



Neue AML-Guidelines und 1st line Therapie

Lars Bullinger

Charité Universitätsmedizin Berlin



Interessenskonflikte

1. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit

- Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Daiichi Sankyo, Gilead, Hexal, Janssen, Jazz, Pharmaceuticals, Menarini, Novartis, Pfizer

2. Honorare für Referententätigkeit

- Abbvie, Amgen, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Daiichi Sankyo, Janssen, Jazz Pharmaceuticals, Novartis, Pfizer, Sanofi, Seattle Genetics

3. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

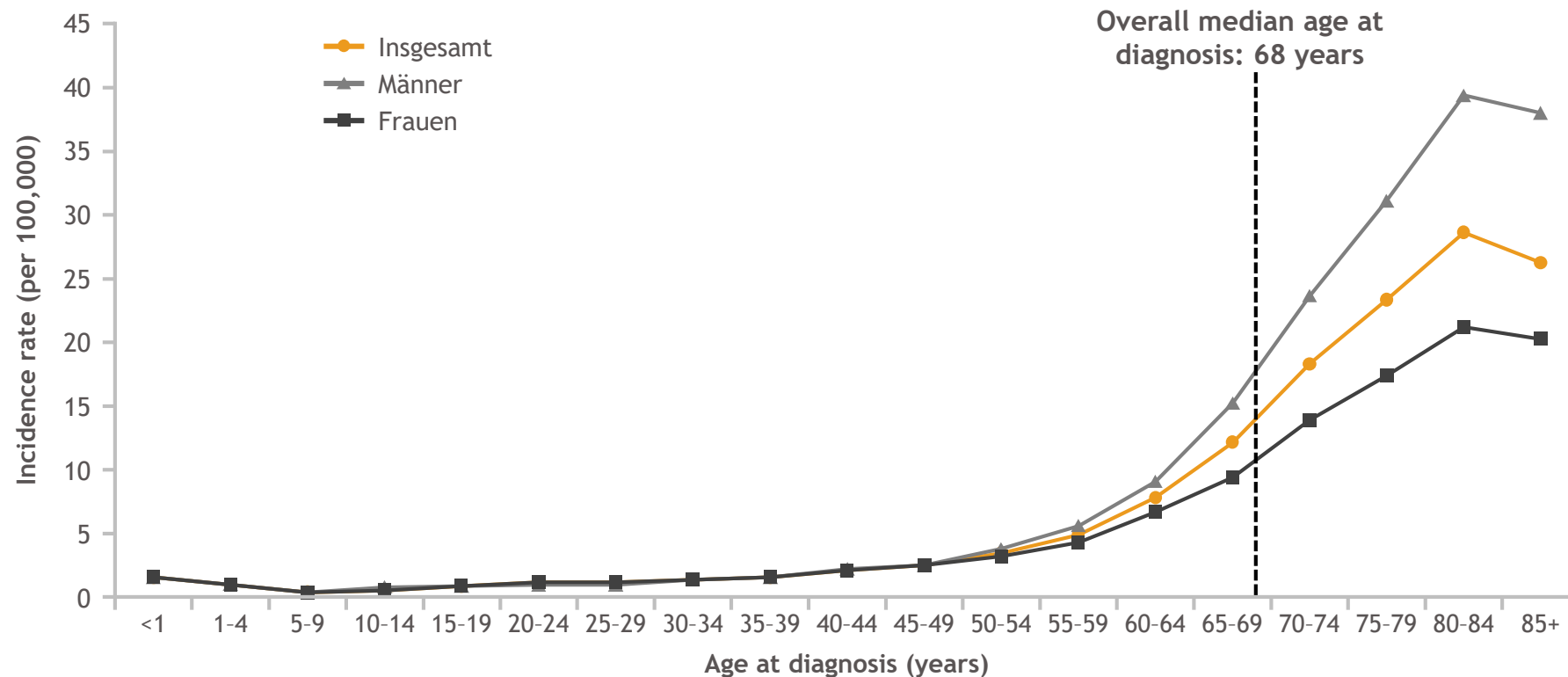
- Bayer, Jazz Pharmaceuticals

4. Andere finanzielle Beziehungen (Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten)

- Amgen, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche

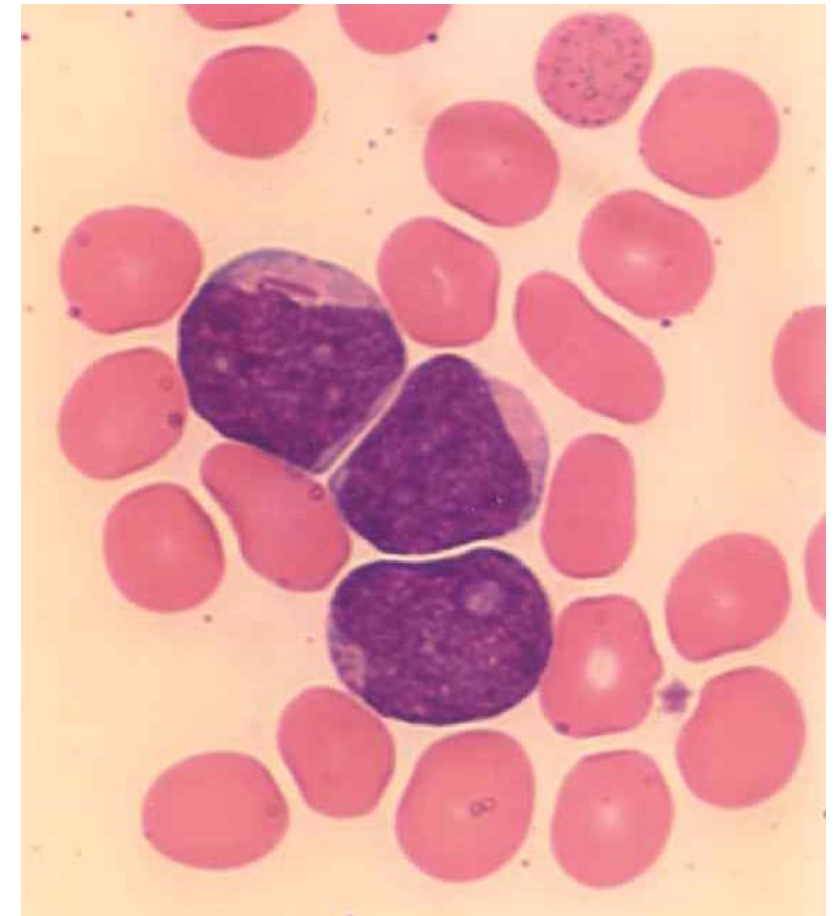
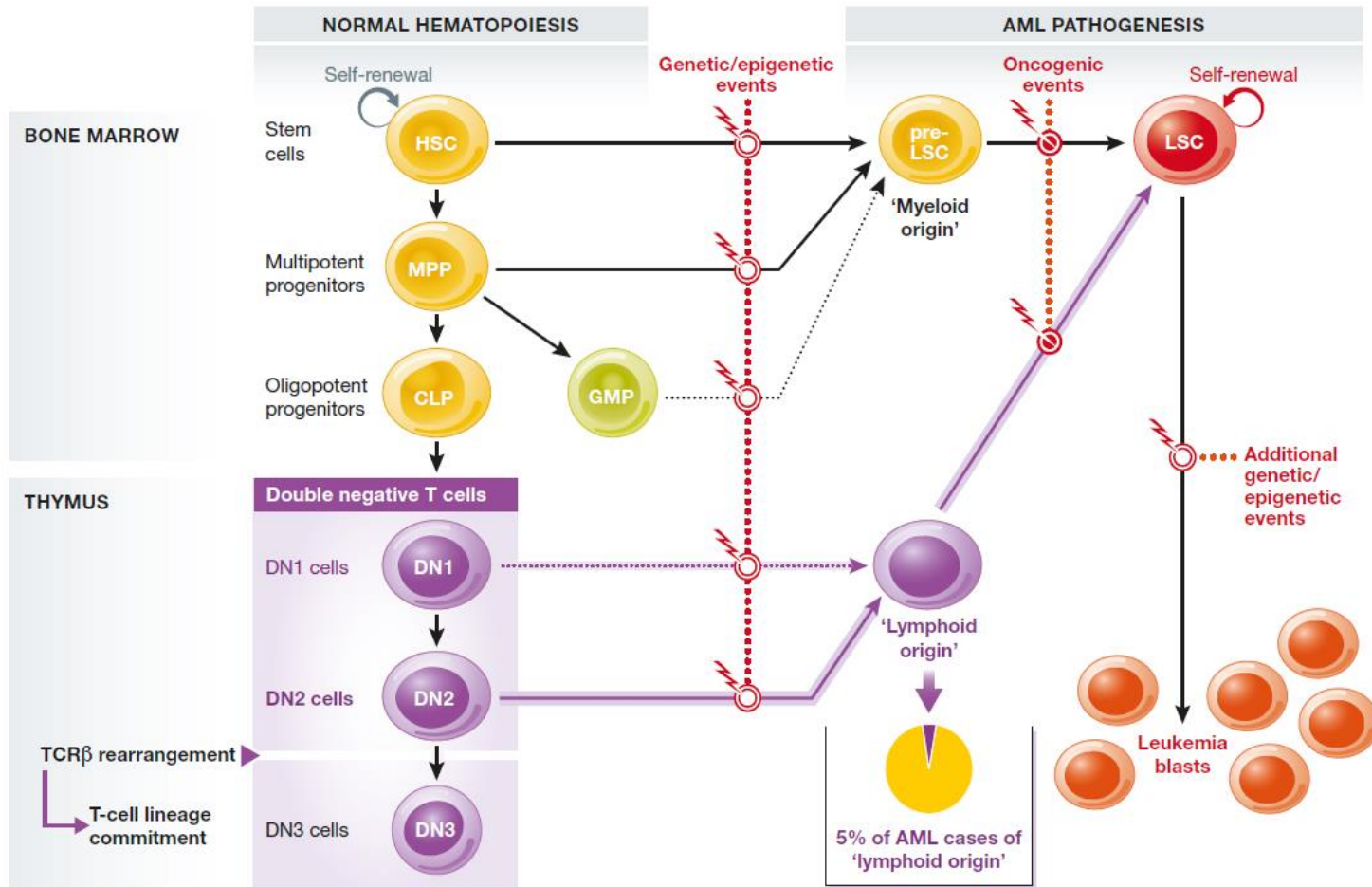
Die Inzidenz der AML nimmt mit dem Alter zu

AML Inzidenz anhand des Alters zum Diagnosezeitpunkt (USA; 2011-2016)*

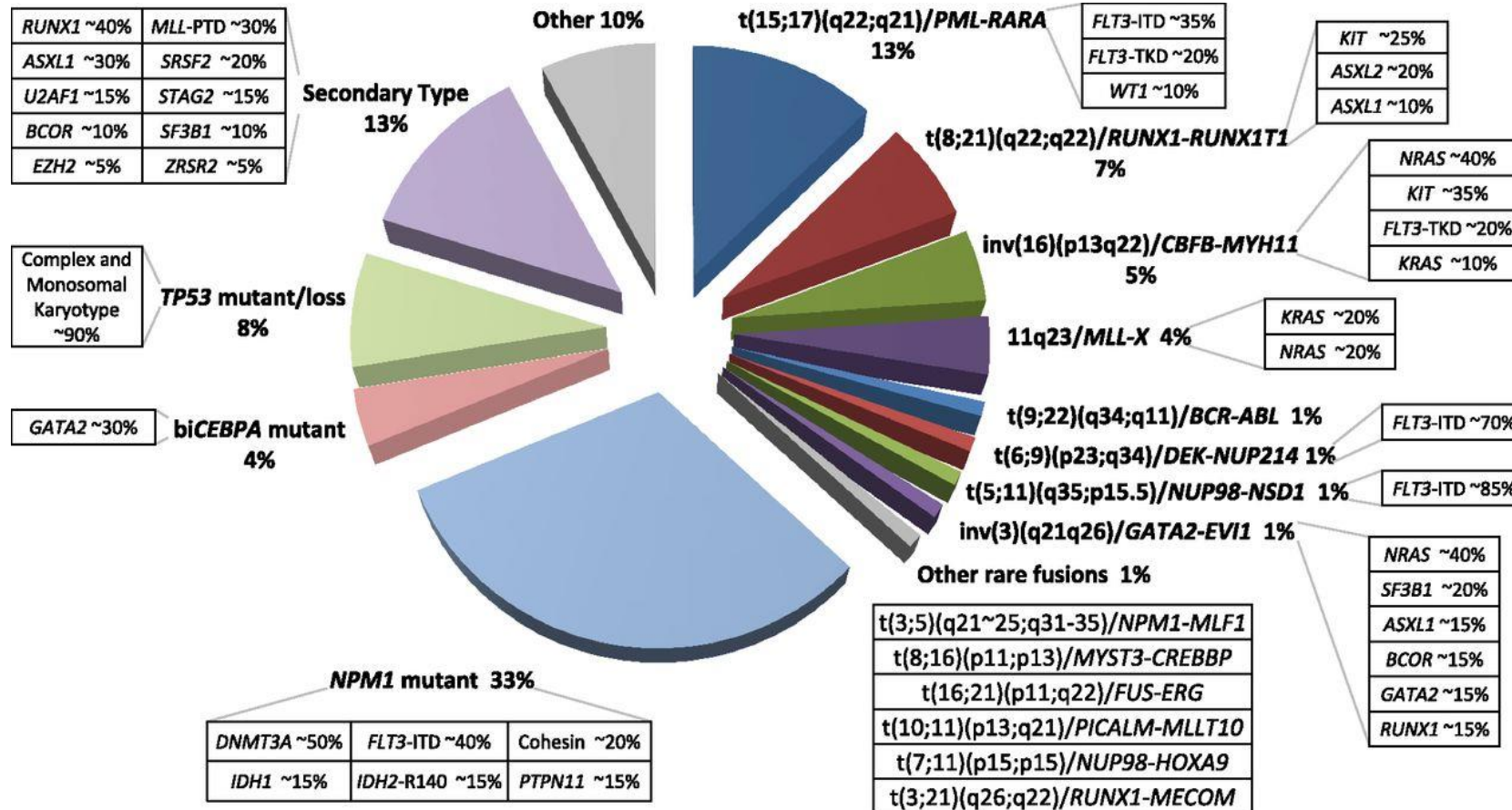


Die AML ist überwiegend eine Erkrankung des älteren Patienten mit etwas höherer Inzidenz bei Männern; die Mehrzahl der Patienten ist ≥ 65 Jahre alt

AML Pathogenese – „Cell of origin“



Genetische Klassifikation: AML-Subtypen von diagnostischer und prognostischer Wichtigkeit



- Es gibt ≥ 10 verschiedene genetisch definierte AML-Subtypen¹, die z.T. biologisch und prognostisch relevant sind
 - Der Subtyp mit *NPM1*-Mutation bildet die größte Gruppe^{1,2}
 - Viele AML-Subtypen werden „zytogenetisch“ definiert^{1,2}
- ⇒ Zytogenetik wichtig für die diagnostische Aufarbeitung der AML.³

WHO 2016 AML Diagnose Algorithmus

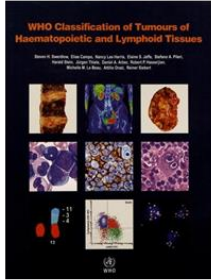
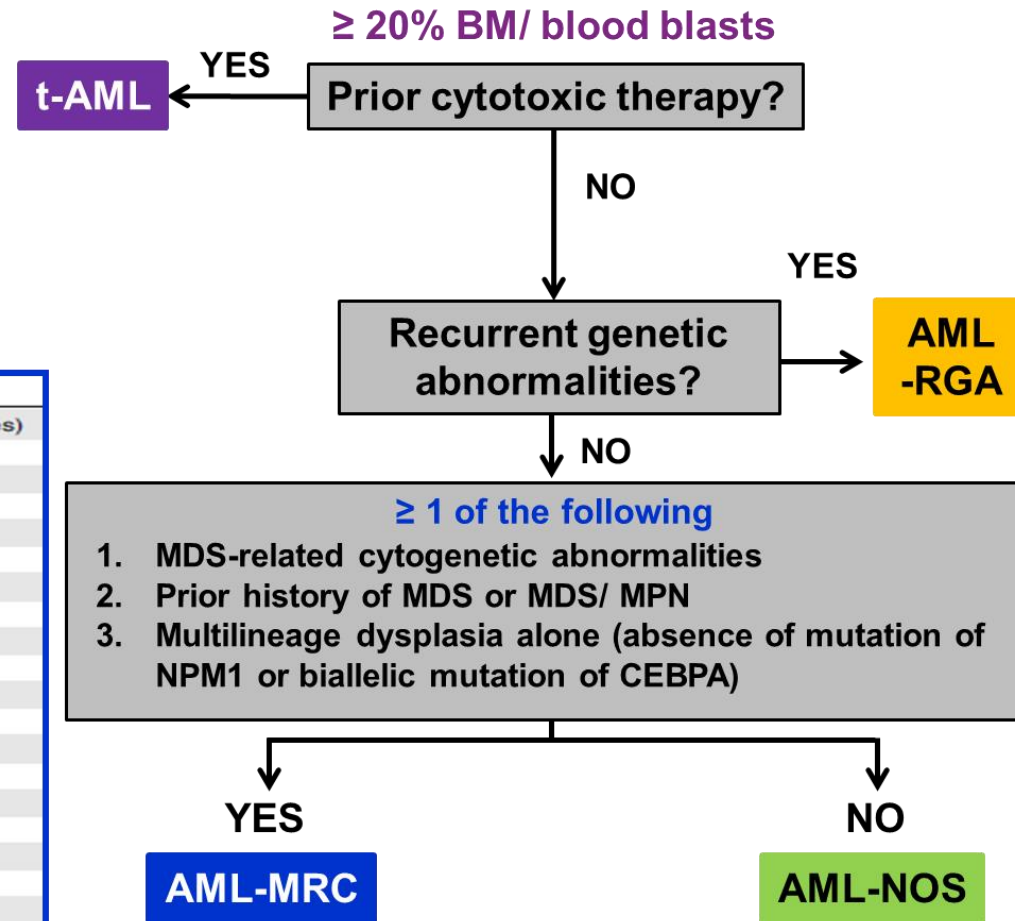


Image with permission from WHO

Cytogenetic abnormalities
Complex karyotype (3 or more abnormalities)
Unbalanced abnormalities
- 7/del(7q)
del(5q)/t(5q)
i(17q)/t(17p)
- 13/del(13q)
del(11q)
del(12p)/t(12p)
idic(X)(q13)
Balanced abnormalities
t(11;16)(q23.3;p13.3)
t(3;21)(q26.2;q22.1)
t(1;3)(p36.3;q21.2)
t(2;11)(p21;q23.3)
t(5;12)(q32;p13.2)
t(5;7)(q32;q11.2)
t(5;17)(q32;p13.2)
t(5;10)(q32;q21.2)
t(3;5)(q25.3;q35.1)



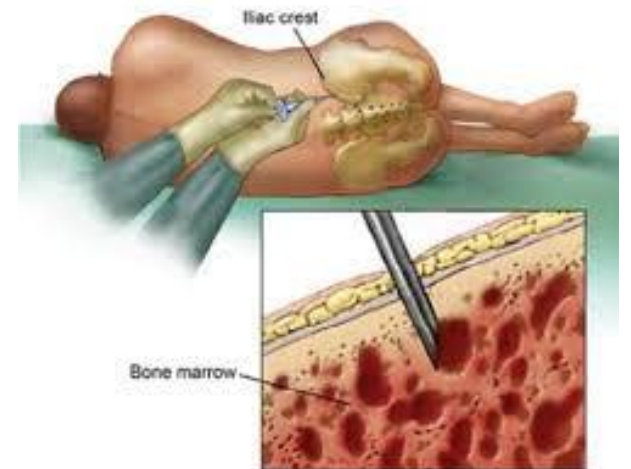
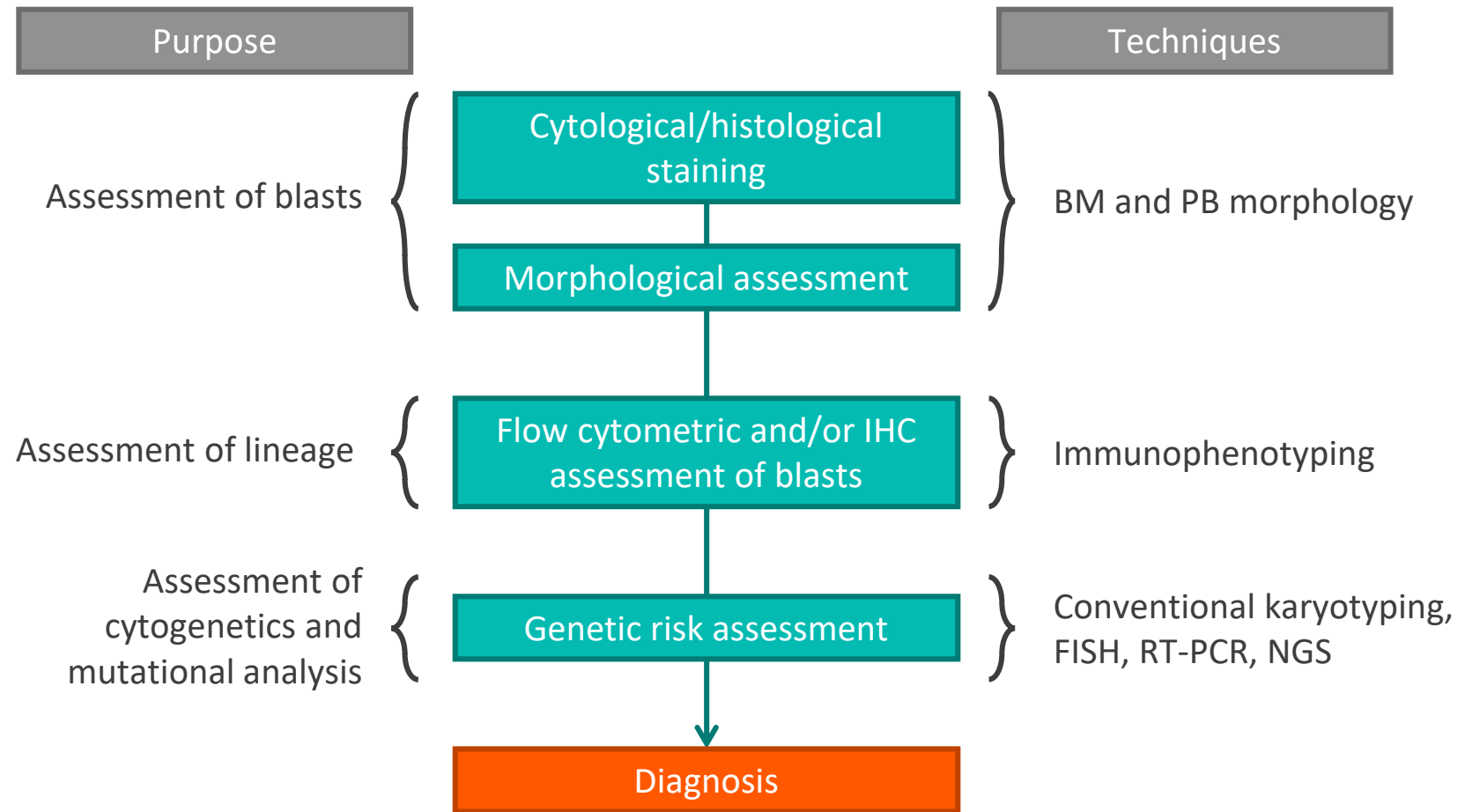
AML with recurrent genetic abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
APL with <i>PML-RARA</i>
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>
Provisional entity: AML with <i>BCR-ABL1</i>
AML with mutated <i>NPM1</i>
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i>
Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i>

AML, NOS
AML with minimal differentiation
AML without maturation
AML with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/monocytic leukemia
Pure erythroid leukemia
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis

AML: European LeukemiaNet Guidelines 2017

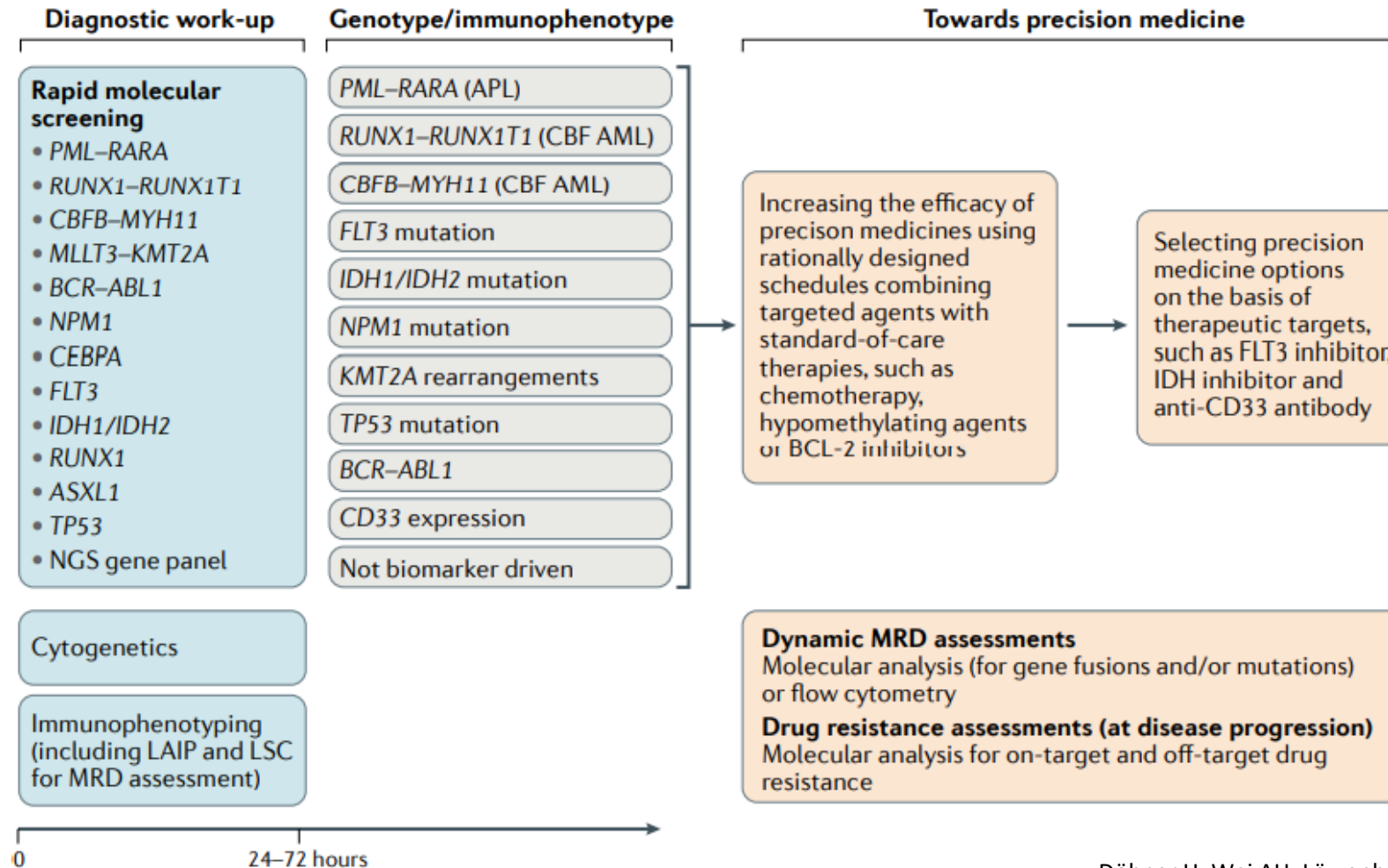
2017 ELN risk stratification by genetics	
Risk category*	Genetic abnormality
Favourable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD or with <i>FLT3</i> -ITD ^{low†} Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD ^{high†} Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD or with <i>FLT3</i> -ITD ^{low†} (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ‡ Cytogenetic abnormalities not classified as favourable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abnormalities (17p) Complex karyotype, [§] monosomal karyotypell Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD ^{high†} Mutated <i>RUNX1</i> [¶] Mutated <i>ASXL1</i> [¶] Mutated <i>TP53</i> [#]

Diagnostik der AML

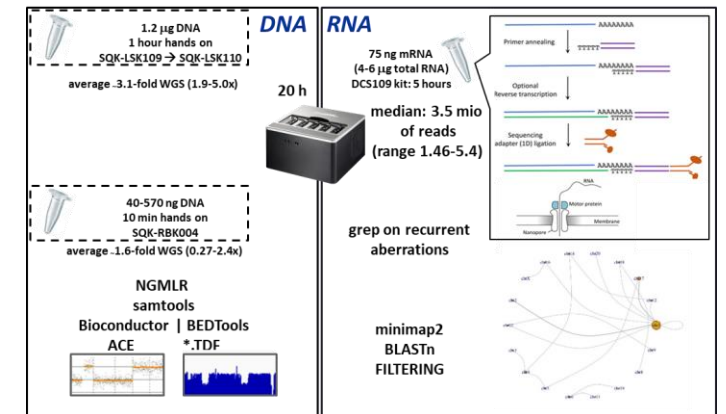


FISH = fluorescence in-situ hybridisation; IHC = immunohistochemistry
RT-PCR = reverse transcriptase polymerase chain reaction
NGS = next generation sequencing

Diagnostic Work-up for Precision Medicine in AML

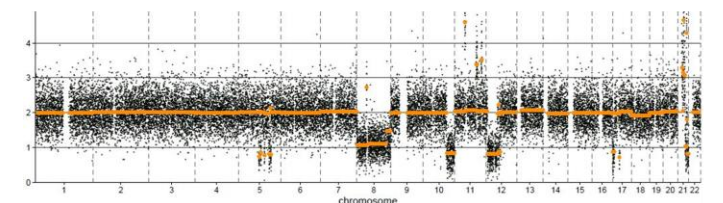


„Next Generation Karyotyping“ Oxford Nanopore Sequencing



CK-AML E453: 47-51, XX, add(1)(p34), der(2)t(1;2)(p?22;q?36), del(5)(q21q31), +8, der(8)t(8;8)(p22;q21), -10, der(12)add(12)(p11)add(12)(q24), +13, del(17)(p12), +1-4mar 7/46, XX 13

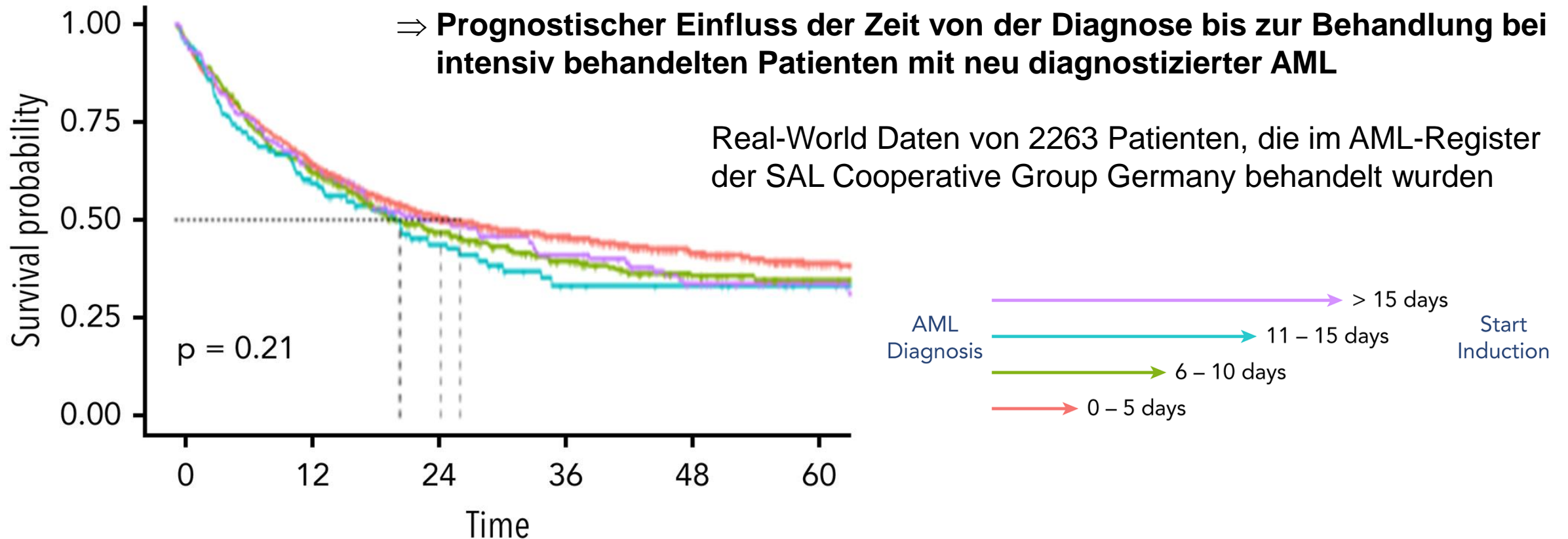
3.0-fold whole genome coverage; cellularity (predicted tumor content): 0.80; resolution: 0.1 Mbp:



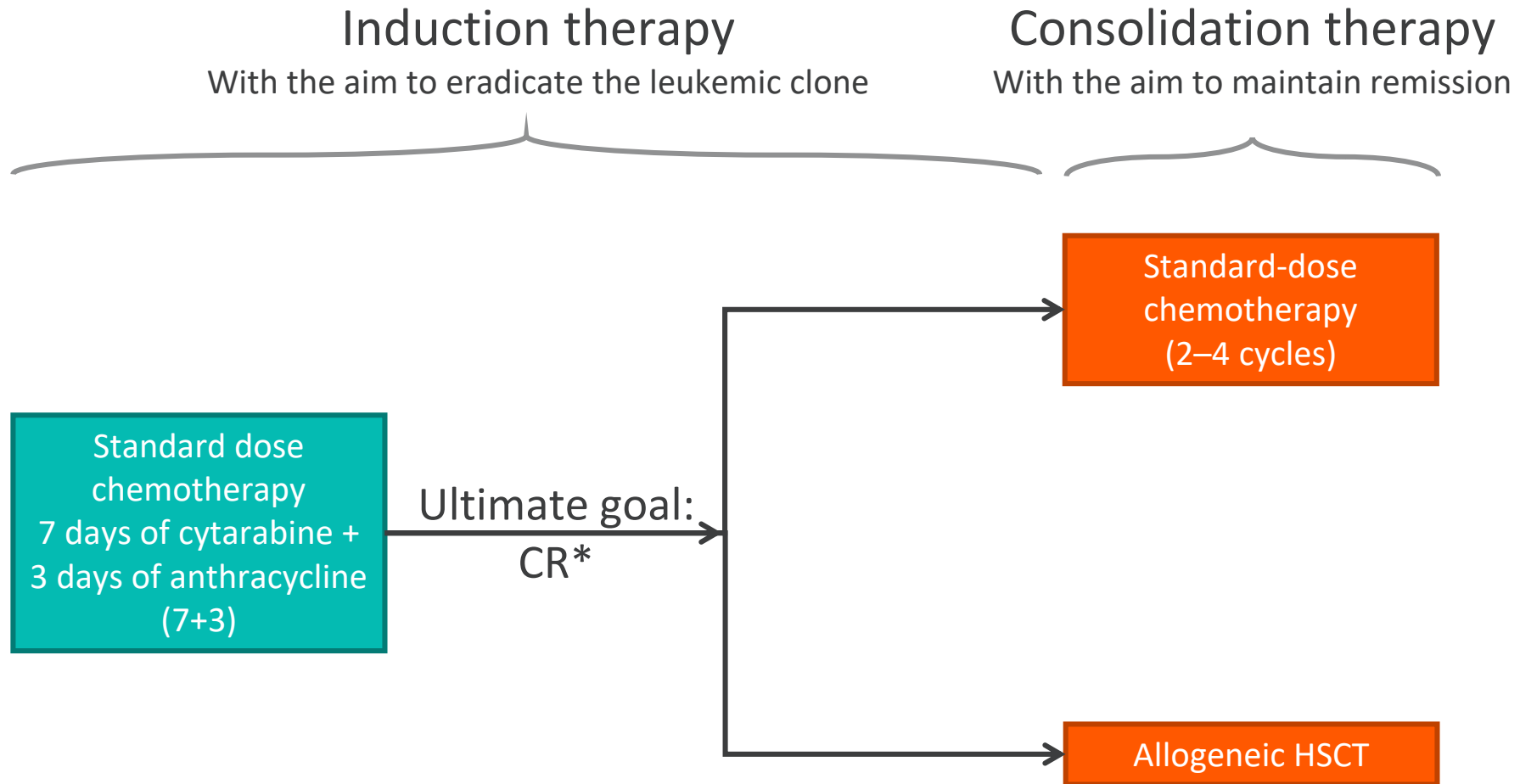
AML: Beeinflusst die Zeit von der Diagnose bis zur Behandlung die Prognose?

⇒ **Prognostischer Einfluss der Zeit von der Diagnose bis zur Behandlung bei intensiv behandelten Patienten mit neu diagnostizierter AML**

Real-World Daten von 2263 Patienten, die im AML-Register der SAL Cooperative Group Germany behandelt wurden



Therapie der AML - fitte Patient*innen

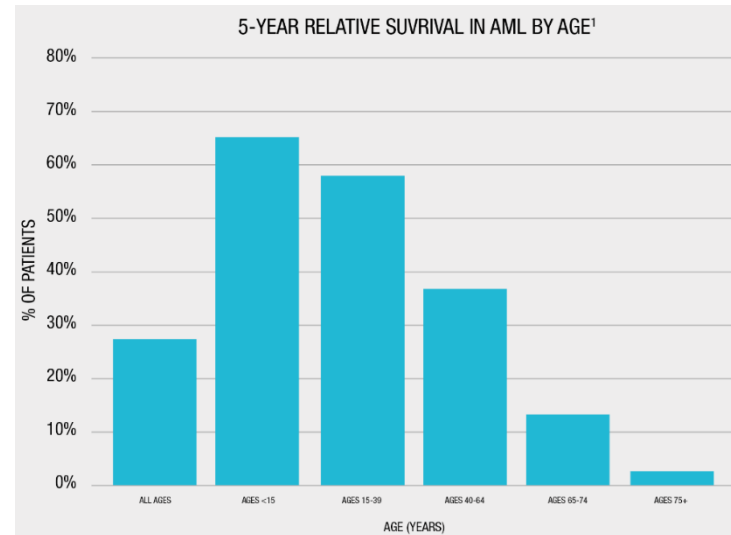


*Definition of CR according to the ELN: BM blasts <5%; absence of circulating blasts and blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$; platelets $\geq 100 \times 10^9/L$
ANC = absolute neutrophil count

Das 7+3 Kombinations-Chemotherapie-Schema war lange Zeit die Basis und die einzige mögliche Behandlung

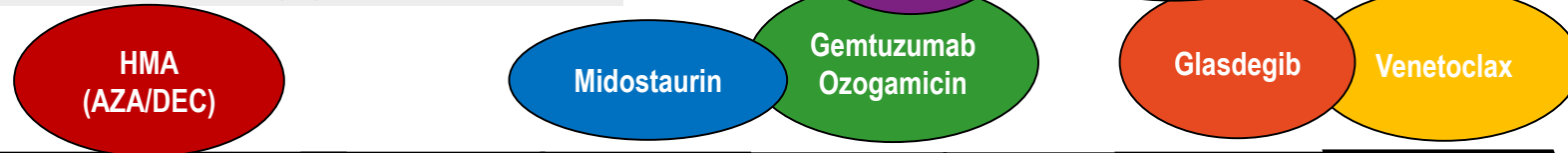
⇒ 40 Jahre lang „one size fits all“ konventionelle Chemotherapie nach dem 7+3 Schema

- AML allgemein schlechte Prognose
- hoher medizinischer Bedarf



⇒ Seit 2017 neue Therapieoptionen in Europa für die Erstlinientherapie erhältlich

- individualisierte Therapieentscheidungen



1970

2010

2015

2016

2017

2018

2019

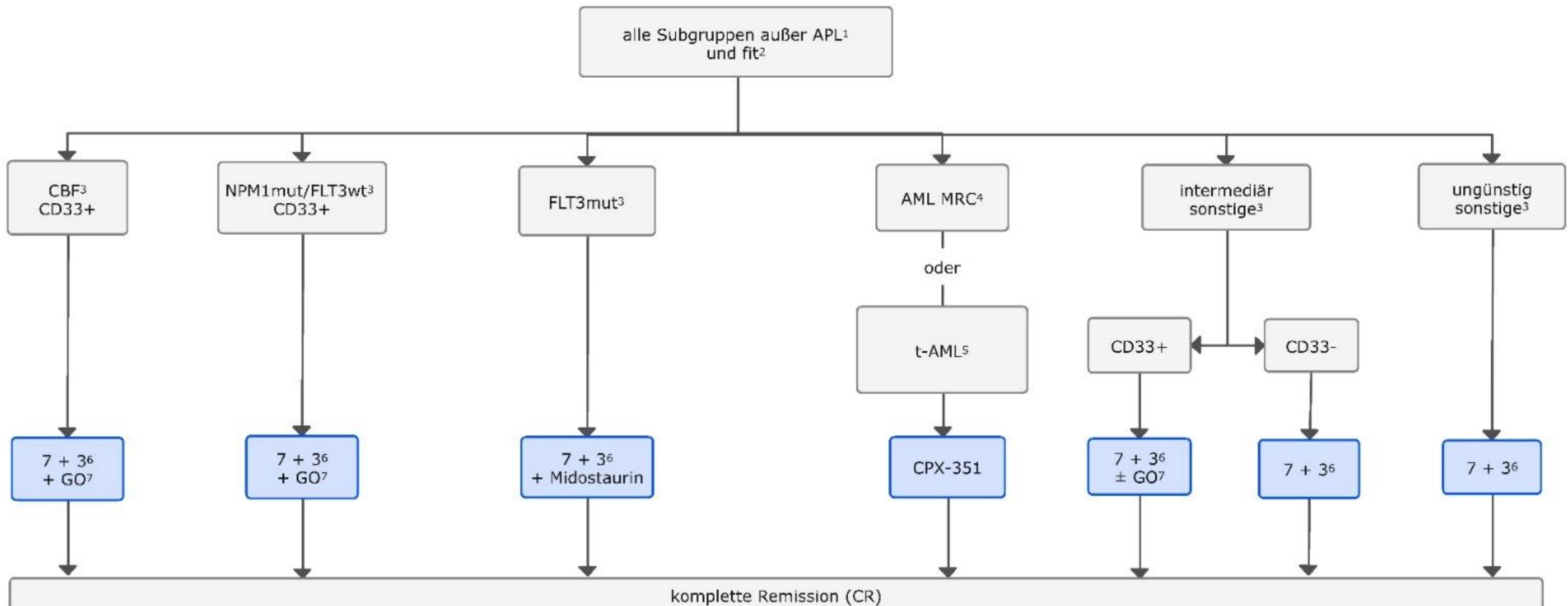
2020

2021

Daunorubicin + Cytarabin
(7+3 in freier Kombination)

DGHO Leitlinien: Intensive Therapie in der Erstlinienbehandlung

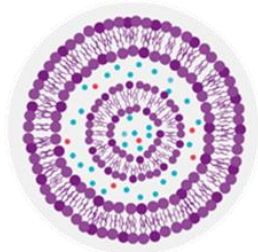
⇒ Zielgerichtete Therapien



CPX-351: Optimierte Freisetzung und Pharmakokinetik

Synergistisches, molares Verhältnis von 1:5

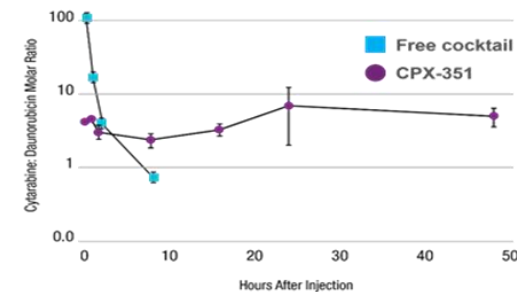
Daunorubicin und Cytarabin in einem festen molaren Verhältnis von 1:5 liposomaler Formulierung³



- liposomale Formulierung
- Daunorubicin Cytarabin
- 100 nm bilaminäre Liposomen¹
- Die liposomale Membran besteht aus DSPC, DSPG und Cholesterin in einem Verhältnis von 7:2:1¹

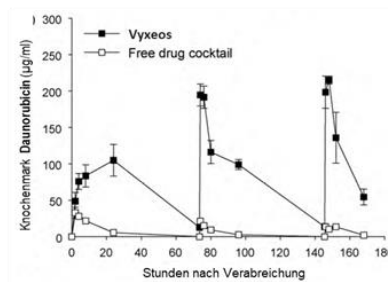
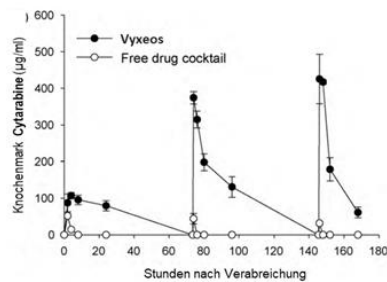
Verlängerte Wirkung

Das synergistische molare Verhältnis bleibt für einen längeren Zeitraum erhalten – mehr als 24 Stunden nach Verabreichung^{1,3}



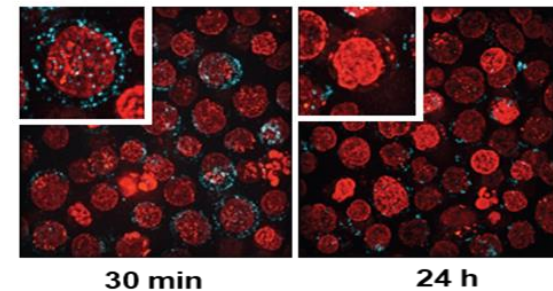
Hohe Konzentration

CPX-351 akkumuliert im Knochenmark und persistiert in hoher Konzentration^{*3,4}



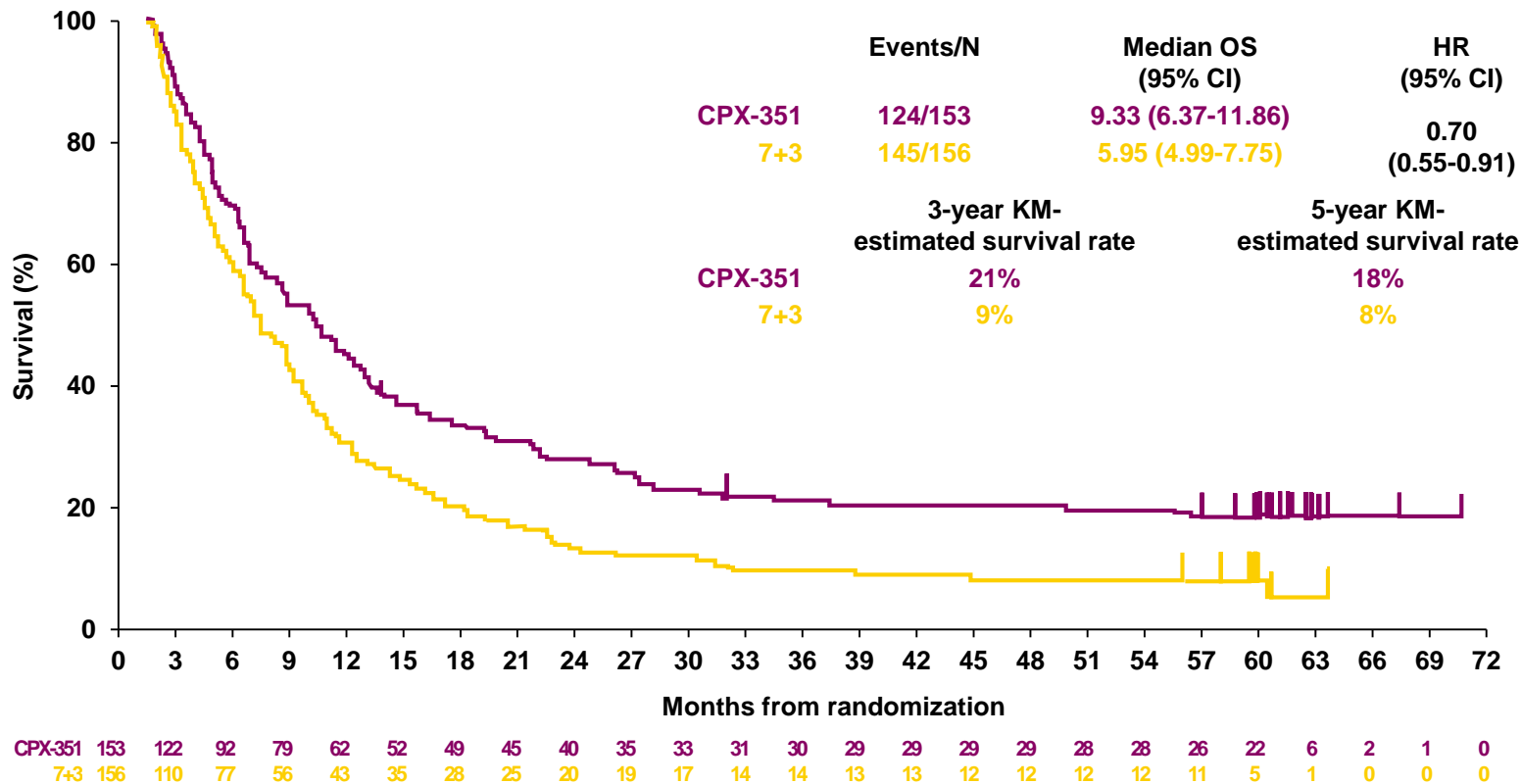
Bevorzugte Aufnahme

CPX-351 wird bevorzugt von Leukämiezellen vs. normalen Knochenmarkzellen aufgenommen^{†3,5}



CPX-351: Verbessertes Gesamtüberleben (OS) vs. „7+3“ in Gesamtpopulation nach 5 Jahren

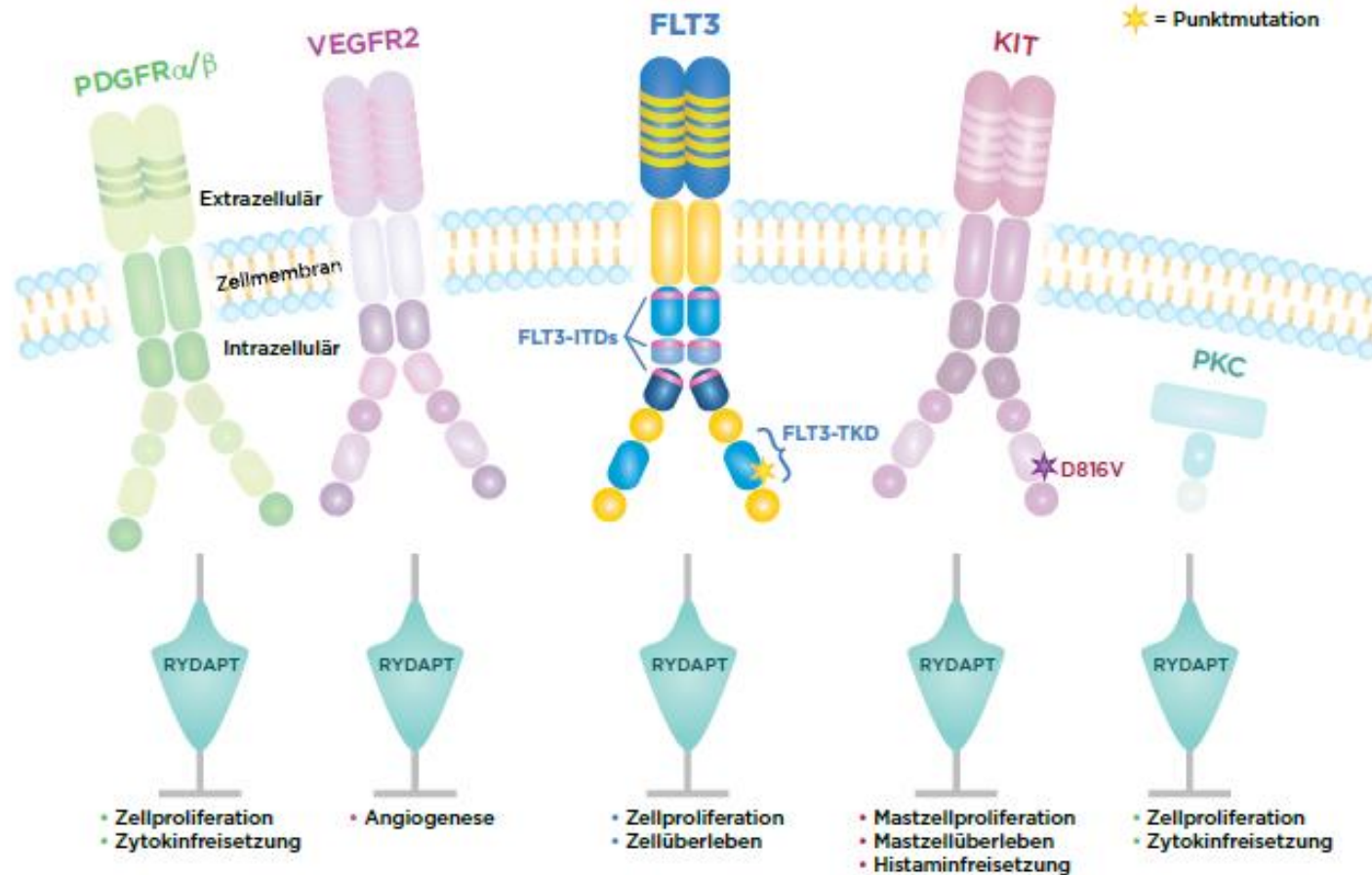
OS-Analyse der Gesamtpopulation (medianes Follow-up 60,65 Monate)



► **Bestätigung der Ergebnisse aus der Primäranalyse:**

- **Verbessertes medianes OS**
- **Vergleichbare Rate an Todesfällen aufgrund unerwünschter Ereignisse: 14% vs. 14%**

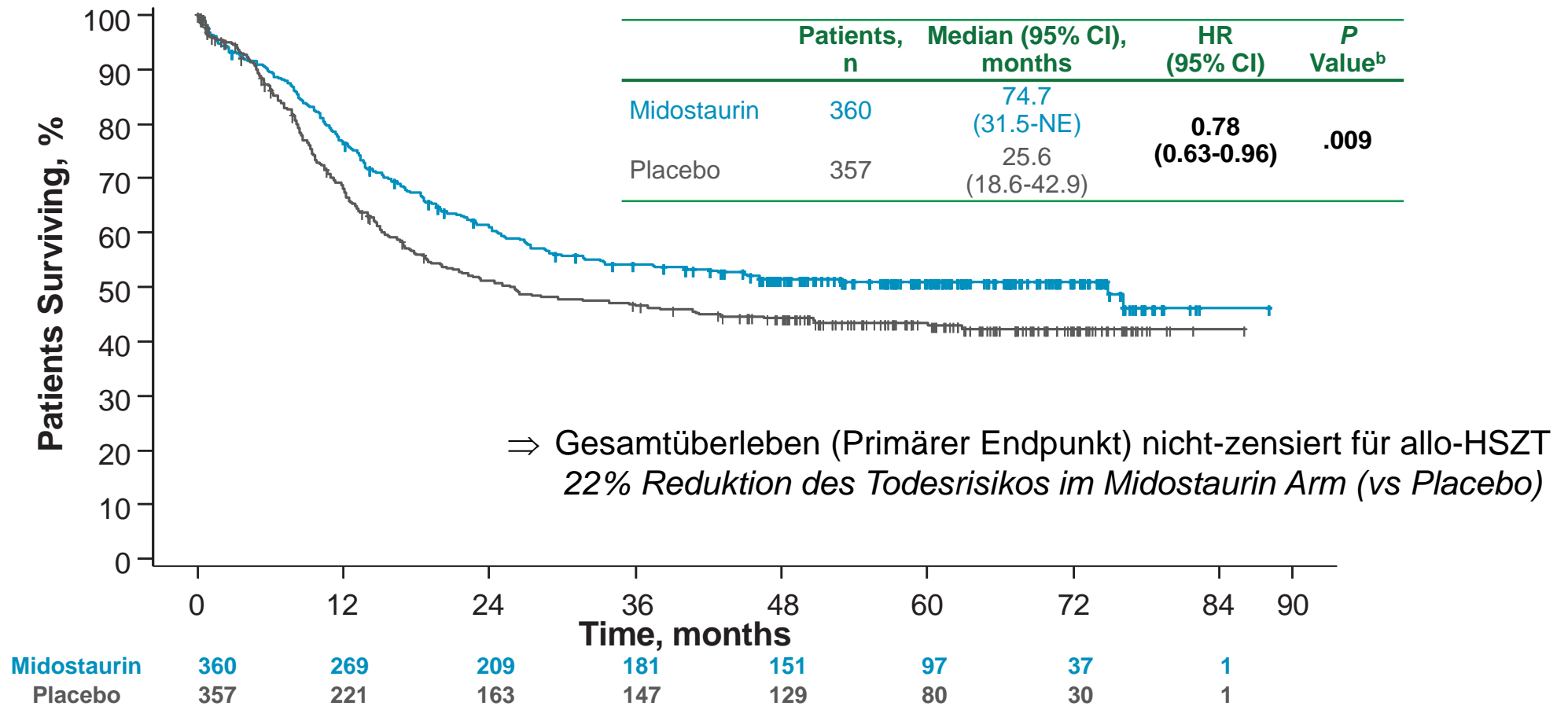
Midostaurin: Wirkmechanismus von Midostaurin



⇒ Midostaurin hemmt *FLT3* (Wildtyp und ITD/TKD-mutiert) und andere Protein-kinasen mit pathogenetischer Relevanz bei AML (PDGFR, VEGFR2, KIT, PKC)

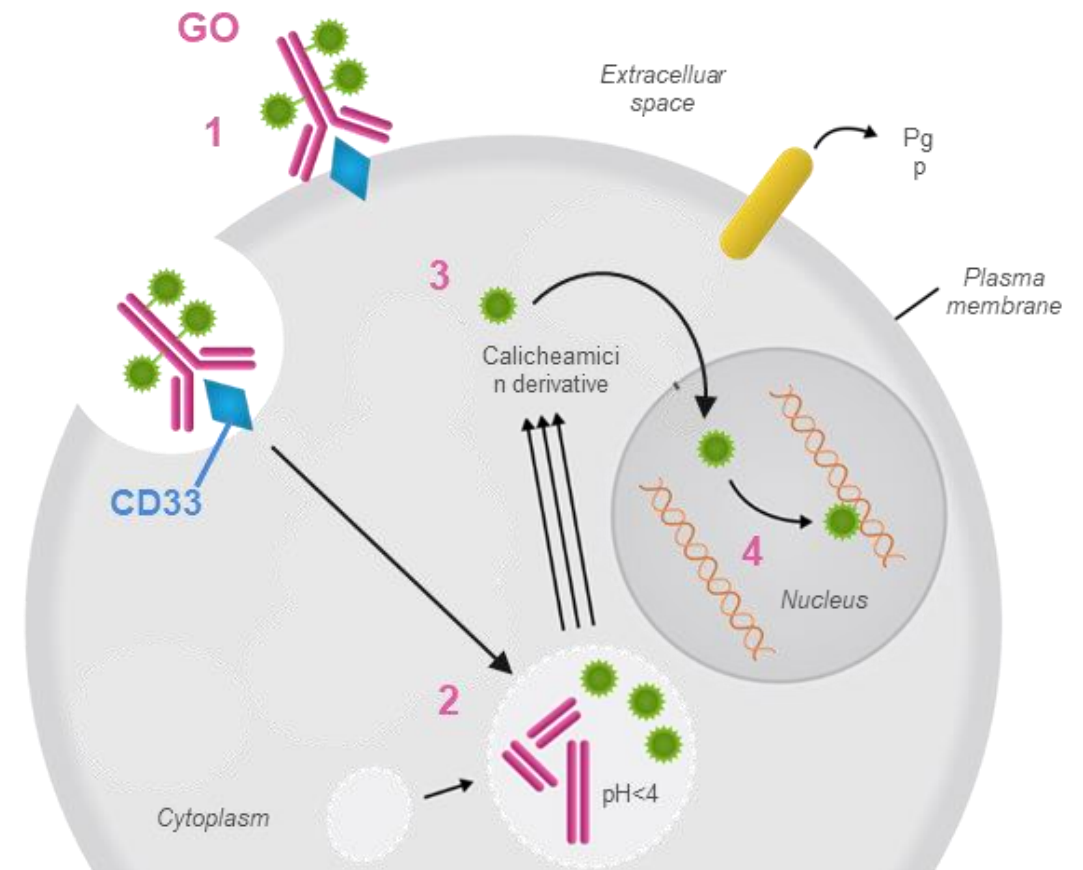
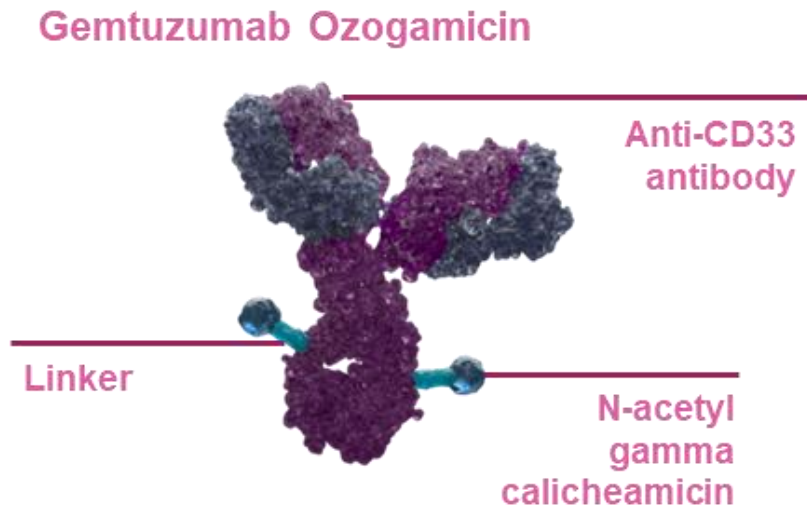
Midostaurin bindet an die katalytische Domäne der Rezeptor-Tyrosinkinase *FLT3* und anderer Proteinkinasen. Dadurch werden die rezeptorabhängigen mitogenen Signalwege unterbrochen und es kommt zum Wachstumsstopp der malignen Zellen.

RATIFY Studie: Chemotherapie + Midostaurin oder Placebo in neu diagn. AML mit *FLT3*-mutierter AML

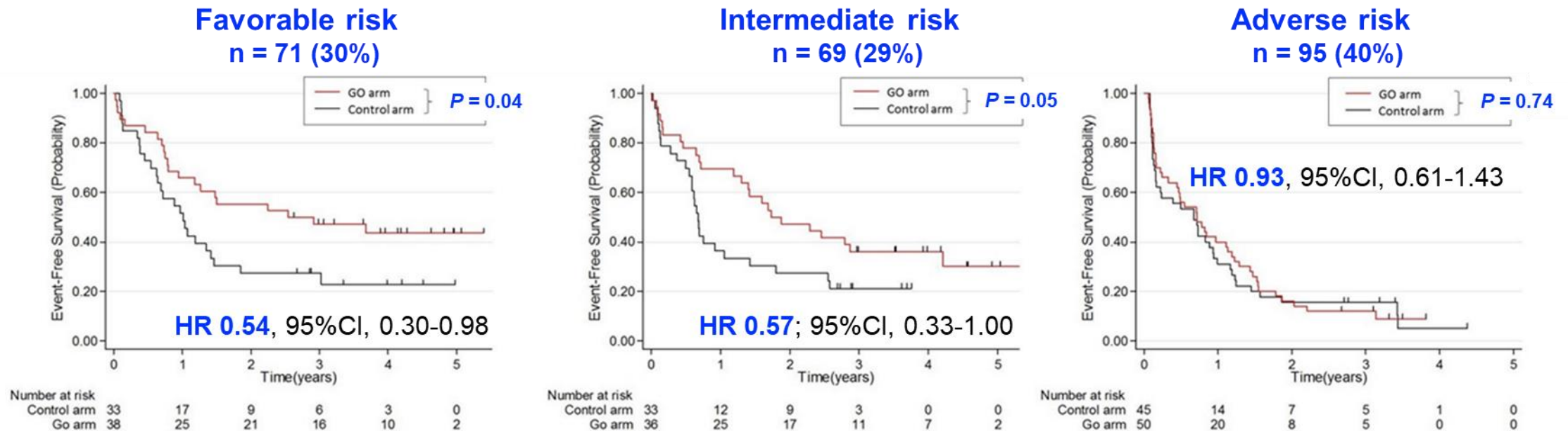


Gemtuzumab-Ozogamicin (GO): Antikörper-Drug-Konjugat gegen CD33

⇒ humanisierter, mit einem bakteriellen Toxin
verbundener, monoklonaler Antikörper gegen das
CD33-Antigen gerichtet

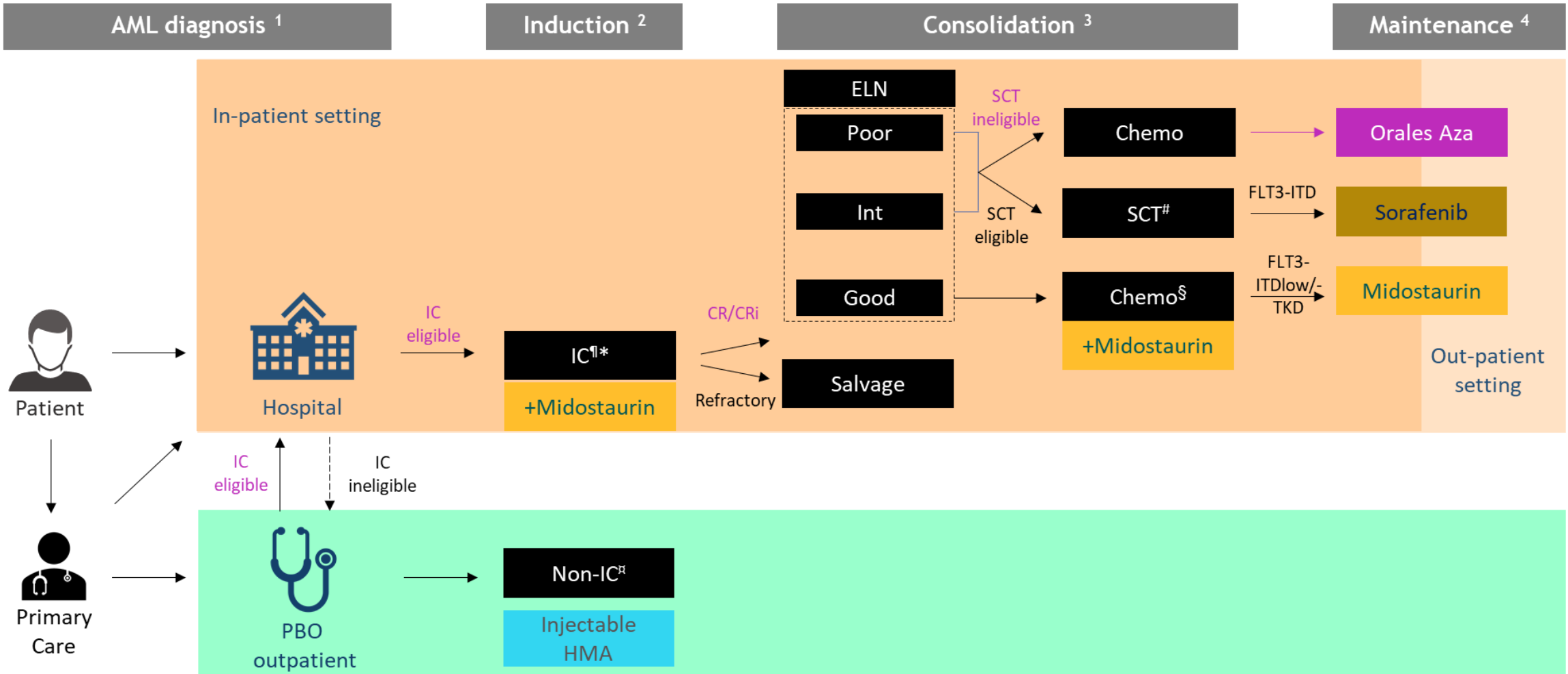


ALFA-0701: Gemtuzumab-Ozogamicin - EFS Benefit in Abhängigkeit von ELN 2017 Risikoeinteilung



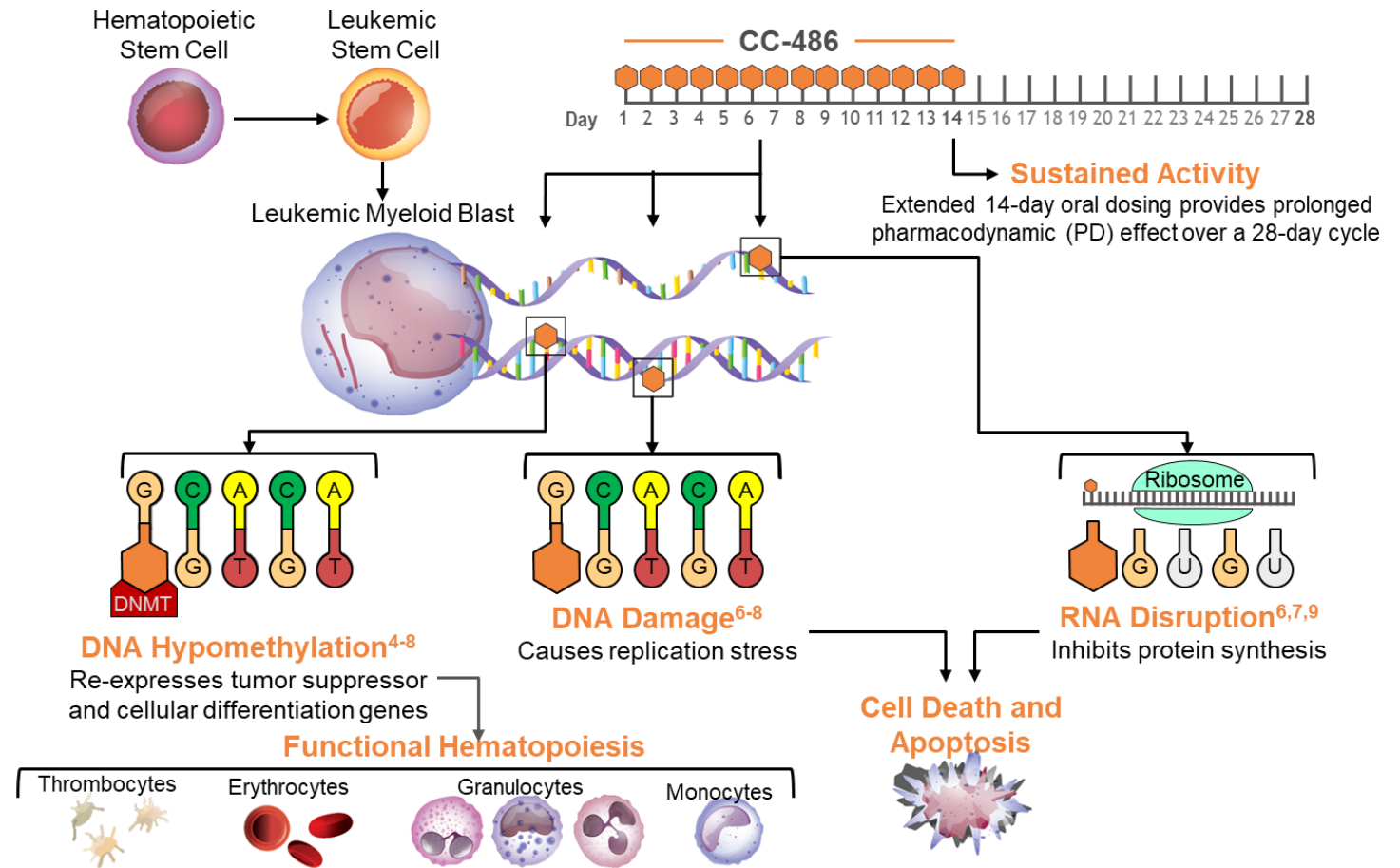
- Using the ELN 2017 risk classification, these data confirm the results of the ALFA-0701 study and show that the benefit of GO was restricted to the ELN favorable- and intermediate-risk categories, but did not influence the outcome of patients in the adverse-risk subgroup^{1,2}

Therapielandschaft AML – Fokus Erhaltung



CC-486: Neuer Therapieansatz in der AML

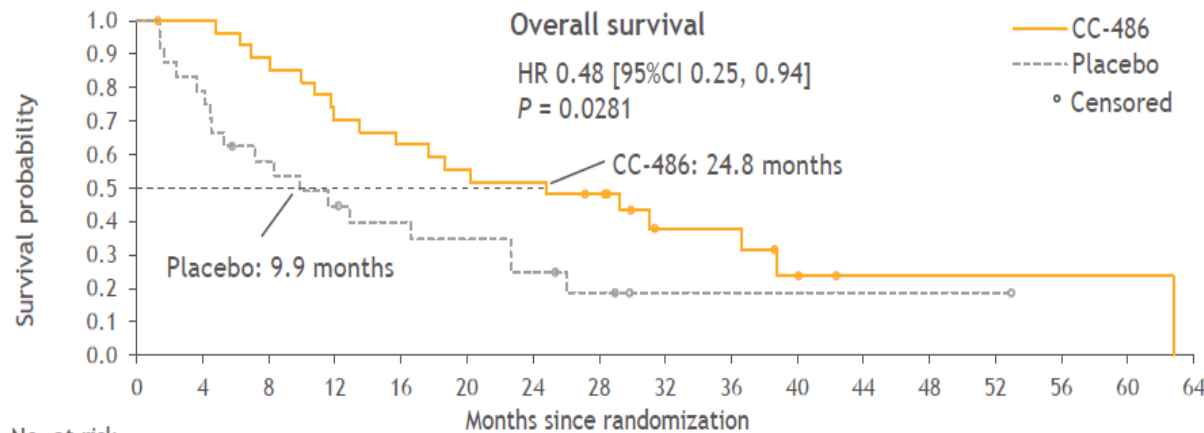
- CC-486 is an oral hypomethylating agent with a distinct PK/PD profile from injectable azacitidine^{1,2}
- CC-486 has demonstrated clinical activity in patients with hematologic malignancies¹⁻⁴
- Oral dosing of CC-486 allows for extended drug exposure during each treatment cycle to prolong therapeutic activity^{1,2}
- Hypothesis: prolonged treatment with CC-486 could be effective as post-remission maintenance in AML



1. Garcia-Manero et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2521-7. 2. Laille et al. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135520. 3. Garcia-Manero et al. *Leukemia*. 2016;30(4):889-96. 4. Savona et al. *Am J Hematol*. 2018;93(10):1199-206. 5. Streseman et al. *Mol Cancer Ther*. 2008;7:2998-3005. 6. Hollenbach et al. *PLoS One*. 2010;5(2):e9001. 7. Scott LJ. *Drugs*. 2016;76(8):889-900. 8. Stresemann C, Lyko F. *Int J Cancer*. 2008;123(1):8-13. 9. Aimiwu et al. *Blood*. 2012;119(22):5229-38.
- AML, acute myeloid leukemia; DNMT, DNA methyltransferase; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic

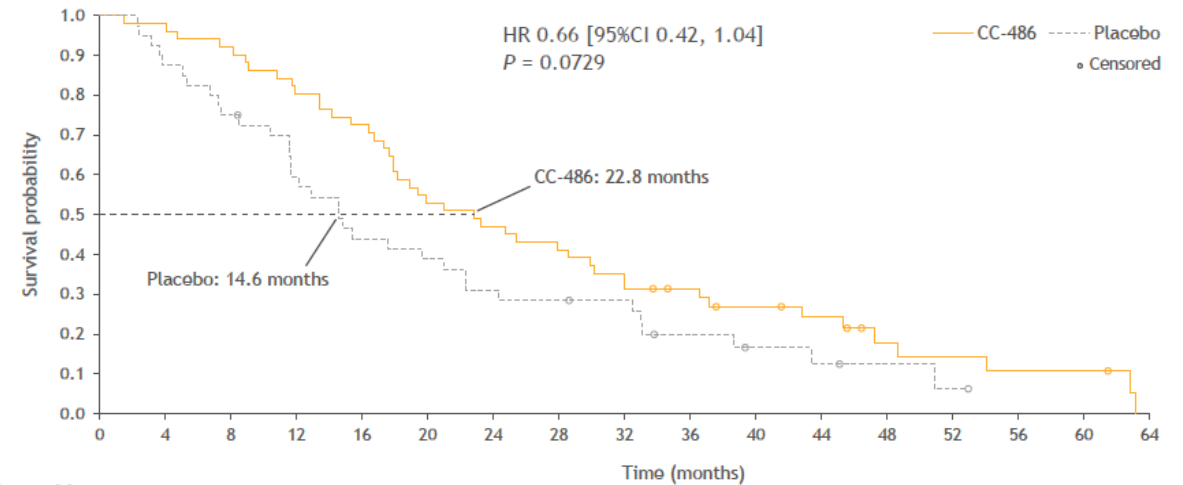
QUAZAR AML-001: Maintenance-Therapie mit CC-486 („orales Aza“) nach intensiver Chemotherapie

Overall Survival in patients aged ≥ 75 years¹



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64
CC-486	28	27	24	19	17	15	14	12	6	6	3	1	1	1	1	1	0
Placebo ^a	24	19	13	10	8	7	5	3	1	1	1	1	1	1	0		

Overall Survival in patients aged ≥ 75 years with CC-486 dose escalation²

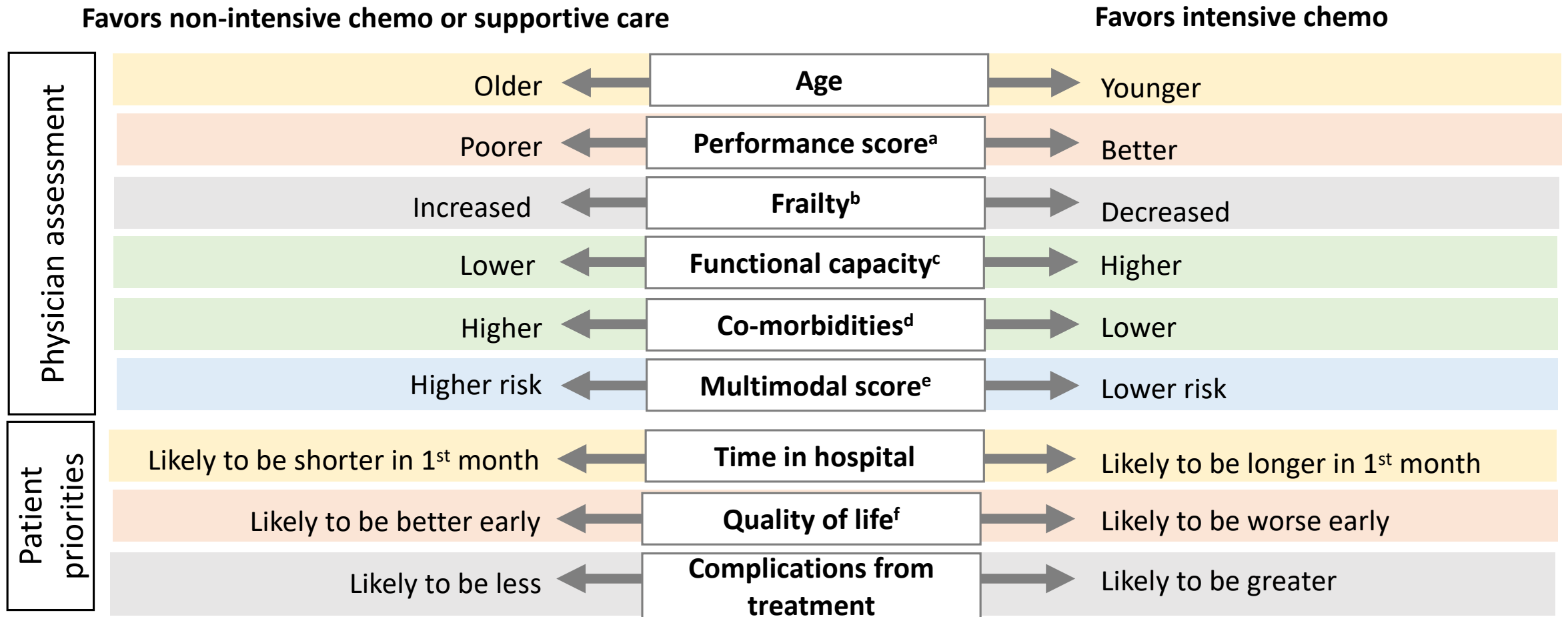


No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64
CC-486	51	50	47	41	37	27	24	21	17	14	11	9	5	4	3	3	0
Placebo	40	35	30	23	17	15	12	11	10	6	4	3	2	1	0		

Fazit

- ▶ Bei Patienten mit Eignung für eine intensive Chemotherapie scheint nach Verfügbarkeit von CC-486 (oralem AZA) zukünftig eine Maintenance-Therapie eine Option zu sein, wenn nach intensiver Chemotherapie keine HSZT durchgeführt werden kann.

„Unfit“ für intensive Erstlinientherapie



AMLSG Studien (intensive Erstlinientherapie)

Central Diagnostics

Molecular screening

- *PML-RARA*
- *RUNX1-RUNX1T1*
- *CBFB-MYH11*
- *MLL3-KMT2A*
- *BCR-ABL1*
- *NPM1*
- *CEBPA*
- *FLT3*
- *IDH1/2*
- *RUNX1*
- *ASXL1*
- *TP53*
- *NGS gene panel*

within
24-48 hrs

within 1st cycle

Cytogenetics

within 5-7 days

MFC (LAIP)

AMLSG-BiO [NCT01252485]

PML-RARA (high-risk)

APOLLO

+/- ATO-ATRA-Ida

Core-binding factor AML

AMLSG 21-13 (n=203)

,3+7' +/- Dasatinib

AML with *NPM1* mutations

AMLSG 09-09 (n=588)

,3+7' + ATRA +/- GO

AML with *FLT3* mutations

AMLSG 16-10 (n=440)

,3+7' + Midostaurin

HOVON 156/ AMLSG 28-18 ,3+7' + Mido. vs Gilt.

AML with *IDH1/IDH2* mutations

HOVON 150/ AMLSG 29-18

,3+7' +/- Ena. / Ivo.

AML – ELN intermediate-/high-risk

AMLSG 30-18 (n=533)

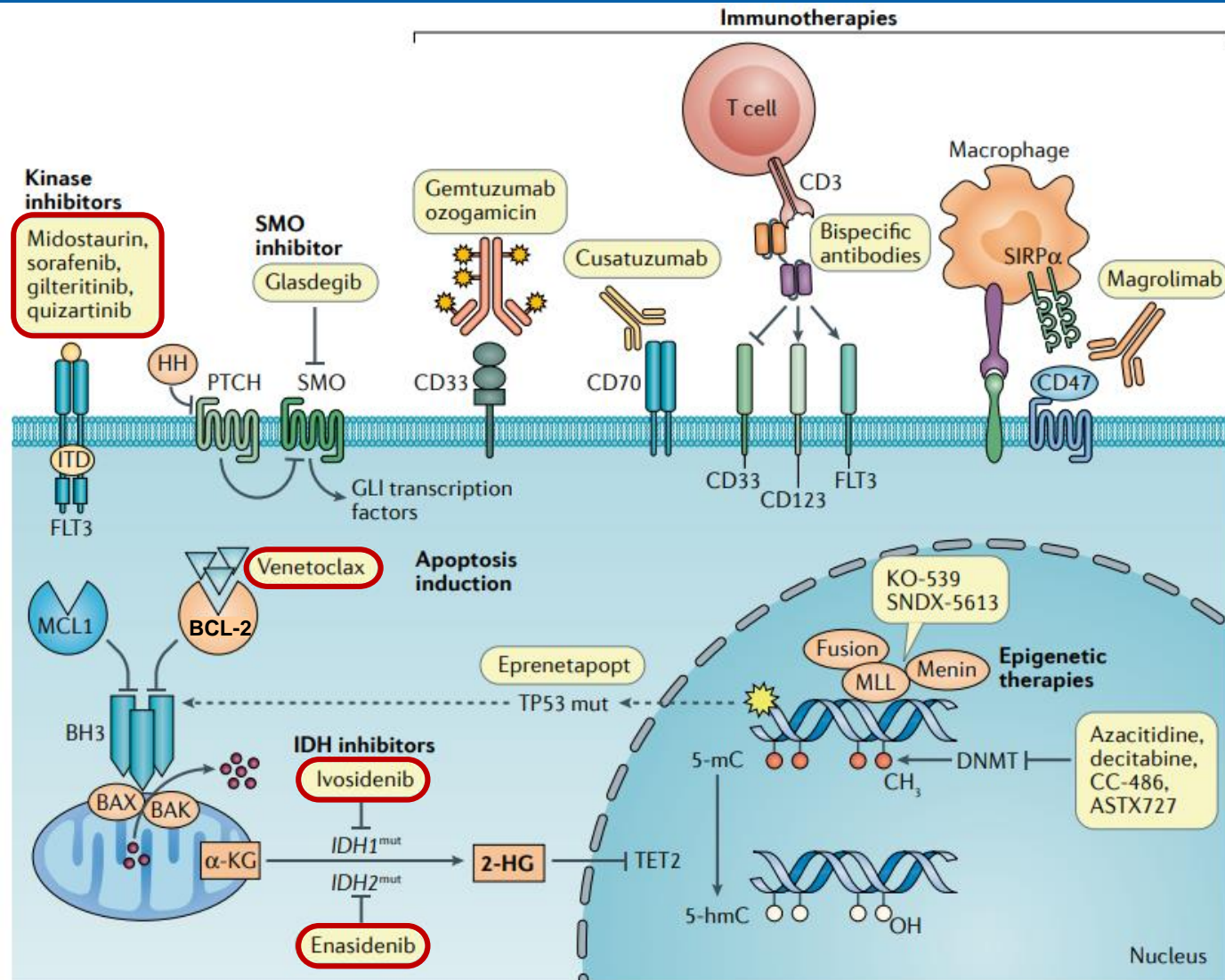
,3+7' vs CPX-351

AML

AMLSG 31-19/HOVON

,3+7' +/- Venetoclax

Neue Therapieansätze bei der AML



Neue Therapieansätze in der AML

- Personalisierte Therapieansätze weisen den Weg

- AML Patienten sollte vor der Therapie-Einleitung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert/vorgelegt werden
 - Initiierung der Diagnostik so früh wie möglich
 - Überweisung / Kontakt mit an erfahrenem Zentrum
 - Beste Therapieoptionen, Studieneinschluss möglich?
- Aktuelle zielgerichtete individualisierte Therapie-Strategien (Targets)
 - Hochrisiko-Zytogenetik: AML-MRC
 - Mutationen: FLT3, IDH1/IDH2
 - Dysregulierte Signalwege: Apoptose (BCL2), Hedgehog (Smoothened)
 - Oberflächen-Marker: CD33

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

