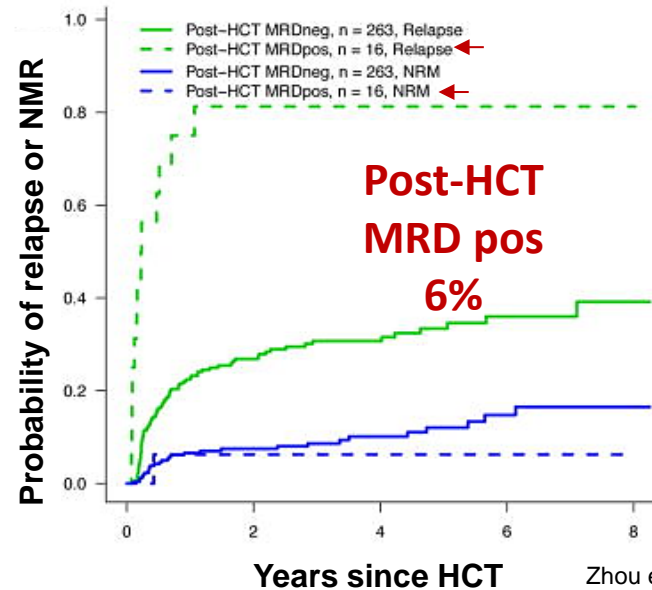
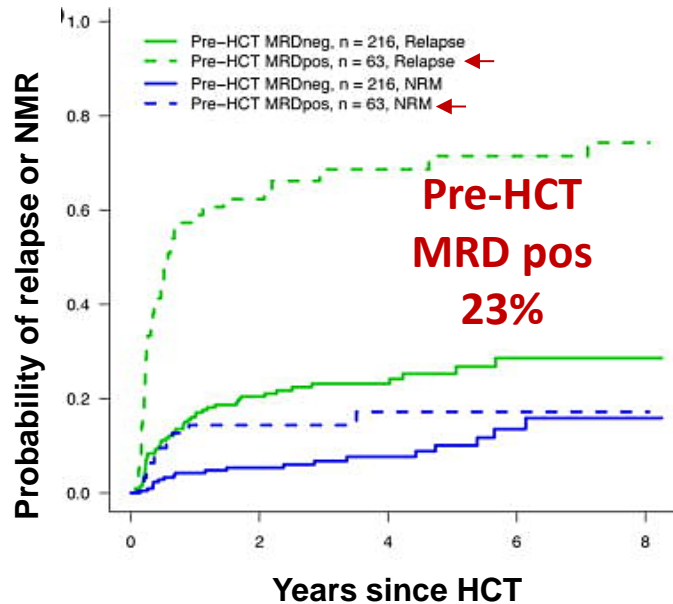
Prognostische Bedeutung der flow-MRD vor alloHCT



Zhou et al. *Leukemia*. 2016;30(7)

Nach alloHCT werden weniger Patienten als MRD-positiv detektiert

Association between pre- and post-HCT MRD status and outcome after HCT



Zhou et al. *Leukemia*. 2016;30(7)

Übersicht

- MRD-basierte Therapieentscheidungen
- Sollte das MRD Ergebnis das Transplantationsverfahren beeinflussen?
- Rolle der MRD Messung vor und nach der Transplantation
- Therapiestrategien bei MRD positiven Patienten nach Transplantation
- Was empfehlen die Therapieleitlinien für MRD?



Azacitidine als präemptive Therapie

Studiendesign

- Prospektive Studie in 198 Patienten mit AML oder MDS in morphologischer CR
- Monatliche MRD Analyse ab 2 Monate nach Therapieende
- Primärer Endpunkt: RFS nach 6 Zyklen Azacitidine

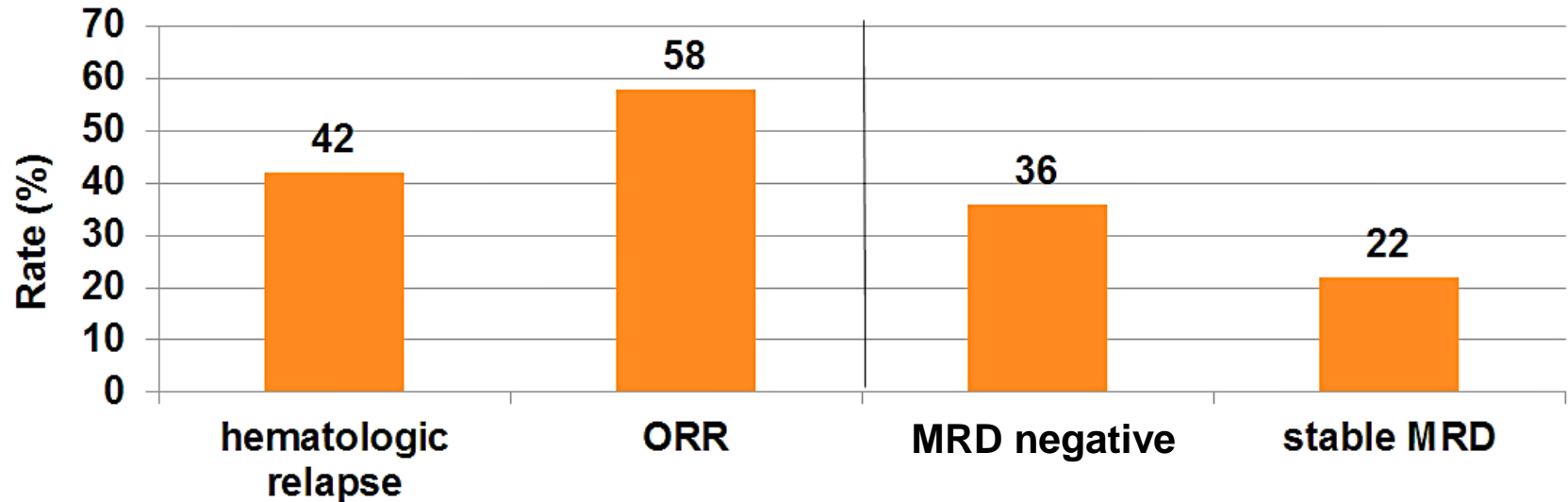
Patienten und Therapie

- 53 Patienten waren MRD positiv and erhielten AZA für 6 Zyklen
- Vorherige Cytarabine-Konsolidierung n=29, alloHCT Konsolidierung n=24
- Behandlung konnte für weitere 18 Zyklen fortgesetzt werden

Platzbecker et al. Lancet Oncology, 2018, 19:1668-79

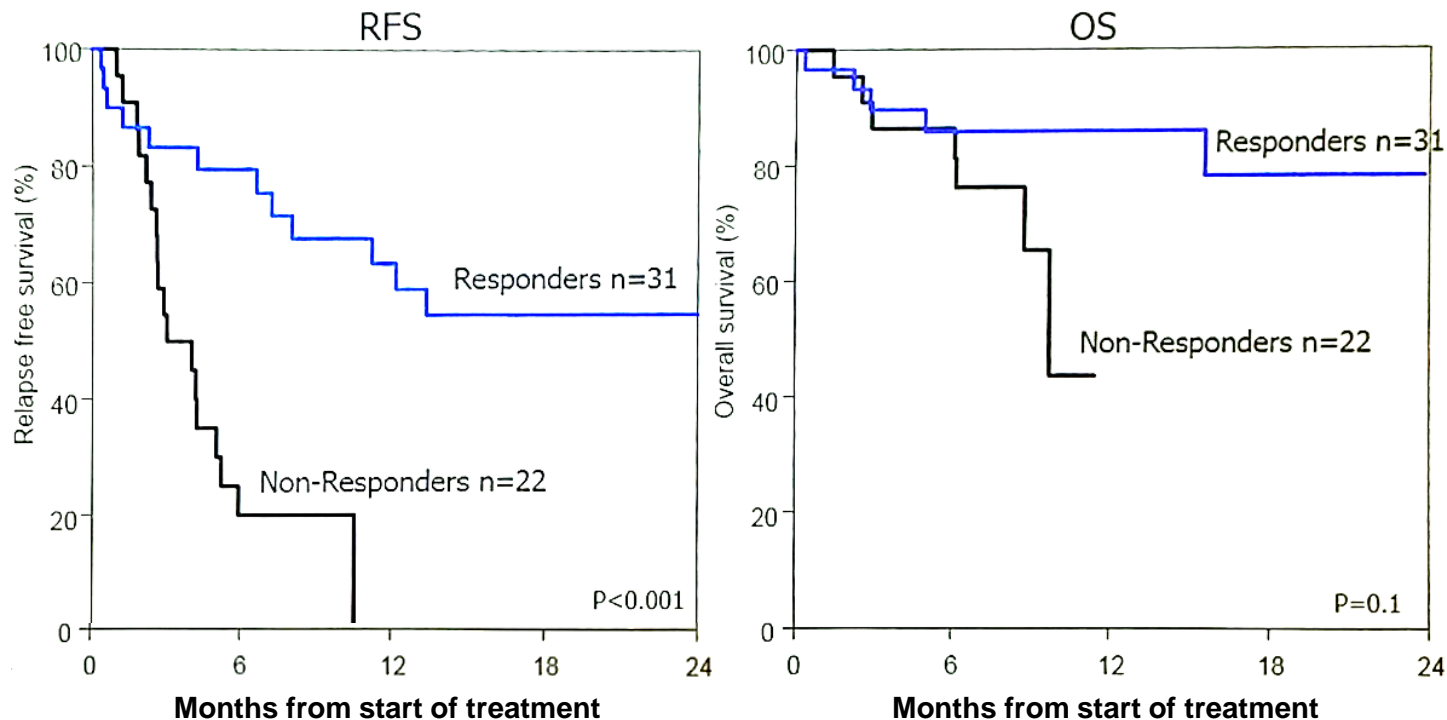
Azacitidine als prä-emptive Therapie

- AZA was started in 53 patients with molecular relapse



Platzbecker et al. Lancet Oncology, 2018, 19:1668-79

Azacitidine als prä-emptive Therapie



Platzbecker et al. ASH 2017 abstract #565

Übersicht

- MRD-basierte Therapieentscheidungen
- Sollte das MRD Ergebnis das Transplantationsverfahren beeinflussen?
- Rolle der MRD Messung vor und nach der Transplantation
- Therapiestrategien bei MRD positiven Patienten nach Transplantation
- Was empfehlen die Therapieleitlinien für MRD?

NCCN und ELN empfehlen die MRD Analyse in AML

NCCN recommendation (3.2019):

MRD assessment recommended after induction, before alloHCT, and depending on the regimen used.

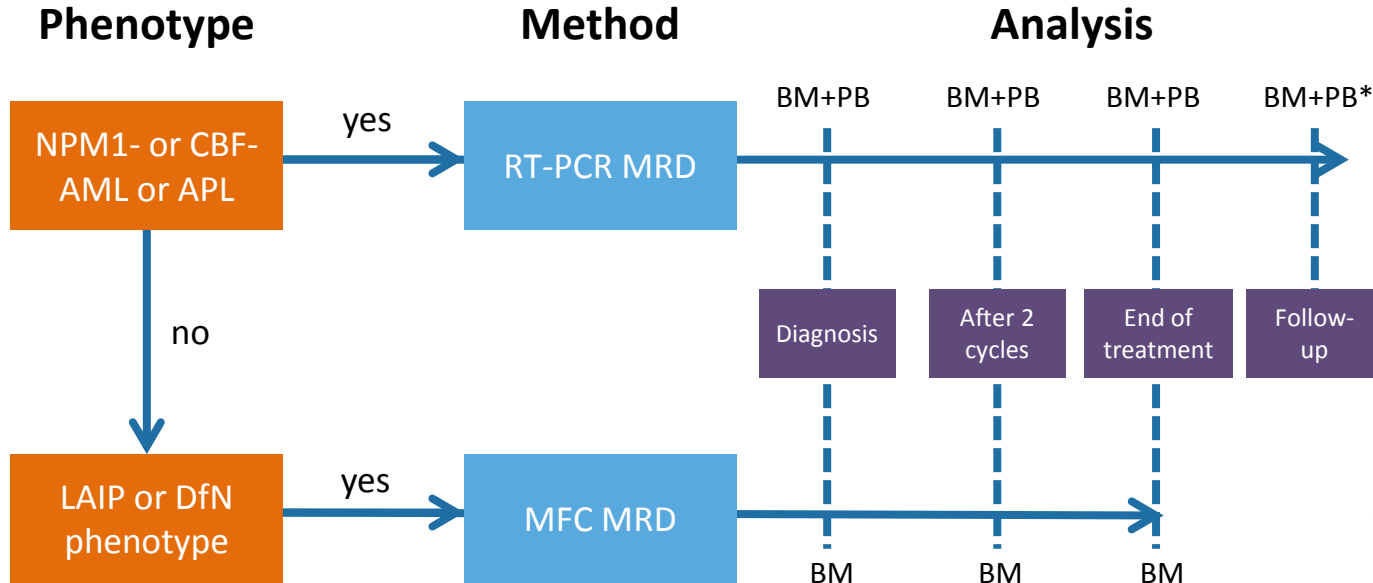
2017 ELN guideline recommendation:

Treatment response should be assessed by quantitative real-time PCR (qRT-PCR) or multicolor flow cytometry (MFC)

New ELN response criterion:

Complete remission (CR) without minimal residual disease (CR_{MRD-})

MRD Algorithmus für AML



DfN: Different-from-Normal (approach)
 LAIP: Leukemia-Associated immunophenotype
 MFC: Multicolor Flow Cytometry

* During follow-up PB may be investigated every 4-6 weeks instead of bone marrow every 3 months.

Zusammenfassung

- Die MRD Analyse wird empfohlen in AML Patienten, die intensiv behandelt werden
- Die ELN MRD Empfehlungen spezifizieren die klinische und technische Anwendung der MRD Analyse in AML Patienten
- NGS-MRD benötigt eine weitere Standardisierung
- MRD ist ein prädiktiver Biomarker in verschiedenen klinischen Szenarien basierend auf überwiegend retrospektiven Analysen

2. HAMBURGER AML-SYMPOSIUM | MITTWOCH, 26.02.2020

Thank you!

