

AML İNDÜKSİYON TEDAVİSİ: 3+7 MECBURMUYUZ?

Dr. Songül ŞEREFHANOĞLU
Memorial Şişli Hastanesi
Eylül, 2016



- AML ortalama tanı yaşı 66,
- Hastaların; %54 >65 yaş,
%30 >75 yaş,



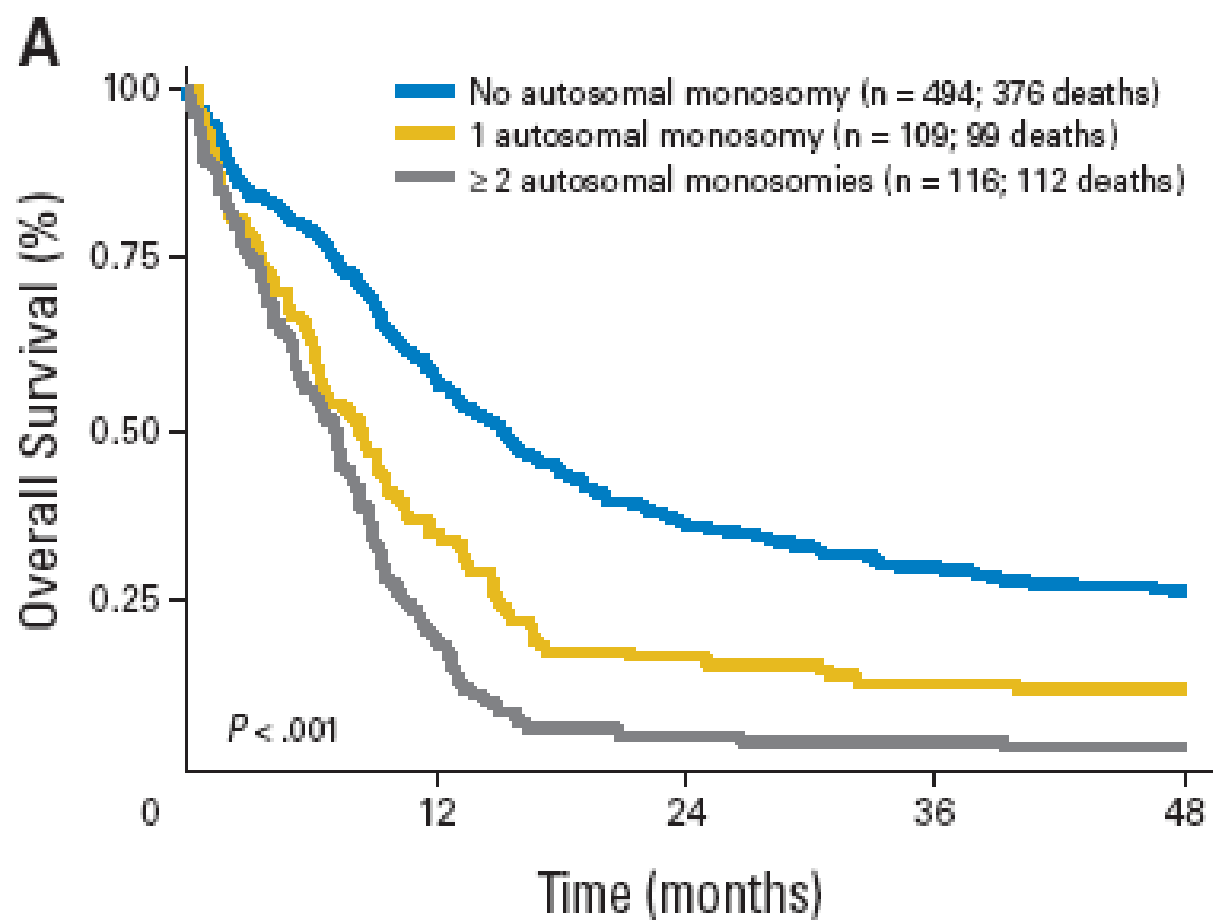
- AML hastalarında tedaviye başlarken sitogenetik bilgiye sahip olunmadan başlanmaktadır. Bu hastalarda karyotip; CR, OS ve RR'i belirleyen başlıca faktördür.
- AML 10 çalışmasında 5 yıllık OS oranları;
 - iyi prognostik grup: %65,
 - intermediate: %41,
 - kötü: %14 bulunmuş.

Benzer sonuçlar SWOG/ECOG ve CALGB çalışmalarında da bulunmuş



- Özellikle monozomal karyotipli hastalarda prognoz oldukça kötü bulunmuş.
- Bu konuda HOVON/SAKK çalışmasında <60 yaş AML hastalarından;
 - Monozomal karyotipi olanlarda 4 yıllık OS %4,
 - Kompleks karyotipi (monozomi dışında) olanlarda 4 yıllık OS %26 bulunmuş.





- Monozomal karyotip yaşla birlikte artmaktadır.
 - <30 yaş : %4 iken
 - >60 yaş %20 oranında
- Normal karyotipi olan hastalar standart risk kabul edilmektedir. %40-50 oranındadır.
- Fakat bu grup hastalarda ; FLT3-ITD, NPM1, CEBPA ve c-KİT mutasyonları mutlaka bakılmalıdır.



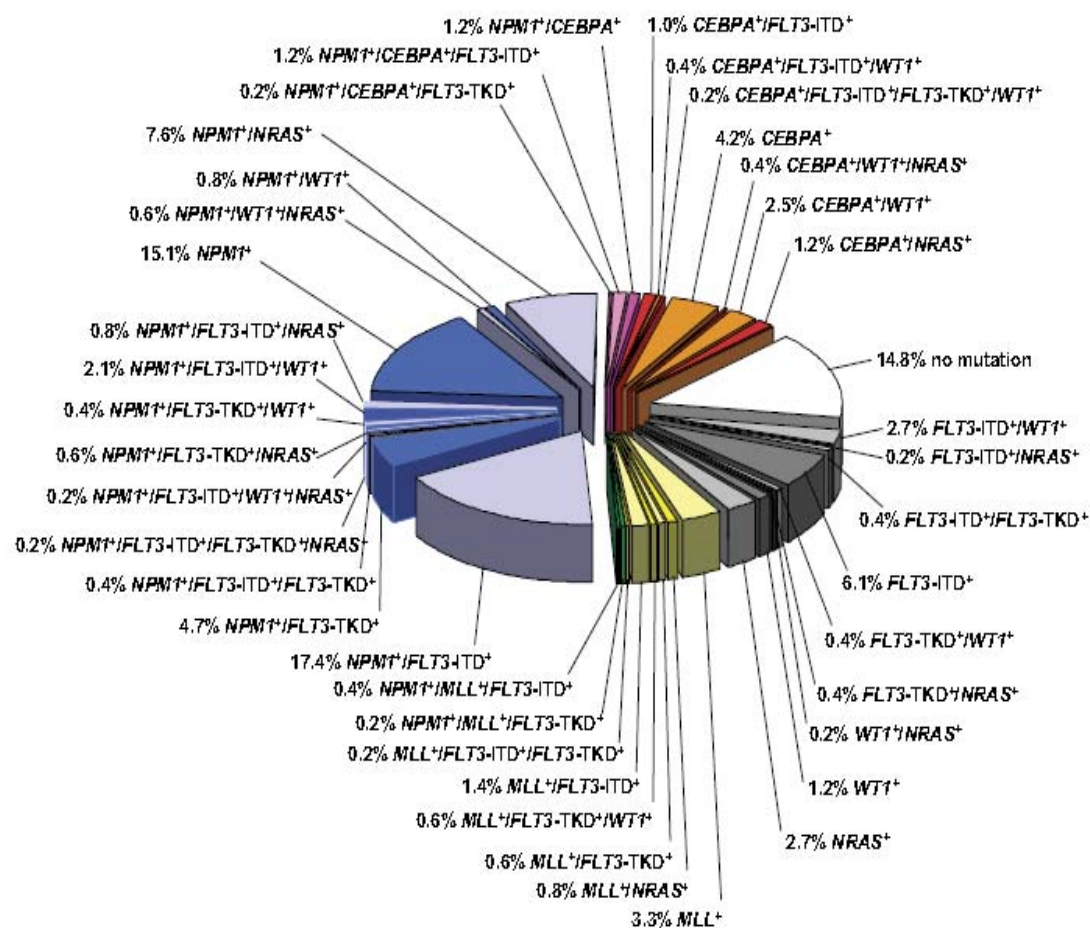


Figure 1. Pie chart illustrating the molecular heterogeneity of cytogenetically normal AML based on mutations in the *NPM1*, *CEBPA*, *MLL*, *FLT3* (ITD and TKD mutations at codons D835 and I836), *NRAS*, and *WT1* genes. The bluish colors denote *NPM1*-mutated subsets, the orange/red colors *CEBPA*-mutated subsets, and the yellow/green colors *MLL*-mutated subsets. The gray colors depict subsets without hypothetical class II mutations, and the white sector shows the subset without any mutation in the above-mentioned genes. Data are derived from mutational analysis of 485 younger adult patients with cytogenetically normal AML from AMLSG.

Printed by Songul Serehanoglu on 9/17/2016 4:40:37 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2016 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



NCCN Guidelines Version 2.2016 Acute Myeloid Leukemia

[NCCN Guidelines Index](#)
[AML Table of Contents](#)
[Discussion](#)

RISK STATUS BASED ON VALIDATED CYTOGENETICS AND MOLECULAR ABNORMALITIES¹

<u>RISK STATUS</u>	<u>CYTOGENETICS</u>	<u>MOLECULAR ABNORMALITIES</u>
Favorable-risk⁵	Core binding factor: inv(16)^{2,3} or t(16;16)² or t(8;21)² t(15;17)	Normal cytogenetics: NPM1 mutation in the absence of FLT3-ITD or isolated biallelic CEBPA mutation
Intermediate-risk	Normal cytogenetics +8 alone t(9;11) Other non-defined	
Poor-risk	Complex (≥3 clonal chromosomal abnormalities) Monosomal karyotype -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 - non t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)⁴	Normal cytogenetics: with FLT3-ITD mutation⁶ TP53 mutation

ELN risk gruplaması tablosu

Table I. *European Leukaemia Net risk group [adapted from (4)].*

Genetic group	Subsets
Favorable	t(8;21), inv(16) Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> ITD (normal karyotype) Mutated <i>CEBPA</i> (normal karyotype)
Intermediate I	Wild-type <i>NPM1</i> (normal karyotypes) <i>FLT3</i> -ITD (normal karyotype)
Intermediate II	t(9;11); <i>MLLT3-MLL</i> Cytogenetic abnormality not classified as favorable or adverse
Adverse	inv(3) or t(3;3) t(6;9) t(v;11) -5 or del (5q); -7; abn1 (17p); complex karyotype

abn1, Abnormalities; *CEBPA*, CCAAT/enhancer-binding protein alpha; del, deletion; *FLT3* ITD, Fms-related tyrosine kinase 3 internal tandem duplications; *MLLT3-MLL*, mixed lineage leukemia; *NPM1*, nucleophosmin 1.

BLOOD, 15 DECEMBER 2000 • VOLUME 96, NUMBER 13

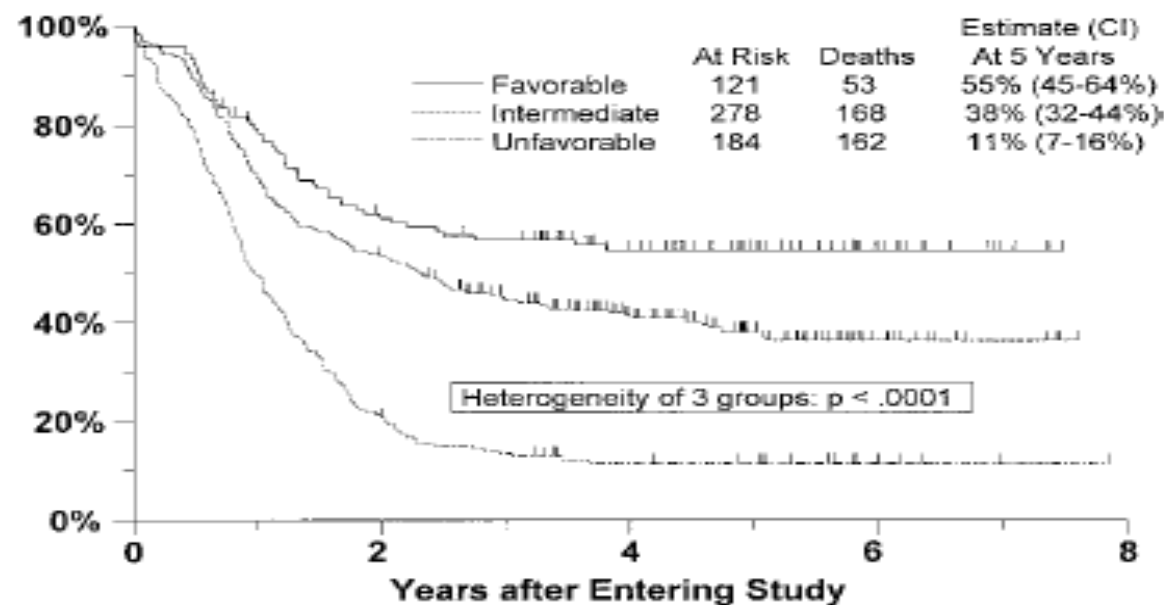


Figure 2. Estimated distributions of OS by cytogenetic risk status. OS was measured from date of entry into the study until death from any cause. Tick marks indicate censored observations, and 95% CIs are shown in parentheses.



BLOOD, 1 MAY 2006 • VOLUME 107, NUMBER 9

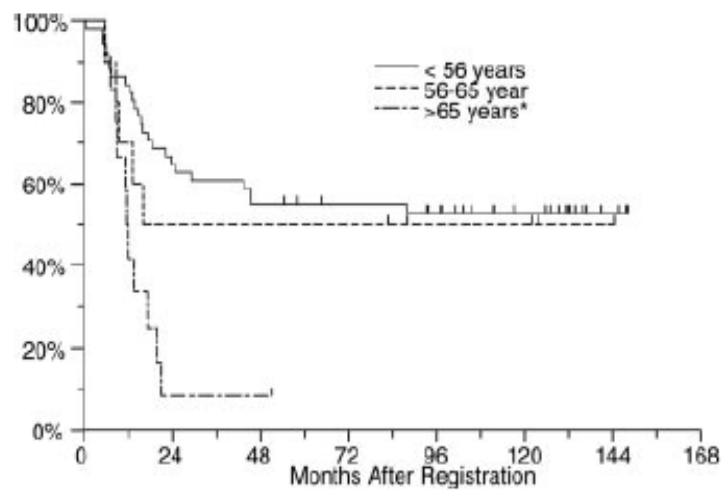


Figure 4. OS by age for patients with favorable risk cytogenetics. The median overall survival for patients younger than age 56 ($n = 51$) and those aged 56 to 65 ($n = 10$) has not been reached, while the median survival for those older than age 65 ($n = 12$) was 12 months.



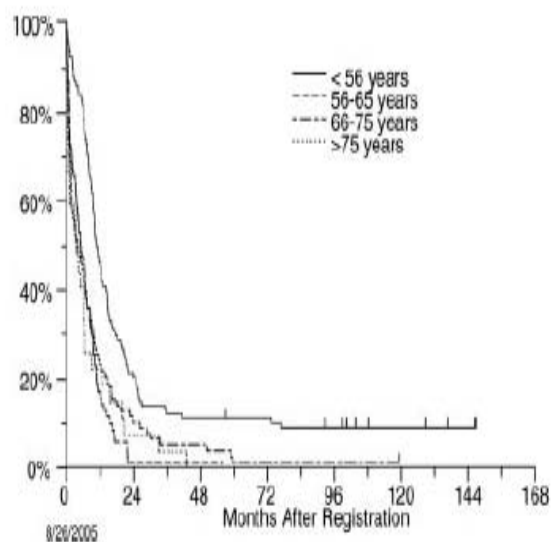


Figure 2. OS by age for patients with unfavorable risk cytogenetics. Patients younger than 56 years (n = 108) had a median survival of 11 months, patients aged 56 to 65 years (n = 70) had a median survival of 5 months, and patients aged 66 to 75 years (n = 78) had a median survival of 4 months, as did the 27 patients older than 75 years.

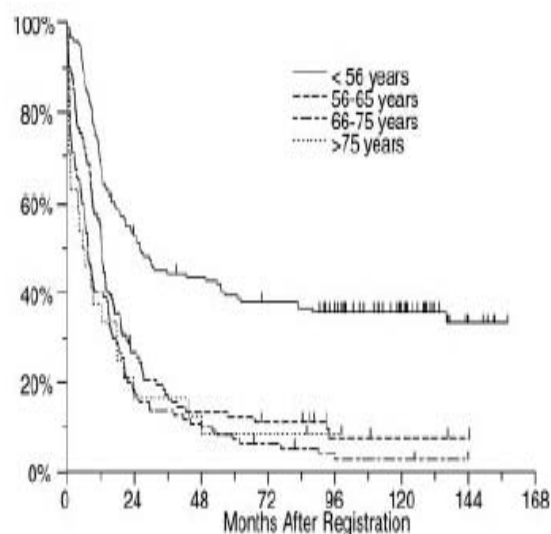


Figure 3. OS by age for patients with intermediate risk cytogenetics. Patients younger than 56 years (n = 149) had a median survival of 26 months, patients aged 56 to 65 years (n = 101) had a median survival of 12 months, patients aged 66 to 75 years (n = 110) had a median survival of 8 months, and patients older than 75 years (n = 24) had a median survival of 7 months.



- CBF-AML hastalarında beraberinde c-KİT mutasyonu varlığı prognozu belirgin olarak bozmaktadır.



➤ AML İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİ;

➤ İndüksiyon tedavisini belirlemede;

1. yaş,
2. performansı etkileyecek co-morbid bir durumun varlığı,
3. önceden displazi varlığı önemlidir.



- Prognozu belirleyen en önemli faktörler;
1. Sitogenetik ve moleküler bulgular ,
 2. İndüksiyon tedavisinden sonra remisyon elde edilmesi,
 3. Yüksek tümör kitlesi varlığı,
 4. Wbc>100000 olması.



➤ İndüksiyon tedavisine karar verirken;

1. <60 yaş
2. >60 yaş

hastalar için 2 ayrı grubu oluşturur.



➤ <60 YAŞ HASTALARDA İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİ;

Bu hasta grubunda standart tedavi; cytarabin + antrasiklin den oluşmaktadır.

Son 25 yılda da bu konuda önemli bir değişiklik yoktur.

En sık kullanılan antrasiklin Daunorubicin 45-90 mg/m² x 3 gün.



➤ <60 YAŞ ALTI TEDAVİ;

- İdarubicin için standart doz 12 mg/m² dir.
- Cytarabin + antrasiklin protokolleri ile CR oranı (<50 yaş) yaklaşık %60-70'tir.
- Faz III ECOG çalışmasında; Dauno 90 vs 45 mg/m²x3 gün karşılaştırıldığında ;
CR %71 vs %57,
OS 24 ay vs. 16 ay bulunmuş.
Bu çalışmada her iki kolda da kötü prognostik grupta sonuçlar yine kötü olup median OS 10 ay bulunmuş



- <60 YAŞ AML TEDAVİSİ;
- European çalışmalarında; id 12 mg/m²x3-4 gün ile Dauno 80 mg/m²x3 gün karşılaştırılmış;
CR %83 vs %70
OS, DFS,RR benzer bulunmuş.

Bu nedenle NCCN AML panelinde standart doz cytarabin (100-200 mg/m² devamlı inf)x7 gün + id 12 mg/m²x3 gün veya Dauno 90 mg/m²x3 gün kategori 1 düzeyinde önerilmektedir.



➤ Polish Adult Leukemia Group;

Dauno (60 mg/m²x3 gün) + cytarabin (200 mg/m²x7 devamlı inf) kemoterapisi, ilave cladribin (5 mg/m²x5 gün) veya fludarabin (25 mg/m²x5 gün) ilavesini karşılaştırmışlar.

DAC kolunda; CR, OS oranları DA kolundan daha başarılı bulunmuş.

Subgrup analizinde OS daki iyileşmeler özellikle >50 yaş hastalar, wbc>50000 olanlar ve kötü prognostik gruptaki hastalarda DAC DA dan daha başarılı



- Bu çalışmada DAF, DA ile karşılaştırıldığında CR ve OS açısından anlamlı farklılık bulunmamış.
- Sadece yüksek riskli hastalarda DAF, DA dan daha başarılı bulunmuş.
- Her üç kolda da hematolojik toksisiteler ve yan etkiler benzer bulunmuştur.
- Bu randomize çalışma sonunda <60 yaş hastalarda standart indüksiyon tedavisine cladribin ilavesinin CR ve OS oranlarını iyileştirdiği gözlemlendiğinden NCCN kategori 1 olarak kabul önermektedir.



- **Australian Leukemia Study Group çalışmasında;** indüksiyon tedavisinde yüksek doz cytarabin (3 gram/m² 12 saatte bir, 1,3,5, ve 7. günlerde) ile standart doz cytarabin (100 mg/m²/günx7 gün devamlı inf) karşılaştırılmış.
- Her iki kolda ilaveten Dauno 50 mg/m²x3 gün ve etoposid 75 mg/m²x7 gün kullanılmış.
- CR her iki kolda aynı
- 5 yıllık DFS, yüksek doz cytarabin kolunda belirgin yüksek (%48 vs %25)



- Fakat bu çalışmada yüksek doz cytarabin kolunda mortalite oranları yüksek olduğundan ;
- 5 yıllık OS; %33 vs %25 bulunmuş.



- Büyük randomize bir çalışmada ;
Cytarabin 3 gr/m² 2x1 dozunda 1,3,5 ve 7. günlerde kullanımı ile standart doz cytarabin 100 mg/m² sürekli inf 10 gün karşılaştırılmış,
CR %78.7 vs %72,
6 yıllık OS %51.9 vs %43.3 (15-45 yaş arasında) iken yaşlı hastalarda fark bulunmamış.

J Clin Oncol 2014;32:219-28.



- Daha sonra yapılan 1206 hastanın katıldığı yeni tanı AML hastalarında indüksiyon tedavisinde 90 mg/m² ile 45 mg/m² karşılaştırılmış ve CR veya OS açısından anlamlı farklılık bulunmamış.

Blood 2015;125:3878-



- **AML15 çalışmasında;**
- Genç AML hastalarında FLAG-İDA ile standart intensive kemoterapi karşılaştırılmış.
- FLAG-İDA kolunda relaps oranı düşük bulunmuş, Fakat protokolün toksisitesinden dolayı OS benzer bulunmuş.
- Fakat FLAG-İDA protokolünün tüm indüksiyon + konsolidasyon kollarını eksiksiz alabilen hastalarda OS belirgin yüksek bulunmuş. İyi prognozlu hastalarda 8 yıllık OS %95 iken orta



- 3. bir sitotoksik ajanın tedaviye eklenmesi ile ilgili yapılan çalışmalar;
- Standart indüksiyon tedavisine etoposid ilavesinin CR oranını arttırdığı fakat OS üzerine etkisinin olmadığı görülmüş.

J Clin Oncol 2013;31:3360-8
Blood 1990;75:27-32.



3. bir sitotoksik ajanın tedaviye eklenmesi ile ilgili yapılan alışmalar;

Clofarabinin standart indüksiyon tedavisine ilavesinin genç yeni tanı AML hastalarında OS yi arttırdığı gösterilmiş bu tedavinin özellikle <40 yaş hastalarda kullanımı önerilmiş.

Am J Hematol

2013;88:961-6.



- 3. bir sitotoksik ajanın tedaviye eklenmesi ile ilgili yapılan çalışmalar;
- Nükleozid analoglarının tedaviye eklenmesi. Cladribin ilavesinin OS yi arttırdığı gösterildiği halde fludarabin için aynı sonuç bulunmamış.

J Clin Oncol

2012;30:2441-8.



Printed by Songul Serethanoglu on 9/17/2016 4:40:37 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2016 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

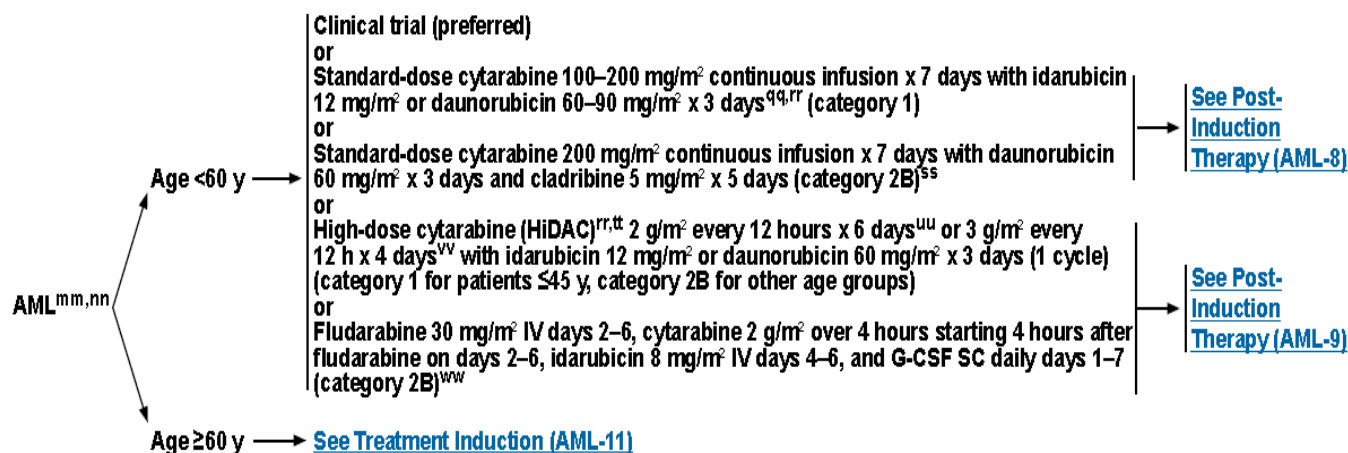


NCCN Guidelines Version 2.2016 Acute Myeloid Leukemia

[NCCN Guidelines Index](#)
[AML Table of Contents](#)
[Discussion](#)

CLASSIFICATION

TREATMENT INDUCTION^{oo,pp}



^{mm}Patients with elevated blast counts are at higher risk for tumor lysis and organ dysfunction secondary to leukostasis. Measures to rapidly reduce the WBC count include apheresis or hydroxyurea. Prompt institution of definitive therapy is essential.

ⁿⁿPoor performance status and comorbid medical condition, in addition to age, are factors that influence ability to tolerate standard induction therapy.

^{oo}[See Supportive Care \(AML-C 1 of 2\)](#).

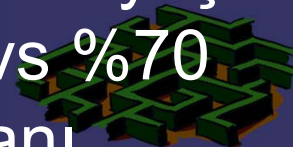
^{pp}[See Monitoring During Therapy \(AML-E\)](#).

^{qq}ECOG reported a significant increase in complete response rates and overall survival using daunorubicin 90 mg/m² x 3 days versus 45 mg/m² x 3 days in patients <60 years of age.

- >60 YAŞ İNDÜKSİYON TEDAVİSİ;
- Bu grup hastalarda standart cytarabin+antrasiklinler le yapılan tedavide sonuçlar oldukça kötüdür.
- Bu hastalarda CBF tipi AML oranı düşer, kötü prognostik faktör içeren AML oranı artar.
- Özellikle >75 yaş ve ECOG>2 olanlarda risk daha da artar.



- ECOG:0-2, co-morbid durumu olmayan , adverse sitogenetik özelliği olmayan hastalarda yaştan bağımsız olarak standart doz kemoterapiden fayda görmektedirler.
- Fakat >75 yaş hastalar bu tedaviyi tolere edememektedirler.
- French ALFA-9801 çalışmasında idarubicin, yüksek doz daunorubicin (80 mg/m²) ile karşılaştırıldığında (50-70 yaş arası hastalarda); CR oranı %80 vs %70 iken kümülatif OS, DFS ve RR oranı



- French ALFA-9803 çalışmasında; >65 yaş hastalarda idarubicin 9 mg/m²x4 gün ile Dauno 45 mg/m²x4 gün karşılaştırılmış ve tüm sonuçlar benzer bulunmuş.
- Fakat her iki çalışmada da standart idarubicin ile yapılan indüksiyon daunorubicin ile yapılan indüksiyondan uzun süreli sonuçlar açısından daha başarılı bulunmuş.



➤ **HOVON çalışmasında;**

>65 yaş AML de standart doz cytarabin ile standart doz dauno (45 mg/m²x3 gün) ve yüksek doz dauno (90 mg/m²x3 gün) karşılaştırıldığında ,
CR oranı %%54 vs %64
OS, DFS ve RR benzer bulunmuş.

Fakat subgrup analizi yapıldığında 60-65 yaş arası AML de yüksek doz dauno , CR, OS ve DFS açısından daha başarılı bulunmuş.



- Yaşlı AML hastalarında Cytarabin + Dauno ya Gemtuzumab ilavesi (3 mg/m² 1,4 ve 7. günlerde) karşılaştırılmış (ALFA-0701). CR oranları her iki kolda benzer iken (%81 vs %71), 2 yıllık EFS (%41 vs %17), RFS (%50 vs %23) ve OS (%53 vs %42) gemtuzumab kolunda daha başarılı bulunmuş.
- Gemtuzumab kolunda hematolojik toksisite daha yüksek (%16 vs %3) iken bu toksisite mortaliteye neden olmamıştır.



Acute Myeloid Leukemia

NCCN Cancer Network®

[AML Table of Contents](#)
[Discussion](#)

AML^{mm,III} ≥60 y

TREATMENT INDUCTION^{oo}

Candidate for intensive anthracycline & cytarabine remission induction therapy^{mmm}

De novo AML without unfavorable cytogenetics/molecular markers/No antecedent hematologic disorder/No therapy-related AML

Clinical trial or
Standard-dose cytarabine (100–200 mg/m² continuous infusion x 7 days) with idarubicin^{mmm} 12 mg/m² (preferred) or daunorubicin^{ooo} 60–90 mg/m² x 3 days or mitoxantrone 12 mg/m² x 3 days
or
Lower intensity therapy (low-dose cytarabine) (5-azacytidine, decitabine)^{ppp}

[See Post-Induction Therapy \(AML-12\)](#)

[See Post-Remission Therapy \(AML-13\)](#)

Unfavorable cytogenetic/ molecular markers/ Antecedent hematologic disorder/ Therapy-related AML

Clinical trial or
Lower-intensity therapy (5-azacytidine, decitabine)^{ppp}
or
Standard-dose cytarabine (100–200 mg/m² continuous infusion x 7 days) with idarubicin^{mmm} 12 mg/m² (preferred) or daunorubicin 60–90 mg/m² x 3 days or mitoxantrone 12 mg/m² x 3 days

[See Post-Remission Therapy \(AML-13\)](#)

[See Post-Induction Therapy \(AML-12\)](#)

Not a candidate for intensive anthracycline & cytarabine remission induction therapy^{mmm}

Clinical trial or
Lower-intensity therapy ([5-azacytidine, decitabine],^{ppp} low-dose cytarabine)
or
Clofarabine ± cytarabine (category 3)
or
Best supportive care (hydroxyurea, transfusion support)

[See Post-Remission Therapy \(AML-13\)](#)

^{mm}Patients with elevated blast counts are at risk for tumor lysis and organ dysfunction secondary to leukostasis. Measures to rapidly reduce the WBC count include pheresis or

^{mm}Idarubicin treatment compared to high doses of daunorubicin up to 80 mg/m² yields a higher complete response rate and more complete responses after one course. (Pautas C, Merabet

- Son 40 yıldır yaygın olarak kullanımda olan remisyon indüksiyon tedavisi hücre siklüsüne özgül ajan sitozin arabinozid (24 saatlik infüzyon şeklinde günde 100 mg/m², 7 gün) ile hücre siklüsüne özgül olmayan ajan daunorubicin (intravenöz olarak 45-60 mg/m²/gün, 3 gün) den oluşmaktadır.
- **Bu tedavi ile elde edilen CR; <55-60 yaş AML olgularında %60-80,**
- **>60 yaş AML hastalarında %40-55,**
- **Genel sağkalım sırayla %30 vs %10-15.**



AML de tedavi başarısını arttırmaya yönelik yeni yaklaşımlar denenmektedir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar;

1. İmmünoterapi (gemtuzumab ozogamisin, İL-2 vs)
2. Nükleozid analogları (klofarabin, troksasitabin)
3. Hücre sinyal iletilsinin yönlendirilmesi (FLT3 inhibitörleri, farnesil transferaz inhibitörleri)
4. İlaç direnci yönlendirilmesi (siklosporin, PSC-883)
5. Apoptoza yönlendirici (G3139-Genasense)
6. Metillenmeyi azaltan ajanlar
7. Anti-anjiyojenik



Table II. New relevant mutations in acute myeloid leukaemia.

Mutation	Frequency in CN-AML	Mode of action	Prognosis	Target druggable	Drug
<i>NPM1</i>	30-45%	Nucleolar component	Favorable	-	-
<i>DNMT3A</i>	34%	<i>De novo</i> DNA methylation	Inconclusive	-	-
<i>FLT3</i> -ITD	28-34%	Receptor tyrosine kinase for FLT3 ligand	Unfavorable	Tyrosine kinase inhibitors	<i>e.g.</i> sorafenib, midostaurin, quizartinib
<i>FLT3</i> -TKD	11-14%	Receptor tyrosine kinase for FLT3 ligand	Neutral	-	-
<i>IDH1</i> and <i>IDH2</i>	15-30%	Conversion of isocitrate to α -ketoglutarate	Favorable	Inhibitors of mutant IDH1 and IDH2	<i>e.g.</i> AG-221
TET2	10%	Conversion of 5 methylcytosine to 5-hydroxy- methylcytosine, mediating demethylation	Inconclusive	-	-
<i>ASXL1</i>	5-16%	Epigenetic regulation by interaction with PRC2	Unfavorable	-	-
<i>CEBPA</i>	10-18%	Hemopoietic transcription factor	Favorable	-	-
<i>RAS</i>	25% <i>NRAS</i> , 15% <i>KRAS</i>	G-Protein associated with receptor tyrosine kinases	Neutral	RAS, downstream, inhibitors	-
<i>KIT</i>	20-30% of CBF AML	Receptor tyrosine kinase for stem cell factor	Unfavorable	Kinase inhibitors	<i>e.g.</i> imatinib, dasatinib
<i>MLL</i> -PTD	5-10%	20-30% of CBF AML	Unfavorable	-	-
<i>RUNX1</i>	5-13%	Hemopoietic transcription factor	Unfavorable	-	-

ASXL1, Additional sex comb-like 1; CBF, core-binding factor; *CEBPA*, CCAAT/enhancer-binding protein alpha; CN-AML; cytogenetically normal acute myeloid leukaemia; *DNMT3A*, DNA methyl-transferase 3A; *FLT3* ITD, Fms-related tyrosine kinase 3-internal tandem duplications; FLT3 TKD, Fms-related tyrosine kinase 3-tyrosine kinase domain; *IDH1* and *IDH2*, Isocitrate dehydrogenase 1,2; *KIT*, CD117; *MLL* PTD, mixed lineage leukaemia partial tandem duplication; *NPM1*, nucleophosmin 1; *PRC2*, polycomb repressive complex 2; *RAS*, RAS viral (v-ras) oncogene

➤ Clofarabin;

➤ Purin nükleozid analoğu

- European faz III çalışmada;
Kemoterapi için uygun olmayan hastalarda clofarabin monoterapisi uygulanan >60 yaş hastalarda;
CR %32,
30 günlük mortalite %18,
median OS 19 hafta bulunmuş.



➤ Clofarabin;

UK NCRI çalışmasında ;

Clofarabin (20 mg/m²x5 gün, 4 kür) ile low-doz cytarabin (20 mg günde 2 kez scx10 gün, her 6 haftada bir, 4 kür) karşılaştırılmış.

➤ Clofarabin kolunda oldukça daha iyi sonuçlar elde edilmiş. ORR %38 vs %19, CR %22 vs %12 iken 2 yıllık OS %13 vs %12 olup benzer bulunmuş.



➤ Clofarabin;

- MD Anderson grubunun yaptığı bir çalışmada; clofarabin tek başına (30 mg/m² i.v.x5 gün) ile Clofarabin + sc cytarabin (20 mg/m² sc 14 gün) karşılaştırılmış.
- Sonuçlar kombinasyon kolunda daha başarılı bulunmuş: CR %63 vs %31,
- EFS 7.1 ay vs 1.7 ay iken OS benzer bulunmuş.



- ECOG-led faz III çalışmasında (>60 yaş hasta grubunda), Clofarabin monoterapisi ile Standart indüksiyon kemoterapisi (DA) karşılaştırılmıştır.
- Bu çalışmanın sonuçları ASH 2015 de sunuldu.
- İndüksiyon sonrasında CR ve mortalite oranları benzer olmasına rağmen, OS açısından Clofarabin monoterapisi daha az başarılı bulundu.



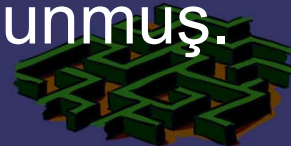
➤ Hipometile Edici Ajanlar;

- Yine standart indüksiyon tedavisini veya intermediate yoğunluktaki clofarabin tedavisini alamayacak olan yaşlı hastalarda hipometile edici ajanlar (5'azasitidin veya decitabin) tek başına veya histon deasetilaz inhibitörleri ve low doz cytarabin ile kombine kullanılabilir.



➤ Hipometile edici ajanlar;

- Fenaux ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada
5'azasitidin ile
Konvansiyonel bakım (best supportive care, low doz cytarabin veya intensiv kemoterapi) ile karşılaştırıldığında;
OS 24.5 ay vs 16 ay,
2 yıllık OS %50 vs %16 olarak bulunmuş.



- Diğer bir hipometile edici ajan olan Decitabin ($20 \text{ mg/m}^2 \times 5$ ün, 28 günde bir) ile yaşlı AML hastalarında indüksiyon yapıldığında;
CR %24,
median EFS, OS sırasıyla 6 ve 8 ay bulunmuş.
- Decitabin $15 \text{ mg/m}^2 \times 10$ gün kullanıldığında yanıtlar daha iyi olup ORR %65, CR %35.



➤ CPX-351

- Cytarabin + daunorubicin in 5:1 molar oranında lipozomal formudur.
- İnvitro çalışmalarda bu oranın yüksek sinerjik etki, düşük antagonist etki gösterdiği gösterilmiştir.
- Bir randomize faz II çalışmada; 60-75 yaş arası 127 AML hastası CPX-351 veya dauno (60 mg/m²) ve cytarabin (100 mg/m²x7 gün) ile tedavi edilmiş. CR oranı %66.7 vs %51.2. Fakat özellikle sAML hastalarında daha yüksek CR elde



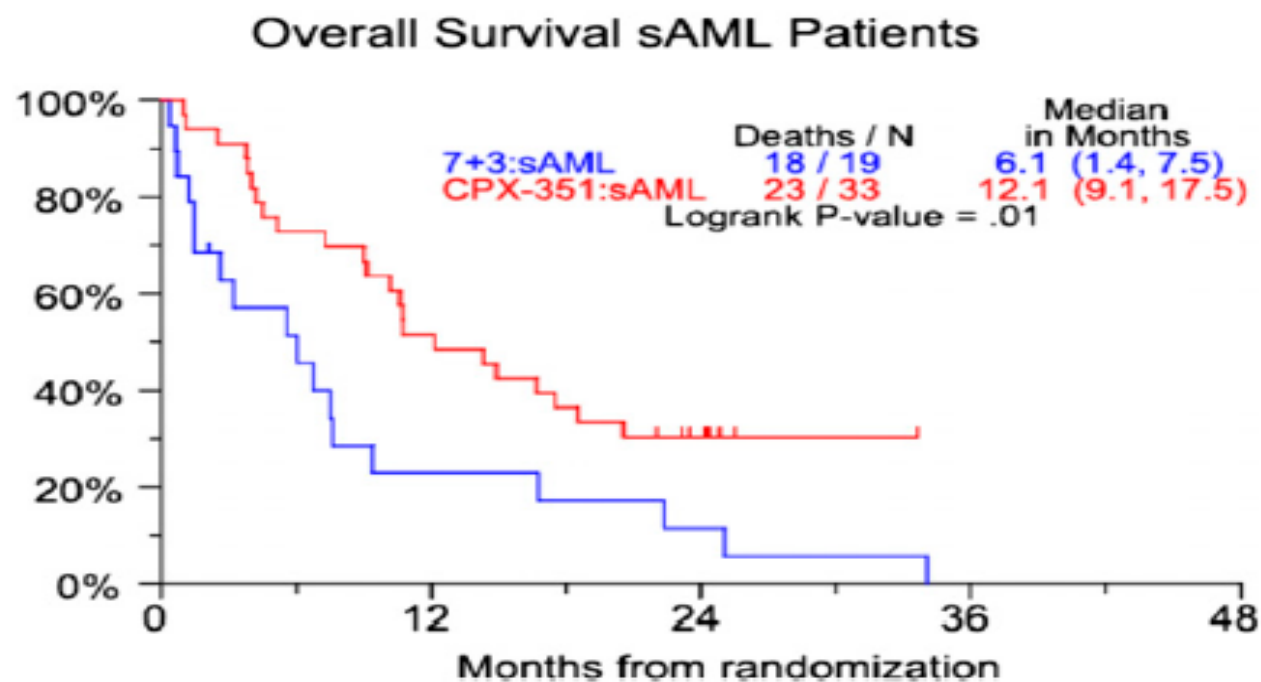


Figure 1. CPX-351 vs 7+3 (7 days of cytarabine and 3 days of daunorubicin). OS for patients with secondary AML. Numbers in parentheses represent confidence intervals. Reprinted from Ravandi et al¹² with permission.

- 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 hastalarda CPX-351 ile dauno (60 mg/m²)+cytarabin karşılaştırmayı planlamaktadır fakat sonuçlar henüz açıklanmamıştır.
- Şayet bu faz III çalışmada CPX-351 kolunda OS avantajı çıkarsa özellikle >60 yaş üstü sAML vakalarında tercih edilen bir tedavi haline gelecektir.



➤ GEMTUZUMAB OZOGAMİSİN (GO, Mylotarg);

- Anti-CD33
- Miyeloid blastların yaklaşık %90 nında bulunur.
- Anti-CD33 yüzeyde reseptöre bağlandığında hızla hücre içine alınır, bu özelliği tek başına etkisini azaltmaktadır.



➤ GEMTUZUMAB OZOGAMİSİN (GO, Mylotarg);

- Faz I çalışmada relaps-refrakter AML olgularında 2 hafta arayla 3 dozda uygulanmış ve tek ajan olarak kullanıldığında GO ile CR %15 olarak bulunmuş.

Blood 1999;93:3678-84.



➤ GEMTUZUMAB OZOGAMİSİN (GO, Mylotarg);

- Faz II çalışmalarında,
- Nüks AML hastalarında tek ajan olarak kullanıldığında TR %30. Prognozu etkileyen en önemli faktör hasta yaşı ve 1. CR süresi.
- EFS <60 yaş 17 ay iken, >60 yaş 2.3 ay bulunmuş. Bu olgularda GO tek ajan olarak FDA onayı almış.

J Clin Oncol

2001;19:3244-54.



➤ GEMTUZUMAB OZOGAMİSİN (GO, Mylotarg);

- Faz II çalışmalarında,
- Nüks AML de kemoterapi ile birlikte kullanıldığında tedavi etkinliği olmakla birlikte ciddi toksisite olduğu görülmüş.
- Yeni tanı yaşlı AML de tek ajan GO, yanıt oranı %27, ortalama yanıt süresi 7.6 ay. Başka bir çalışmada 61-75 yaş arasında yanıt oranı %33 iken daha ileri yaşlarda %5 e kadar düşmüş.



➤ GEMTUZUMAB OZOGAMİSİN (GO, Mylotarg);

- Faz II çalışmalarda,
- Yeni tanı yaşlı AML de kemoterapi ile kombine kullanımı; 65-71 yaş arası hastalarda 9 mg/m² 1 ve 15. günlerde MICE ile birlikte kullanıldığında CR %35. MICE tam doz uygulandığında %65.8 en iyi yanıt elde edilmiş. 2 yıllık OS %11, EFS %12.1 bulunmuş.



➤ Gemtuzumab Ozogamisin;

AML-16 çalışmasında dauno + cytarabin e gemtuzumab ilavesinin katkısı çalışılmış.

CR oranları benzer (70 vs %68),

3 yıllık RFS (%21 vs %16),

OS (%25 vs %20)

Erken mortalite oranları da benzer (%9 vs %8) bulunmuş.

Bu çalışmada da gemtuzumab ilavesinin relaps oranını azalttığı ve OS uzattığı görülmüştür.



➤ GEMTUZUMAB OZOGAMİSİN (GO, Mylotarg);

- GO relaps-refrakter AML de umut verici değildir (APL hariç).
- GO için gelecek daha düşük dozlarda kemoterapi ile verilmesi gibi durmaktadır.



- **VOSAROXİN;**
- Daunorubicin indüksiyon tedavisinin önemli bir ajanıdır.
- Fakat kardiyak toksisiteye neden olmaktadır özellikle bazalde kalp yetmezliği olan hastalarda.
- Vosaroxin bir topoizomerez II inhibitörüdür, fakat diğer topoizomerez II inhibitörlerinde gözlenen ve kardiyotoksisiteye neden olan serbest oksijen radikallerine neden olmaz.

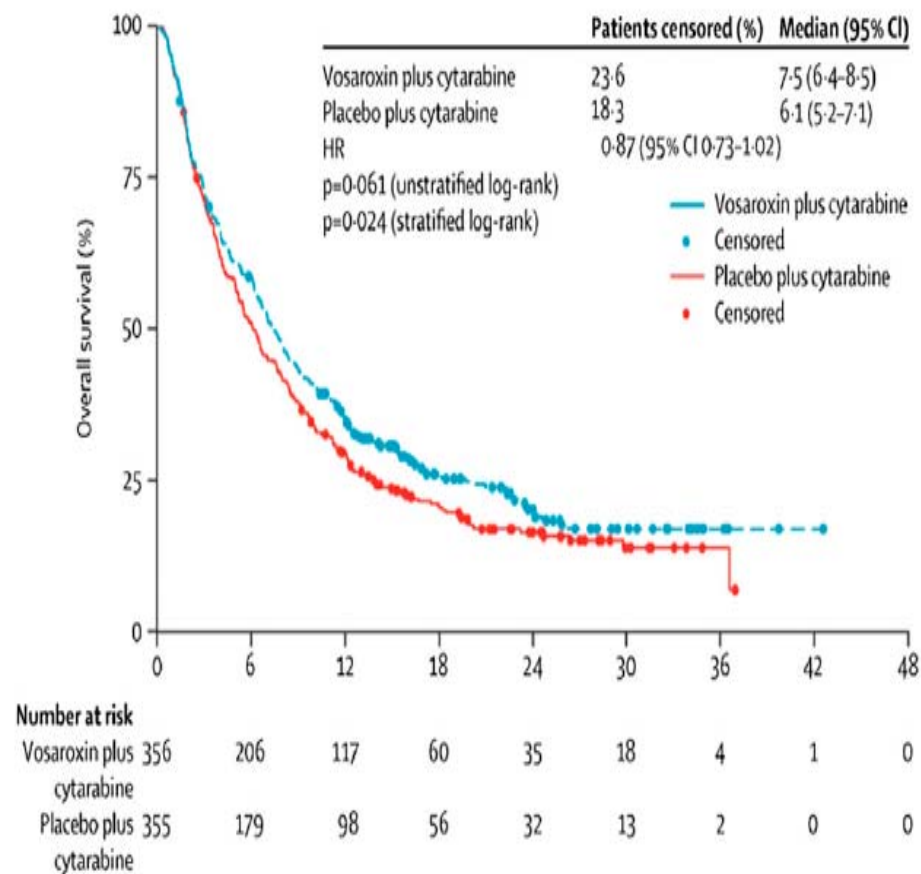


➤ VOSAROXIN;

- Randomize faz III çalışmada;
Cytarabin (1 gram/m² ,1-5 gün) +
vosaroxin (90 mg/m² ,1-4 gün) ile
cytarabin + placebo yu
primer refrakter / relaps AML hastalarında
karşılaştırmışlar.
- CR %30 vs %16
- OS benzer 7.5 ay vs 6.1 ay.



Figure 2. OS in VALOR trial (Intention to treat population). HR, hazard ratio.



- 2 ayrı randomize faz II çalışmada;
- Vosaroxin ile low doz cytarabin karşılaştırması
- Vosaroxin + LDC vs LDC tek başına karşılaştırması
- Her iki çalışmada da CR ve OS açısından farklılık bulunmamış.



- Vosaroxin ile ilgili doz ve kullanılacak şema ile ilgili yeni faz III çalışmalara ihtiyaç vardır.



➤ **GUADECİTABİNE;**

- Konvansiyonel sitotoksik indüksiyon tedavisini tolere edemeyecek hastalarda; LDC yanısıra hipometile edici ajanlar tedavi seçeneği sağlamaktadır.
- Hipometile edici ajanların kullanıldığı randomize klinik çalışmalarda CR oranı %30 dan daha başarılı bulunmamış ve median OS konvansiyonel tedaviler ile benzer bulunmuş.



➤ **GUADECITABIN;**

- Guadecitabin; decitabinin dinükleotide şeklidir ve deaminasyondan koruyarak decitabinin invivo maruziyetini arttırmaktadır.
- Guadecitabinin 60 veya 90 mg/m² dozunda yeni tanı yaşlı AML hastalarında kullanıldığında, her iki kol arasında CR açısından farklılık bulunmamış. Her iki kolda da CR %37 oranında bulunmuş.



➤ **GUADECITABIN;**

- 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.



➤ Antibody-drug conjugates (ADCs);

- Bu ilaçlar lösemik miyeloblastların üzerindeki farklı yüzey reseptörlerini hedef almaktadır.
- CD33, miyeloid seri hücrelerde ekspresse olan transmembran hücre yüzey reseptörüdür. Bu nedenle bu reseptöre yönelik ilaçlar geliştirilmiştir.
- Bu ilaçlardan biri gemtuzumab ozagomisin.



- SGN-CD33A ise bir diğer ilaçtır, hücre ölümüne neden olmaktadır.
- Faz I bir çalışmada bu ajan relaps CD33+ AML hastalarında kullanılmış ve CR oranı %29 bulunmuş. Özellikle 40 mikrogram/kg ve daha yüksek dozlarda alan hastalarda kemik iliği blast oranında %50 lik bir azalma sağlamıştır.
- Bu ilaç ile ilgili tek başına kullanımı veya hipometile edici ajanlarla kombine kullanımı ile ilgili çalışmalar başlamıştır.



- **Moleküler targeted ajanlar;**
- **Volasertib**, polo like kinase (PLK1, PLK2, PLK3) inhibitörüdür ki bu şekilde hücre siklusunun düzenlenmesinden ve devamından sorumludur.
- PLK1 inhibisyonu, ki bu insan AML hücrelerinin üzerinde oldukça fazla miktarda bulunmaktadır, hücre apoptozisine neden olmaktadır.



➤ VOLASERTİB;

- Bir faz 2 çalışmada, 89 hastada volasertib (350 mg /1 ve 15. günlerde) + LDAC ve tek başına LDAC karşılaştırılmış.
- CR kombinasyon kolunda %31, LDAC kolunda %13.
- Ayrıca OS ve DFS de kombinasyon kolunda daha iyi bulunmuş (median OS 8 ay vs 5.2 ay).
- Volasertib'in indüksiyon kemoterapisi (NCT02198482) ve decitabin ile (NCT02003573) kombinasyonu ile ilgili çalışmalar gerçekleştirilmiştir.



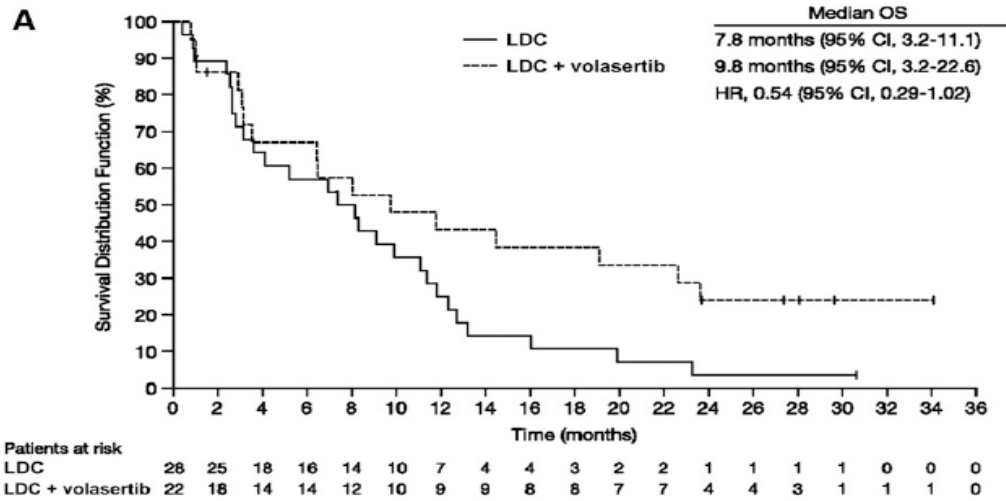
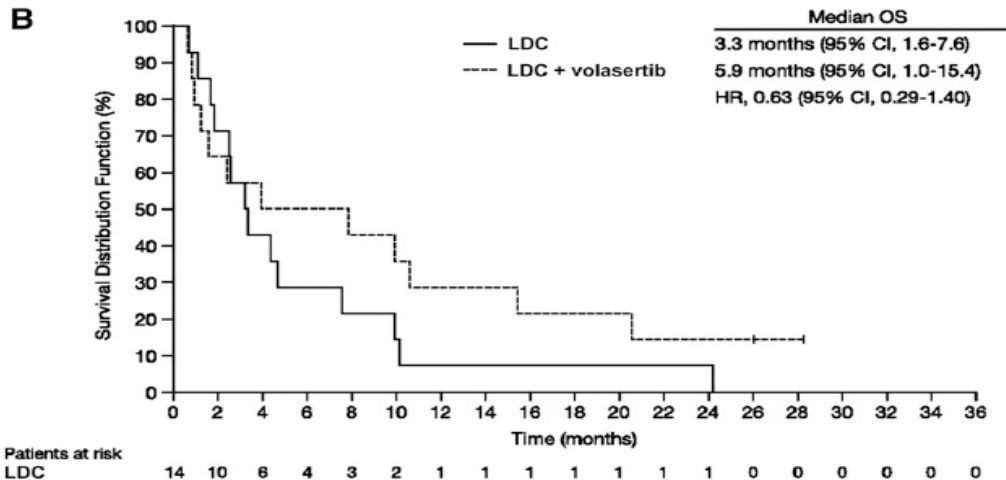


Figure 3. OS estimates according to randomization and European Leukemia Net genetic group. (A) Favorable and intermediate I/I groups. Median OS times for patients who received LDC (n = 28) and LDC + volasertib (n = 22) were 7.8 and 9.8 months, respectively (HR, 0.54; 95% confidence interval [CI], 0.29-1.02). (B) Adverse group. Median OS times for patients who received LDC (n = 14) and LDC + volasertib (n = 14) were 3.3 and 5.9 months, respectively (HR, 0.63; 95% CI, 0.29-1.40). Database snapshot November 7, 2013.



- **FLT3 İNHİBİTÖRLERİ;**
- Hematolojik progenitörler ve çok sayıdaki lösemik miyeloblast üzerinde expresse olmaktadır. FLT3-ITD de novo AML vakalarının %30 unda görülmektedir ve kötü prognoz ile ilişkilidir.
- İlk jenerasyon FLT3 inhibitörleri:
Sorafenib ve Sunitinib
- Lestaurtinib ve Midostaurin klinik çalışmaları devam etmektedir ve OS avantajı sağladığı bildirilmektedir.



- Midostraurin, Quizartinib, Crenolanib ve Gilteritinib ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir.



➤ MIDOSTRAURİN;

- FLT3, c-KİT, PDGFRBİ, VEGFR-2 ve protein kinaz C inhibitörüdür.
- 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.



➤ MIDOSTRAURİN;

- Bu çalışmanın sonuçları RATIFY çalışmasının yapılmasına ışık tutmuştur. Bu çalışmada midostaurin, dauno 60 mg/m²x3 gün) ve cytarabin (200 mg/m²x7 gün) ile birlikte kombine kullanılmış. CR elde edilen hastaların konsolidasyon tedavilerinde de midostaurin veya plasebo ile devam edilmiş. Ve takibende midostaurin veya plasebo ile idame tedavisi uygulanmış.



➤ MIDOSTRAURİN;

➤ Bu çalışma henüz tamamlanmamıştır.



➤ QUIZARTINIB (AC220);

- Oldukça selektif ikinci jenerasyon FLT3 inhibitörüdür.
- Faz I çalışmada FLT3 mutasyon durumundan bağımsız relasp-refrakter AML vakalarında kullanılmış ve max tolere edilebilen doz 200 mg/gün olarak belirlenmiştir.



➤ QUIZARTINIB (AC220);

- Çok sayıdaki faz II çalışma ile bu ilacın etkinliği gösterilmiştir (Levis et al, Cortes et al and Schiller et al).
- Bu çalışmalarda 1. veya daha sonraki relapslar, yaşlı-genç hasta ayrımı yapılmadan sonuçlar değerlendirilmiş.
- CR %44-54
- ORR (CR + PR) %61-72 oranında bulunmuş.
- Median yanıt süresi 11.3-12.7 hafta.



- Quizartinib alan hastaların %50 sinde 3 ay sonra relaps olmuş. Daha sonra yapılan çalışmalarda quizartinib'e direncin, FLT3-TKD geninde sonradan meydana gelen bir mutasyonun (D835, F691) neden olduğu öne sürülmüş.
- Bu nedenden dolayı, bu direnç mekanizmasını yenebilen ve böylece de uzun süreli remisyon elde edilebilecek mutant FLT3 inhibisyonunu hedefleyen ilaçlar geliştirilmelidir. Crenolanib böyle bir ilaçtır.



➤ CRENOLANİB;

- Bir tirozin kinaz inhibitörü olan crenolanib D835 mutasyununa karşı geliştirilmiştir.
- Pan selektif FLT3 inhibitörü olup, quizartinib direncini aşmaktadır.
- Faz II çalışmada , relaps refrakter FLT3-ITD ve FLT3-TKD AML hastalarında kullanılmış ve bu çalışma ASH 2014 de sunulmuştur.
- Tüm hastalara 3x200 mg/gün dozunda kullanılmış ve hastalar daha önce FLT3 inhibitörü (quizartinib, midostraurin, crenolanib veya PLX2203) olup



➤ Crenolanib;

- FLT3 naive olanlarda CR oranı %23,
- Hastaların sadece %5 kadarı daha önce FLT3 inhibitörü almış,
- Hematolojik iyileşme her iki grupta da benzer (%31 vs %33).
- Yeni tanı FLT3-ITD veya FLT3-TKD AML hastalarında Crenolanib 'in indüksiyon kemoterapisi ile kombine kullanıldığı bir çalışma halen devam etmektedir (NCT02421939).



➤ GİLTERİTİNİB (ASP-2215);

- Hem FLT3-ITD ve hemde FLT3-TKD inhibitörüdür.
- Bu ilaçla 2013 de başlanan faz I/II çalışmalar 2015 de sonuçlanmıştır.
- Max tolere edilen doz 300 mg/gün,
- Bu çalışmada FLT3-WT olanlar bu ilaçtan minimum fayda görmüşler; CR %8, PR %3.
- FLT3-mutant hastalarda; ORR %57, CR %43, PR %15.



➤ GİLTERİTİNİB;

- Faz I çalışmada indüksiyon-konsolidasyon kemoterapisi ile kombine kullanımı (NCT02236013),
- Faz III çalışmada ise gilteritinib vs salvage kemoterapi karşılaştırılması planlanmıştır (NCT02421939).



- Yeni jenerasyon FLT3 inhibitörleri relap-refrakter FLT3 mutasyonu olan AML hastalarında oldukça etkili bulunmuş.
- Bu ilaçlar kemik iliğinden blastları temizlemede etkin fakat normal hematopoezisi yeniden sağlamada daha az etkili bulunmuş.
- CRi ve kemik iliğinden blastların azalması oranı gerçek CR dan daha yüksek bulunmuş.
- Gilteritinib ile gerçek CR oranı %5 bulunmuş.



- Bu düşük CR oranlarının nedeni;
- Gilteritinib FLT3 klonunu baskılamakta fakat lökomogenez / anormal hematopoize neden olan diğer klonlara etkili olmaması ile açıklanmıştır.
- Quizartinib ve Gilteritinib'in remisyon süresinin kısa (median yanıt süresi 120 gün) olması nedeni ile daha çok allojeneik transplantasyon yapılacaklara bir köprü sağladığı için faydalı fakat transplant yapılamayacak hastalara ise pek faydalı olamayacağı düşünülmüştür.



- **IDH1 ve IDH2 inhibitörleri;**
- IDH1 mitokondride,
- IDH2 sitoplazmada bulunur
- İsositratin alfa-ketoglutarata dönüşümünü katalize etmektedirler.
- Erişkin AML DE; IDH1 %5-10, IDH2 %10-15 oranında bulunur.
- Bu mutasyonların varlığı yaş ile birlikte artmaktadır.



- IDH2 mutasyonu daha çok normal karyotipli hastalarda bulunur.
- Fakat tanı anında anormal sitogenikli IDH2 mutasyonu olan hastalar %30 oranındadır.
- Bu mutasyonlar ELN tarafında intermediate/kötü prognostik grup olarak kabul edilmiştir.
- Bu ilaçlar ile yapılan faz I çalışmalar (NCT02381886, NCT01915498, NCT02074839)'in erken sonuçları relaps AML de umut vaat etmektedir.



- Faz I/II çalışma (AG-221)'nin 2015 de sunulan sonuçlarında ilk IDH2 inhibitörlerinin relaps-refrakter AML de kullanıldığında ORR %41 oranında bulunmuş. %18 hastada tam CR elde edilmiş. %14 PR bulunmuş.
- %44 hastada ise PR kriterlerini karşılamasa dahi kemik iliği blast oranının stabil olduğu veya azaldığı görülmüş. Stabil hastalığı olup eritrosit transfüzyonu gerekmeyen hastalarda kemik iliği ve periferik kandaki blastlara rağmen trombosit ve nötrofil sayılarının yeterli olduğu görülmüş ve



- IDH1 inhibitörleri; AG-120 ve IDH305 çalışmaları ile araştırılmış. AG-120 çalışmasının erken sonuçlarında relaps AML hastalarında IDH2 inhibitörleri ile benzer sonuçlar elde edilmiş. ORR %31, gerçek CR %15 bulunmuş.



- DOT1L, BCL-2, BET bromodomain inhibitörleri ve histon deasetilaz inhibitörleri;
- MLL gen mutasyonu bulunan hastaların prognozu oldukça kötüdür. Bu hastalarda 3 yıllık OS %12.5.
- MLL gen translokasyonu olan akut lösemi hastalarında DOT1L inhibisyonu oldukça etkili bulunmuş.



- Küçük molekül inhibitörü olan EPZ-5676 ile DOT1L nin inhibisyonu, MLL rearrangement veya MLL tandem duplikasyonu olan 34 hastanın 2 sinde CR sağlamış.



➤ **BCL-2 inhibitörü olan ABT-199;**

- Relasp-refrakter 32 hastanın 5 inde CR elde edilmiş.
- Benzer şekilde BET proteinlerinin küçük moleküler inhibisyonu, çok sayıda klinik çalışma ile test edilmektedir. Bunlardan BET bromodomain inhibitörü OTX-015 ile yapılan çalışmada, 36 relaps-refrakter hastada kullanılmış. 1 hastada Cri, 1 hastada gerçek CR, 3 hastada da klinik cevap (blast oranında azalma, gingival hipertofinin iyileşmesi) sağlanmış.



➤ PRACINOSTAT;

- HDAC'ın competitive inhibitörüdür. Po kullanılır,
- İnvitro çalışmalarda class I, II ve IV HDAC'lara , clas III HDAC'lardan daha selektiftir.
- Faz II çalışmada; daha önce tedavi almamış hastalarda 5'azacitidin ile kombine kullanıldığında ORR %54, CR %42.



➤ FARNESİL TRANSFERAZ İNHİBİTÖRLERİ;

- RAS mutasyonu AML de %30-40 ,
- Faz I çalışmada FTI (tipifarnib) kötü prognoza sahip AML de düşük toksisite ve etkinlik (%30) gözlenmiş.
- Faz II çalışmalarda; düşük oranda yanıt elde edilmiş fakat yanıt elde edilen grupta sağkalımın daha iyi olduğu bulunmuş. ORR %34, CR %18.
- Faz III çalışmada >2. TTR da olan ve transplant için uygun olmayan hastalarda



Table 1. Emerging and promising agents for the treatment of AML

Agent	Mechanism of action	Suggested patient population	Notes
CPX-351	Liposomal formulation of 7+3 in 5:1 molar ratio	sAML fit for induction chemotherapy	Phase 2 study showed OS benefit in sAML Phase 3 study fully accrued and waiting for final analysis
Vosaroxin	Novel topoisomerase II inhibitor	Relapsed/refractory AML	OS benefit when censored for allogeneic transplant; mucositis notable as toxicity
Guadecitabine	Hypomethylating agent resistant to deamination	Unfit for intensive chemotherapy	May supplant LDC, decitabine, 5-azacitadine
SGN-CD33A	ADC against CD33 with stable linker	Being explored as a combination with hypomethylating and traditional induction	Next-generation ADC against CD33
Volasertib	Novel PLK1 inhibitor	Being explored as a combination with hypomethylating and traditional induction	OS benefit in small randomized phase 2 study when combined with LDC
Quizartinib	FLT3 inhibitor	FLT3 + AML	Impressive single-agent activity against FLT3-ITD; resistance emerges in most patients
Crenolanib	FLT3 inhibitor with activity against TKD-resistance mutation	FLT3-ITD or FLT3-TKD	Active against TKD mutations
ASP-2215	FLT3 inhibitor with activity against TKD-resistance mutation	FLT3-ITD or FLT3-TKD	Impressive single-agent activity with CRc rate of 43%
AG-221	IDH2 inhibitor	IDH2 mutated	Impressive single-agent activity (41% overall response rate) in relapsed or refractory AML
AG-120	IDH1 inhibitor	IDH1 mutated	Impressive single-agent activity in relapsed or refractory AML
EPZ-5676	DOT1L inhibitor	MLL rearranged	Combinations with standard of care should be explored
ABT-199	BCL2 inhibitor	Ongoing investigation	May have increased activity in patients with IDH mutations
OTX-015	BET inhibitor	Ongoing investigation	Combinations with standard of care should be explored
Pracinostat	HDAC inhibitor	Ongoing investigation	Impressive activity in combination with 5-azacitidine; awaiting survival data.

7 + 3, 7 days of cytarabine and 3 days of daunorubicin.

TABLE 1. Response Rate in Clinical Trials of Targeted Agents for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia*

Agent	Mechanism of Action	Suggested Patient Population	Notes
Quizartinib	<i>FLT3</i> inhibitor	<i>FLT3</i> + AML	Single-agent activity against <i>FLT3</i> -ITD Resistance emerges in most patients
ASP-2215	<i>FLT3</i> inhibitor with activity against TKD resistance mutation	<i>FLT3</i> -ITD or <i>FLT3</i> -TKD	Single-agent activity against <i>FLT3</i> -ITD and <i>FLT3</i> -TKD with CRc rate of 46% in relapsed/refractory AML
AG-221	<i>IDH2</i> inhibitor	<i>IDH2</i> mutated	Single-agent activity (37% ORR) in R/R AML
AG-120	<i>IDH1</i> inhibitor	<i>IDH1</i> mutated	Single-agent activity (35% ORR) in R/R AML
ABT-199	<i>BCL-2</i> inhibitor	Ongoing investigation	CR/CRi rate of 71% when combined with HMAs in untreated AML in older patients

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; CRc, cytogenetic complete remission; ORR, overall response rate; R/R, relapsed/refractory; CRi, incomplete peripheral blood count recovery; HMA, hypomethylating agent.
*Response criteria between trials do not necessarily use the international working group criteria and, therefore, between-trial comparisons are difficult to make.

TABLE 2. Antibody-Based Therapies for Acute Myeloid Leukemia (Excluding Immunotherapy) in Clinical Development

Agent	Mechanism of Action	Notes
Gemtuzumab Ozogomicin	Anti-CD33 antibody-drug conjugate	Withdrawn from U.S. market; efforts to reintroduce on the basis of ongoing clinical studies
Vadastuximab Tariline (SGN-CD33A)	Anti-CD33 antibody-drug conjugate	CR/CRi of 65% when given in combination with HMAs in older patients with untreated AML in ongoing study
IMGN779	Anti-CD33 antibody-drug conjugate	Payload of alkylating agent (DGN-462); studies beginning in early 2016
Lintuzumab- AC225	Anti-CD33 antibody-radiopharmaceutical	Ongoing phase I/II study in combination with low-dose cytarabine
JNJ-56022473	Anti-CD123	Antibody against CD123; trials beginning
KHK2823	Anti-CD123	Antibody against CD123; trials beginning
ADCT-301	Anti-CD25	Antibody-drug conjugate against CD25; trials beginning
AGS67E (Anti-CD37)	Anti-CD37	Antibody-drug conjugate against CD37; trials beginning

Abbreviations: CR, complete remission; CRi, complete response with incomplete blood count; HMA, high-methylating agent; AML, acute myeloid leukemia.



Teşekkürler