



HAL
open science

Expérience en vie réelle du CPX-351 dans les LAM à haut risque : résultats d'une cohorte multicentrique française

Edmond Chiche

► **To cite this version:**

Edmond Chiche. Expérience en vie réelle du CPX-351 dans les LAM à haut risque : résultats d'une cohorte multicentrique française. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03220570

HAL Id: dumas-03220570

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03220570>

Submitted on 7 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE COTE D'AZUR

FACULTE DE MEDECINE

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Hématologie clinique

par

Edmond CHICHE

né le 04 octobre 1991

Présentée et soutenue le 26 avril 2021 à Nice

**EXPERIENCE EN VIE REELLE DU CPX-351 DANS LES LAM A HAUT RISQUE :
résultats d'une cohorte multicentrique française**

Président : Madame la Professeure **Sophie RAYNAUD**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur **Thomas CLUZEAU**

Membres du Jury : Monsieur le Docteur **Michael LOSCHI**

Monsieur le Docteur **Georges GARNIER**

Monsieur le Docteur **Patrick AUBERGER**



Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

| | |
|--|-----------------------------|
| Pédagogie | Pr. ALUNNI Véronique |
| Recherche | Pr. DELLAMONICA Jean |
| Étudiants | M. JOUAN Robin |
| Chargé de mission projet Campus | Pr. PAQUIS Philippe |
| Conservateur de la bibliothèque | Mme AMSELLE Danièle |
| Directrice administrative des services | Mme CALLEA Isabelle |
| Doyens Honoraires | M. RAMPAL Patrick |
| | M. BENCHIMOL Daniel |



Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

| | | |
|-----|--------------------------|---|
| M. | BAQUÉ Patrick | Anatomie - Chirurgie Générale (42.01) |
| M. | BERNARDIN Gilles | Réanimation Médicale (48.02) |
| Mme | BLANC-PEDEUTOUR Florence | Cancérologie – Génétique (47.02) |
| M. | DARCOURT Jacques | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| M. | DRICI Milou-Daniel | Pharmacologie Clinique (48.03) |
| M. | ESNAULT Vincent | Néphrologie (52-03) |
| M. | GILSON Éric | Biologie Cellulaire (44.03) |
| M. | GUGENHEIM Jean | Chirurgie Digestive (52.02) |
| M. | HASSEN KHODJA Reda | Chirurgie Vasculaire (51.04) |
| M. | HÉBUTERNE Xavier | Nutrition (44.04) |
| M. | HOFMAN Paul | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03) |
| Mme | ICHAI Carole | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. | LACOUR Jean-Philippe | Dermato-Vénéréologie (50.03) |
| M. | LEFTHERIOTIS Georges | Physiologie ; médecine vasculaire (51.04) |
| M. | MARQUETTE Charles-Hugo | Pneumologie (51.01) |
| M. | MARTY Pierre | Parasitologie et Mycologie (45.02) |
| M. | MICHIELS Jean-François | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03) |
| M. | MOUNIER Nicolas | Cancérologie, Radiothérapie (47.02) |
| M. | MOUROUX Jérôme | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03) |
| M. | PADOVANI Bernard | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02) |
| M. | PAQUIS Philippe | Neurochirurgie (49.02) |
| Mme | PAQUIS Véronique | Génétique (47.04) |
| M. | PRADIER Christian | Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| M. | QUATREHOMME Gérald | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03) |
| M. | RAUCOULES-AIMÉ Marc | Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. | ROBERT Philippe | Psychiatrie d'Adultes (49.03) |
| M. | SCHNEIDER Stéphane | Nutrition (44.04) |
| M. | TRAN Albert | Hépatogastro-entérologie (52.01) |



Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

| | | |
|-----|---------------------------|--|
| Mme | ASKENAZY-GITTARD Florence | Pédopsychiatrie (49.04) |
| M. | BARRANGER Emmanuel | Gynécologie Obstétrique (54.03) |
| M. | BÉRARD Étienne | Pédiatrie (54.01) |
| M. | BONGAIN André | Gynécologie-Obstétrique (54.03) |
| Mme | BREUIL Véronique | Rhumatologie (50.01) |
| M. | CASTILLO Laurent | O.R.L. (55.01) |
| M. | CHEVALLIER Patrick | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02) |
| M. | DE PERETTI Fernand | Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01) |
| M. | FERRARI Émile | Cardiologie (51.02) |
| M. | FERRERO Jean-Marc | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02) |
| M. | FONTAINE Denys | Neurochirurgie (49.02) |
| M. | GUÉRIN Olivier | Méd. In ; Gériatrie (53.01) |
| M. | HANNOUN-LEVI Jean-Michel | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02) |
| M | JEAN BAPTISTE Elixène | Chirurgie vasculaire (51.04) |
| M. | LEVRAUT Jacques | Médecine d'urgence (48.05) |
| M. | LONJON Michel | Neurochirurgie (49.02) |
| M. | PASSERON Thierry | Dermato-Vénéréologie (50-03) |
| M. | PICHE Thierry | Gastro-entérologie (52.01) |
| Mme | RAYNAUD Dominique | Hématologie (47.01) |
| M. | ROSENTHAL Éric | Médecine Interne (53.01) |
| M. | ROUX Christian | rhumatologie (50.01) |
| M. | STACCINI Pascal | Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04) |
| M. | THOMAS Pierre | Neurologie (49.01) |



Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

| | | |
|-----|---------------------------|--|
| Mme | ALUNNI Véronique | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03) |
| M. | ANTY Rodolphe | Gastro-entérologie (52.01) |
| M. | BAHADORAN Philippe | Cytologie et Histologie (42.02) |
| Mme | BAILLIF Stéphanie | Ophthalmologie (55.02) |
| Mme | BANNWARTH Sylvie | Génétique (47.04) |
| M. | BENIZRI Emmanuel | Chirurgie Générale (53.02) |
| M. | BENOIT Michel | Psychiatrie (49.03) |
| M. | BERTHET Jean-Philippe | Chirurgie Thoracique (51-03) |
| M. | BOZEC Alexandre | ORL- Cancérologie (47.02) |
| M. | BREAUD Jean | Chirurgie Infantile (54-02) |
| M. | BRONSARD Nicolas | Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01) |
| Mme | BUREL-VANDENBOS Fanny | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03) |
| M. | CHEVALIER Nicolas | Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04) |
| Mme | CHINETTI Giulia | Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01) |
| M. | CLUZEAU Thomas | Hématologie (47.01) |
| M. | DELLAMONICA Jean | réanimation médicale (48.02) |
| M. | DELOTTE Jérôme | Gynécologie-obstétrique (54.03) |
| Mme | ESTRAN-POMARES Christelle | Parasitologie et mycologie (45.02) |
| M | FAVRE Guillaume | Physiologie (44.02) |
| M. | FOURNIER Jean-Paul | Thérapeutique (48-04) |
| Mme | GIORDANENGO Valérie | Bactériologie-Virologie (45.01) |
| Mme | GIOVANNINI-CHAMI Lisa | Pédiatrie (54.01) |
| M. | IANNELLI Antonio | Chirurgie Digestive (52.02) |
| M. | ILIE Marius | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03) |
| M. | ORBAN Jean-Christophe | Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01) |
| M. | ROHRLICH Pierre | Pédiatrie (54.01) |
| M. | RUIMY Raymond | Bactériologie-virologie (45.01) |
| Mme | SACCONI Sabrina | Neurologie (49.01) |
| Mme | SEITZ-POLSKI barbara | Immunologie (47.03) |
| M. | VANBIERVLIET Geoffroy | Gastro-entérologie (52.01) |



Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----|--------------------------|--|
| M. | AMBROSETTI Damien | Cytologie et Histologie (42.02) |
| Mme | BERNARD-POMIER Ghislaine | Immunologie (47.03) |
| M. | CAMUZARD Olivier | Chirurgie Plastique (50-04) |
| Mme | CONTENTI-LIPRANDI Julie | Médecine d'urgence (48-04) |
| M. | DOGLIO Alain | Bactériologie-Virologie (45.01) |
| M. | DOYEN Jérôme | Radiothérapie (47.02) |
| M. | FOSSE Thierry | Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01) |
| M. | GARRAFFO Rodolphe | Pharmacologie Fondamentale (48.03) |
| Mme | HINAULT Charlotte | Biochimie et biologie moléculaire (44.01) |
| M. | HUMBERT Olivier | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| Mme | LAMY Brigitte | Bactériologie-virologie (45.01) |
| Mme | LONG-MIRA Elodie | Cytologie et Histologie (42.02) |
| M. | LOTTE Romain | Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01) |
| Mme | MAGNIÉ Marie-Noëlle | Physiologie (44.02) |
| M. | MASSALOU Damien | Chirurgie Viscérale (52-02) |
| Mme | MOCERI Pamela | Cardiologie (51.02) |
| M. | MONTAUDIE Henri | Dermatologie (50.03) |
| Mme | MUSSO-LASSALLE Sandra | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03) |
| M. | NAÏMI Mourad | Biochimie et Biologie moléculaire (44.01) |
| M. | SAVOLDELLI Charles | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03) |
| M. | SQUARA Fabien | Cardiologie (51.02) |
| M. | TESTA Jean | Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| Mme | THUMMLER Susanne | Pédopsychiatrie (49-04) |
| M. | TOULON Pierre | Hématologie et Transfusion (47.01) |
| M. | TRAN Antoine | Pédiatrie (54.01) |



Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

| | |
|--------------------------|---------------------------|
| M. AMIEL Jean | M. GÉRARD Jean-Pierre |
| M. ALBERTINI Marc | M. GIBELIN Pierre |
| M. BALAS Daniel | M. GILLET Jean-Yves |
| M. BATT Michel | M. GRELLIER Patrick |
| M. BLAIVE Bruno | M. GRIMAUD Dominique |
| M. BOQUET Patrice | M. HOFLIGER Philippe |
| M. BOURGEON André | M. JOURDAN Jacques |
| M. BOUTTÉ Patrick | M. LAMBERT Jean-Claude |
| M. BRUNETON Jean-Noël | M. LAZDUNSKI Michel |
| Mme BUSSIERE Françoise | M. LEFEBVRE Jean-Claude |
| M. CAMOUS Jean-Pierre | M. LE FICHOUX Yves |
| M. CANIVET Bertrand | Mme LEBRETON Elisabeth |
| M. CASSUTO Jill-patrice | M. MARIANI Roger |
| M. CHATEL Marcel | M. MASSEYEFF René |
| M. COUSSEMENT Alain | M. MATTEI Mathieu |
| Mme CRENESSE Dominique | M. MOUIEL Jean |
| M. DARCOURT Guy | Mme MYQUEL Martine |
| M. DELLAMONICA Pierre | M. ORTONNE Jean-Paul |
| M. DELMONT Jean | M. PRINGUEY Dominique |
| M. DEMARD François | M. SANTINI Joseph |
| M. DESNUELLE Claude | M. SAUTRON Jean Baptiste |
| M. DOLISI Claude | M. SCHNEIDER Maurice |
| Mme EULLER-ZIEGLER Liana | M. THYSS Antoine |
| M. FENICHEL Patrick | M. TOUBOL Jacques |
| M. FUZIBET Jean-Gabriel | M. TRAN Dinh Khiem |
| M. FRANCO Alain | M. VAN OBBERGHEN Emmanuel |
| M. FREYCHET Pierre | |
| M. GASTAUD Pierre | |

M.C.U. Honoraires

| | |
|-----------------------------|------------------------|
| M. ARNOLD Jacques | M. GIUDICELLI Jean |
| M. BASTERIS Bernard | M. MAGNÉ Jacques |
| M. BENOLIEL José | Mme MEMRAN Nadine |
| Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie | M. MENGUAL Raymond |
| Mme DONZEAU Michèle | M. PHILIP Patrick |
| M. EMILIOZZI Roméo | M. POIRÉE Jean-Claude |
| M. FRANKEN Philippe | Mme ROURE Marie-Claire |
| M. GASTAUD Marcel | |



Liste des enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

| | | |
|-----|---------------------------|-------------------------------------|
| M. | BERTRAND François | Médecine Interne |
| M. | BROCKER Patrice | Médecine Interne Option Gériatrie |
| M. | CHEVALLIER Daniel | Urologie |
| Mme | FOURNIER-MEHOUAS Manuella | Médecine Physique et Réadaptation |
| M. | JAMBOU Patrick | Coordination prélèvements d'organes |
| M. | LEBOEUF Mathieu | gynécologie- obstétrique |
| Mme | NADEAU Geneviève | uro-gynécologie |
| M. | ODIN Guillaume | Chirurgie maxilo-faciale |
| M. | PEYRADE Frédéric | Onco-Hématologie |
| M. | PICCARD Bertrand | Psychiatrie |
| M. | QUARANTA Jean-François | Santé Publique |

Remerciements

A Monsieur le Professeur Thomas CLUZEAU,

Merci de m'avoir encadré et toujours soutenu pendant toutes ces années, de m'avoir appris la rigueur et la ténacité mais également l'importance de trouver un équilibre. Un modèle de persévérance que j'espère suivre tant dans tous les aspects de ma vie.

A Madame la Professeure Sophie RAYNAUD,

Merci de m'avoir initié à la biologie, de m'avoir fait confiance et d'être toujours disponible.

A Monsieur le Docteur Michael LOSCHI,

Merci pour ta gentillesse, ton rire et ta générosité. Fraternel et dévoué, un médecin humain et compétent. C'est toujours un grand plaisir de travailler avec toi.

A Monsieur le Docteur Georges GARNIER,

Merci de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir fait confiance, une expérience positive et marquante avec cette équipe soudée et efficace. Mes premières consultations.

A Monsieur le Docteur Patrick AUBERGER,

Merci pour ce stage de recherche, qui m'a ouvert l'esprit et permis de rencontrer des personnes formidables. Merci pour ta bonne humeur et ta bienveillance.

Merci à toute l'équipe du service d'hématologie du CHU Archet 1 à Nice, notamment tous les médecins qui m'ont accompagné et tant appris : Dr VINTI, Pr MOUNIER, Pr ROHRLICH, Dr KARSENTI, Dr MANNONE, Dr RICHEZ.

Merci à toute l'équipe du service de médecine interne et d'oncologie du Centre Hospitalier Princesse Grace à Monaco, et tout particulièrement au Dr LESCAUT, au Dr CIUCA et au Dr HEUDIER, qui m'ont apporté chacun à sa manière attention et soutien.

Merci à toute l'équipe du service de médecine interne et d'oncologie du Centre Hospitalier de Cannes, et tout particulièrement au Dr KAPHAN et Dr BLANCHOUIN pour ces longues journées à travailler ensemble mais aussi les bons moments partagés.

Merci à toute l'équipe du laboratoire d'onco-hématologie du CHU Pasteur 1 à Nice, qui m'a aidé dans cette discipline qui m'était totalement inconnue.

Merci à toute l'équipe d'hématologie des Hospices Civils de Lyon, et tout particulièrement au Pr BACHY, au Pr GHESQUIERES, au Dr SESQUES, au Dr KARLIN, Dr AUSSEDTAT et Dr MAAREK pour m'avoir transmis vos connaissances.

Merci à toute l'équipe 2 du Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire à Nice, et tout particulièrement au Dr JACQUEL et Dr ROBERT pour leurs compétences et leur bonne humeur. Que de bons souvenirs !!!

Merci à tous mes co-internes d'hématologie (notamment Anne, Clémence et Rinzine) et toutes les autres personnes que j'ai pu rencontrer à travers toutes ces années de formation, merci pour votre aide et votre dévouement.

Merci à tous les patients pour leur confiance, leur courage, leur fragilité. Merci pour tout ce que vous avez pu m'apporter.

Merci à mes parents, qui m'ont toujours soutenu et supporté. J'ai conscience que cela n'a pas toujours été facile. Merci pour votre amour inconditionnel et pour toutes les valeurs que vous avez tenté de m'inculquer.

Merci à ma grand-mère Renée, toujours présente, à l'écoute, même malgré les kilomètres qui nous séparent. Une mamie aimante.

Merci à ma tante Annie et mon oncle Bernard, pour votre affection, une relation à part qui est restée intacte avec les années. Vous ne m'avez jamais abandonné.

Merci à ma petite filleule, Eva, qui a déjà tellement grandi. Bien qu'on ne se voie pas si souvent, on peut compter l'un sur l'autre.

Merci à mon cousin Michel, un véritable grand frère. Merci pour ta bienveillance, ta générosité, tes conseils avisés.

Merci à Jean Paul et Hilda, qui m'ont accueilli dans leurs foyers pendant les premiers mois d'internat.

Merci à tous les autres membres de ma famille, mes cousins, mes oncles et tantes.

Une pensée très émue pour mes grands-parents qui nous ont quittés, papi Maurice et mamie Simone avec qui j'ai tellement de bons souvenirs mais également papi Edmond que je n'ai malheureusement pas pu connaître et tonton Richard. Vous serez toujours présents.

Merci à toi, Audrey, pour tout, ton soutien, ton écoute, ton rire, tes coups de gueule. On aura traversé ensemble ces années d'internat, pas toujours évidentes. Et bien qu'on ne se connaisse pas depuis si longtemps, tu es devenue indispensable à mon équilibre.

Merci à mon amie d'enfance, Marine. On ne se voit plus autant qu'avant, pourtant à chaque fois qu'on est réuni, c'est comme si on ne s'était jamais quitté. Tu seras toujours pour moi une source d'inspiration.

Merci à tous mes copains de Nice, mon Titi (alias Quentin) que j'adore, Yaya mon frère d'arme (alias Yanis), mon cher Yuyu toujours taquin mais tellement attachant (alias Yuta), mon JH et sa chère Zaza (alias Elsa) avec qui j'ai tant de souvenirs, mon Sami un nounours au cœur tendre, ma Hajar la classe incarnée.

Merci à Sophie, ma diet préférée, une personne accomplie et passionnée qui a toujours un regard pertinent sur la vie.

Merci à Lily (alias Alizée), tellement dévouée à son travail et ses proches, un exemple.

Merci à mes potes de Lyon en particulier à Florian, Stéphanie, Anne-Marie, Clara, Lucie, Alix et Johanna qui ont été un précieux soutien pendant 6 mois pas faciles mais importants.

Merci enfin aux copines de Toulouse, Ambre, Aurélie et Perrine, toujours disponibles pour arroser nos retrouvailles.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Liste des Enseignants | 2 |
| Remerciements | 10 |
| Table des matières | 12 |
| Liste des abréviations et acronymes | 13 |
| Liste des tableaux et figures | 13 |
| Introduction | 14 |
| 1. Physiopathologie | 14 |
| 1.1. Définition | 14 |
| 1.2. Modèles d'architecture clonale | 14 |
| 1.3. Cellule souche leucémique | 15 |
| 2. Cytologique | 18 |
| 2.1. Cytologique | 18 |
| 2.2. Classification clinico-biologique | 18 |
| 2.3. Classifications pronostiques | 19 |
| 2.3.1. Classification cytogénétique | 19 |
| 2.3.2. Classification pronostique ELN 2017 | 20 |
| 2.4. Classification ontogénétique | 20 |
| 3. Stratégie thérapeutique en 1ère ligne | 22 |
| 3.1. Principes | 22 |
| 3.1.1. Évaluation de l'éligibilité à la chimiothérapie intensive | 22 |
| 3.1.2. Schémas de traitements | 23 |
| 3.1.3. Évaluation de la réponse | 23 |
| 3.2. Patients éligibles à la chimiothérapie intensive dans les LAM nouvellement diagnostiquées | 25 |
| 3.2.1. Gold standard : 3+7 | 25 |
| 3.2.2. CI associée à un inhibiteur de FLT3 | 26 |
| 3.2.3. CPX-351 | 26 |
| 3.2.4. Autres traitements | 27 |
| 3.2.4.1. CI associé au gemtuzumab ozogamicin | 27 |
| 3.2.4.2. CI associé à un inhibiteur d'IDH1/2 | 27 |
| 3.3. Références | 28 |
| Expérience en vie réelle du CPX-351 dans les LAM à haut risque | 32 |
| 1. Résumé | 32 |
| 2. Article original | 33 |
| 3. Données supplémentaires | 42 |

Liste des abréviations et acronymes

| | | | |
|----------------|--|---------------|--|
| ARNm : | Acide ribonucléique messenger | LAM-MRC : | LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies |
| <i>ASXL1</i> : | Additional sex combs-like 1 | LAM-t : | LAM secondaires aux traitements |
| CBF : | Core-binding factor | LAP : | Leucémie aigue promyélocytaire |
| CEBPA : | CCAAT/enhancer-binding protein- α | LMMC : | Leucémie myélomonocytaire chronique |
| CI : | Chimiothérapie intensive | MRD : | Minimal Residual Disease |
| CSH : | Cellules souches hématopoïétiques | NGS : | Next Generation Sequencing |
| CSL : | Cellules souches leucémiques | <i>NPM1</i> : | Nucleophosmin |
| DNMT3A : | DNA methyltransferase 3A | PNN : | Polynucléaire neutrophile |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | RC : | Réponse complète |
| ELN : | European LeukemiaNet | RP : | Réponse partielle |
| <i>FLT3</i> : | FMS-related tyrosine kinase 3 | RT-qPCR : | Reverse Transcriptase quantitative-Polymerase Chain Reaction |
| <i>GATA2</i> : | GATA-binding protein 2 | RUNX1 : | Runt-related transcription factor 1 |
| GO : | Gemtuzumab ozogamicin | SG : | Survie globale |
| IDAC : | Intermediate dose cytarabine | SMD : | Syndrome myélodysplasique |
| <i>IDH</i> : | Isocitrate dehydrogenase | SSE : | Survie sans évènement |
| LAM : | Leucémie aigüe myéloïde | <i>TET2</i> : | Ten-eleven-translocation 2 |

Listes des figures et tableaux

| | | |
|-------------|---|----|
| Figure 1 : | Hématopoïèse normale et leucémique | 14 |
| Figure 2 : | Modèle de leucémogénèse selon l'acquisition de mutations <i>driver</i> et <i>passenger</i> | 15 |
| Figure 3 : | Impact des anomalies cytogénétiques sur la survie | 20 |
| Figure 4 : | SG et SSE selon la classification pronostique de l'ELN 2017 et la présence de « <i>secondary-type mutation</i> » | 22 |
| Figure 5 : | Algorithme thérapeutique proposé par l'ESMO dans les LAM nouvellement diagnostiquées chez les patients éligibles à une chimiothérapie intensive | 24 |
| Tableau 1 : | Mutations retrouvées fréquemment dans les LAM de l'adulte | 16 |
| Tableau 2 : | Classification FAB | 19 |
| Tableau 3 : | Anomalies cytogénétiques évoquant un SMD | 19 |
| Tableau 4 : | Évaluation du risque génétique des LAM selon l'ELN 2017 | 24 |
| Tableau 5 : | Définition de la réponse aux traitements selon l'ELN 2017 | 25 |

Introduction

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des maladies rares, dépendantes de l'âge. L'incidence est estimée de 3.48 en 1976 à 5.06 cas pour 100 000 personne-année en 2013 en Europe.¹ L'âge médian au diagnostic est de 70 ans.² En France l'incidence de la LAM est estimée de 3 428 en 2018, correspondant à un taux d'incidence standardisé sur la population mondiale de 3,1 pour 100 000 personne-année chez l'homme et de 2,3 chez la femme.³

1. Physiopathologie

1.1. Définition

Les LAM sont un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par une prolifération clonale de progéniteurs hématopoïétiques de nature myéloïde bloqués à un stade précoce de leur différenciation. (voir Figure 1)⁴

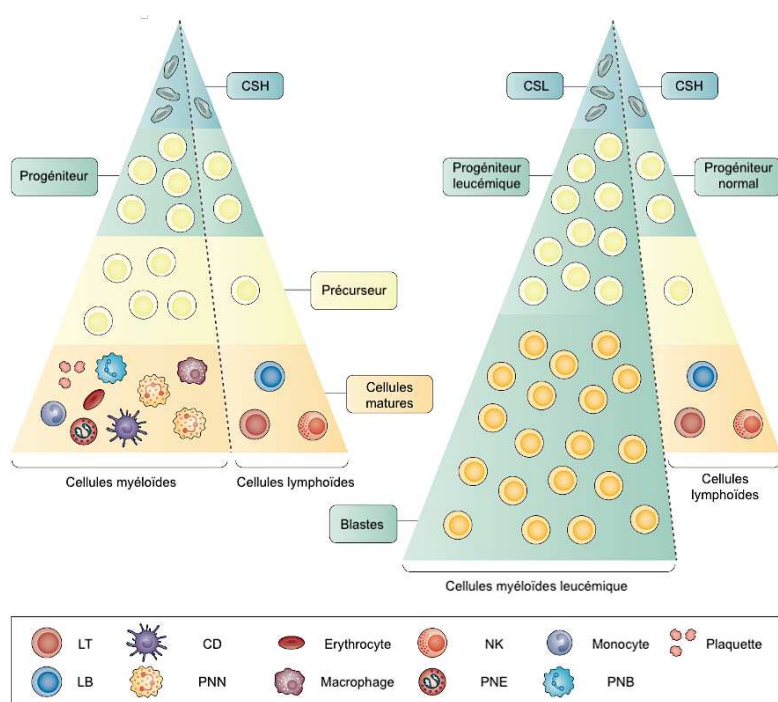


Figure 1 : Hématopoïèse normale et leucémique (adapté de Khwaja A. et al)⁴

LT : lymphocyte T ; LB : lymphocyte B ; CD : cellule dendritique ; PNN : polynucléaire neutrophile ; PNB : polynucléaire basophile ; PNE : polynucléaire éosinophile

1.2. Modèles d'architecture clonale

Contrairement à d'autres hémopathies comme les syndromes myéloprolifératifs, la survenue de LAM est un processus « multi-étape » qui se caractérise par l'accumulation d'anomalies génétiques pouvant être induites (chimiothérapie, radiothérapie, pesticides...), constitutionnelles ou *de novo*.⁵ Ces anomalies peuvent être soit par des translocations, délétions ou inversions retrouvées en cytogénétique, soit par des mutations activatrices ou inactivatrices qui ont pu être identifiées par différentes techniques de biologie moléculaire : PCR, séquençage conventionnel ou plus récemment par NGS.

L'étude à large échelle de l'expression des ARNm ou des micro-ARN permet d'y associer des profils caractéristiques. Ces mutations sont souvent présentes au diagnostic mais peuvent également

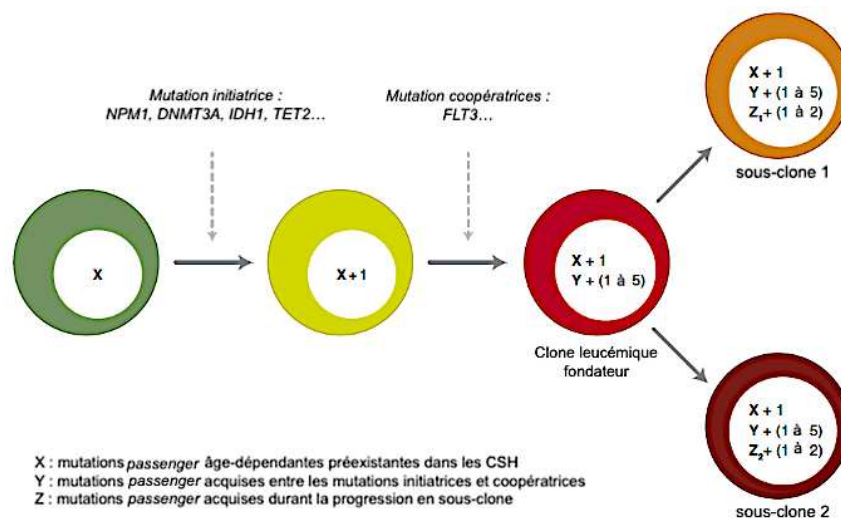
survenir lors de la rechute (ex : mutations d'*IDH1/2* ou de *TP53*) qui seront alors recherchées afin de guider le choix thérapeutique. Leurs principales caractéristiques sont décrites dans le Tableau 1.⁴

Ces anomalies génétiques ont été classées approximativement de la manière suivante :

- les mutations de *classe I*, conférant un avantage prolifératif, qui regroupent les mutations des gènes codant pour des tyrosines kinases comme *FLT3*, *NRAS*, *KRAS* ou encore *c-KIT* ;
- les mutations de *classe II*, aboutissant à un blocage de différenciation, dans laquelle on retrouve des mutations ponctuelles (*CEBP α* , *NPM1*) et des transcrits de fusion impliquant des facteurs de transcription comme PML-RAR α , CBF β -MYH11, RUNX1-RUNX1T1.⁶

Le modèle de leucémogénèse, publié par *Welsch JS et al*, fait état de la survenue de différentes mutations n'ayant pas toutes le même impact dans l'architecture clonale. Une première mutation *driver* initiatrice apparaît au sein d'un progéniteur hématopoïétique qui contient déjà de nombreuses mutations bénignes dites *passenger* accumulées au fur et à mesure du temps et qui sont alors « capturées » dans le clone. Lorsqu'une seconde mutation *driver* dite coopératrice survient, les autres mutations *passenger* acquises depuis sont alors « capturées » à l'origine du clone leucémique fondateur. Par la suite, d'autres mutations *passenger* peuvent être acquises responsable de différents sous-clones.⁷

Figure 2 : Modèle de leucémogénèse selon l'acquisition de mutations *driver* et *passenger* (adapté de *Welsch JS et al*)



1.3. Cellule souche leucémique

Selon la théorie de John Dick, la cellule souche leucémique (CSL) est définie comme celle qui initie, maintient et est capable de ré-initier la pathologie. Cette population de cellules leucémiques est minoritaire. Plusieurs expériences de transplantation sur modèle murin immunodéficientes ont permis de mettre en évidence ces CSL.⁸

Le phénotype des CSL n'est pas entièrement connu. Cependant il semblerait avoir certaines spécificités par rapport aux autres cellules leucémiques chez un même patient (expression de CD123 ? CD96 ?).⁹

Tableau 1 : Mutations retrouvées fréquemment dans les LAM de l'adulte

PRC2 : polycomb repressive complex 2 ; CN : caryotype normal ; 2 α -CG : α -cétoglutarate ; 5mC : 5-méthylcytosine ; 5-mhC : 5-hydroxyméthylcytosine ; CHIP : hématoïèse clonale de potentiel indéterminée ; ITD : internal tandem duplication ; TKD : tyrosine kinase domain ; FPD : familial platelet disorder

| Gène | Catégorie fonctionnelle | Fonction physiologique | Fréquence dans les LAM de l'adulte | Pronostic | Commentaires |
|---------------|---|--|--|---|--|
| <i>ASXL1</i> | Modification épigénétique | Répression transcriptionnelle via la méthylation des histones par PRC2 | 10% | Défavorable | Plus fréquent dans les LAM secondaires et les sujets âgés Retrouvée en cas de CHIP |
| <i>CEBPA</i> | Différenciation et autorenouvellement des CSH | Facteur de transcription et régulation de l'hématoïèse | 8% (1/3 mono-, 2/3 bi-allélique) | Favorable si bi-allélique et en absence de <i>FLT3-ITD</i> et <i>DNMT3A</i> | Prédominant en cas de CN Forme familiale (mono-allélique) |
| <i>DNMT3A</i> | Modification épigénétique | Méthylation des cytosines (CpG) | 22% | Souvent défavorable | Retrouvée en cas de CHIP |
| <i>FLT3</i> | Prolifération | Récepteur tyrosine kinase de FLT3L | 25% (ITD) 7% (TKD) | Défavorable en cas de mutation ITD | ITD fréquent dans les LAP et en cas de CN TKD plus fréquent si inv(16) |
| <i>GATA2</i> | Différenciation et autorenouvellement des CSH | Facteur de transcription et régulation de l'hématoïèse | - | - | Prédominant en cas de mutation <i>CEBPA</i> bi-allélique Forme familiale de SMD/LAM |
| <i>IDH1</i> | Modification épigénétique | Cycle de Krebs : isocitrate \rightarrow α -cétoglutarate, (cytoplasmique) | 7% | - | Prédominant en cas de CN Exclusif avec <i>IDH2</i> , <i>TET2</i> et <i>WT1</i> |

| | | | | | |
|------------------------|--|--|--|---|--|
| <i>IDH2</i> | Modification épigénétique | Cycle de Krebs : isocitrate → α -CG (mitochondriale) | 10% (75% de <i>R140</i> , 25% de <i>R172</i>) | - | Prédominant en cas de CN Exclusif avec <i>IDH1</i> , <i>TET2</i> et <i>WT1</i> |
| <i>KIT</i> | Prolifération | Récepteur Tyrosine kinase du SCF | 5% | Souvent défavorable | Fréquent dans les LAM-CBF |
| <i>NPM1</i> | - | Biogénèse du ribosome, modification de la chromatine, réplication/réparation de l'ADN... | 30% | Favorable en l'absence de <i>FLT3-ITD</i> | Prédominant en cas de CN |
| <i>NRAS & KRAS</i> | Prolifération | Voie de signalisation RAS-RAF-MEK-ERK | 12% (<i>NRAS</i>) 5% (<i>KRAS</i>) | - | Fréquent en cas d'inv(16) |
| <i>RUNX1</i> | Régulation de la transcription | Facteur de transcription et régulation de l'hématopoïèse | 10% | Défavorable | Plus fréquent dans les LAM secondaires et les sujets âgés Forme familiale de LAM-FDP |
| <i>TET2</i> | Modification épigénétique, différenciation | 5-mC → 5-mhC | 14% | - | Retrouvée en cas de CHIP Exclusif avec <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> et <i>WT1</i> |
| <i>TP53</i> | Suppression de tumeur | Régulation du cycle cellulaire, apoptose, réparation de l'ADN... | 6% | Défavorable | Associé au caryotype complexe Plus fréquent dans les LAM secondaires et les sujets âgés |
| <i>WT1</i> | Modification épigénétique, différenciation | Facteur de transcription, voie de signalisation WNT | 7% | Souvent défavorable | Exclusif avec <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> et <i>TET2</i> |

Les CSL ont diverses caractéristiques qui les différencient des autres cellules leucémiques. Elles sont localisées dans le compartiment sous-endothélial dans un état de quiescence (G0/G1) ce qui pourrait expliquer leur résistance aux chimiothérapies classiques cycles-dépendantes (comme la cytarabine).¹⁰ Le maintien de la quiescence des CSL serait lié à l'hypoxie cellulaire, qui induirait un métabolisme énergétique glycolytique anaérobie au sein de ces cellules, ayant pour conséquence une faible production d'espèces réactives de l'oxygène.¹¹ Les CSL expriment également des protéines de résistance (MDR pour *multidrug resistance*) documentées dans plusieurs études in vitro.^{12,13}

Enfin, les CSL ne sont pas homogènes en termes de capacité de greffe à long terme dans les modèles animaux, variant très probablement en fonction des différentes mutations acquises.⁹

2. Classifications

2.1. Cytologique

Le diagnostic de LAM est défini par l'infiltration de la moelle osseuse de plus de 20 % de blastes non lymphoïdes.

La classification FAB (pour *French American British*) définit des critères classiques morphologiques afin de différencier 7 catégories de LAM. (Tableau 2). Certaines anomalies cytogénétiques ont été retrouvées comme associées aux différentes catégories décrites par la FAB.¹⁴

2.2. Classification clinico-biologique

En intégrant les nouvelles données génétiques et cliniques, l'OMS a élaboré une classification mise à jour en 2016.¹⁵ Elle distingue notamment :

- LAM avec anomalies génétiques récurrentes
- LAM-MRC (LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies)
- Néoplasie myéloïde « *therapy-related* » (comprenant LAM-t et SMD-t)
- LAM sans autre spécification
- Sarcomes myéloïdes
- Néoplasie myéloïde associée au syndrome de Down
- Leucémies à cellules dendritiques plasmocytoïdes
- Néoplasie myéloïde avec prédisposition germinale

Avec l'âge, l'incidence des LAM avec anomalies génétiques récurrentes diminue alors que celle des LAM secondaires (LAM-MRC et des LAM-t) augmente.¹⁶ Les LAM secondaires sont caractérisées par un pronostic extrêmement défavorable. Elles représentent environ 25% des LAM de l'adulte. Elles sont souvent associées des caractéristiques cytogénétiques défavorables (caryotype complexe, monosomiques, anomalies des chromosomes 5, 7 et 17).¹⁷

Les LAM-t, post chimiothérapie ou radiothérapie, concernent moins d'1% de l'ensemble des LAM. Celles survenant après un traitement par agent alkylant apparaissent généralement 5 à 6 ans après l'exposition et sont souvent associées à une dysplasie multilignée, des mutations de *TP53* et un caryotype complexe. Celles survenant après un traitement par inhibiteur de topo-isomérase II sont quant à elles plus souvent associées à des translocations récurrentes comme celles rencontrées dans les LAM de novo.¹⁸ Dans une large cohorte, la SG (survie globale) à 4 ans était évaluée à 25,5% (en comparaison à 37,9% dans les LAM de novo, $P = .001$).¹⁹

Les LAM-MRC sont définis par la présence d'un antécédent de SMD ou la présence d'anomalies cytogénétiques évoquant un SMD (Tableau 3) ou la présence d'une dysplasie multilignée (présence d'au moins 50% de cellules dysplasiques dans au moins 2 lignées). Elles sont associées à des taux de

RC (réponse complète) moins importants que les LAM de novo, une moins bonne survie sans événement (SSE) avec une SG à 9 ans de 24%.²⁰

Tableau 2 : Classification FAB

| Catégories | | Aspect cytologique |
|------------|-------------------------------------|---|
| LAM 0 | Indifférenciée | Blastes indifférenciés, MPO < 3%, pas de maturation granuleuse, phénotype myéloïde |
| LAM 1 | Myéloblastique sans différenciation | Blastes d'aspect variable avec ou sans corps d'Auer, maturation granuleuse < 10% |
| LAM 2 | Myéloblastique avec différenciation | Blastes granuleux et/ou avec corps d'Auer, maturation granuleuse > 10% |
| LAM 3 | Promyélocytaire | Promyélocytes, corps d'Auer en fagots |
| LAM 4 | Myélo-monocytaire | Blastes > 20%, maturation granuleuse > 20%, lignée monocytaire > 20% ou monocytose sanguine > 5 G/L |
| LAM 5a | Monocytaire sans différenciation | Blastes monocytaires > 80% |
| LAM 5b | Monocytaire avec différenciation | Blastes monocytaires > 80% incluant maturation monocytaire > 20% |
| LAM 6 | Érythroblastique | Blastes myéloïdes > 20% et lignée érythroblastique > 50% |
| LAM 7 | Mégacaryocytaire | Blastes mégacaryocytaires > 20% |

Tableau 3 : Anomalies cytogénétiques évoquant un SMD

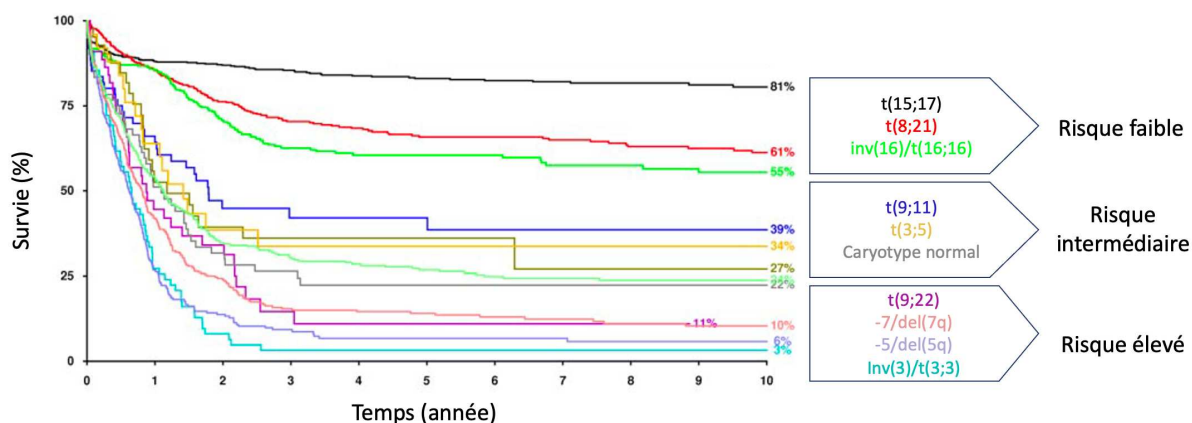
| Caryotype complexe (≥ 3 anomalies) | | | |
|------------------------------------|-----------------|------------------------|----------------------|
| Anomalies déséquilibrées | | Anomalies équilibrées | |
| -7/del(7q) | del(11q) | t(11 ;16)(q23.3;p13.3) | t(5 ;7)(q32;p13.2) |
| del(5q)/t(5q) | del(12p)/t(12p) | t(3 ;21)(q26.2;q22.1) | t(5 ;17)(q32;q13.2) |
| i(17q)/t(17p) | idic(X)(q13) | t(1 ;3)(p36.3;q21.2) | t(5 ;10)(q32;q21.2) |
| -13/del(13q) | | t(2 ;11)(p21;q23.3) | t(3 ;5)(q25.3;q35.1) |
| | | t(5 ;12)(q32;p13.2) | |

2.3. Classifications pronostiques

2.3.1. Classification cytogénétique

La cytogénétique a longtemps été l'outil le plus performant pour évaluer le pronostic des LAM définissant des sous-groupes de pronostic favorable, intermédiaire et défavorable en fonction des anomalies chromosomiques clonales présentes ou non au diagnostic.²¹ Il peut permettre également de faire un choix thérapeutique initial ciblé comme pour les LAM du groupe « CBF » (impliquant un élément du *core binding factor* : t(8;21) et inv16/t(16;16)) et les LAP présentant une t(15;17) qui sont de pronostic favorable. (Figure 3)

Figure 3 : Impact des anomalies cytogénétiques sur la survie (adapté de Grimwade D, et al.)



De nombreuses études ont confirmé la chimiorésistance et le pronostic défavorable des LAM avec caryotype complexe défini par la présence d'au moins 3 anomalies cytogénétiques. Seul l'allogreffe de CSH a montré une amélioration de la SG à long terme chez ces patients.^{22,23} La présence de mutation de *TP53* en cas de caryotype complexe est fréquente variant de 50 à 70% selon les études.^{24,25}

2.3.2. Classification pronostique ELN 2017

La classification pronostique établie par l'ELN, se basant sur la présence d'anomalies génétiques, a été récemment modifiée passant de quatre catégories pronostiques à trois.²⁶ En effet, bien qu'une différence de SG a été démontrée entre les catégories intermédiaires I et II, celle-ci n'était pas retrouvée chez les patients âgés de 60 ans ou plus, qui représentent la majorité des patients atteints de cette pathologie.²⁷

Plusieurs critères ont été alors rajoutés dans cette nouvelle version. Le ratio de *FLT3-ITD* pondère le pronostic favorable conféré par les mutations de *NPM1*. En effet, un ratio élevé supérieur ou égal à 0,5 est associé à un taux de rechute plus élevé et une SG diminuée.^{28,29} La présence de caryotype monosomal (défini par la présence d'une monosomie, hors -X ou -Y, en association avec au moins une monosomie additionnelle ou une anomalie chromosomique structurale en dehors de celles associées au LAM-CBF) ou de mutations *TP53*, *RUNX1* et *ASXL1* sont associées à un risque défavorable.³⁰⁻³³

Il est important de noter que cette classification a été validée dans les LAM de l'adulte et qu'elle peut être mise en défaut chez l'enfant ou même chez l'adulte jeune.³⁴

2.4. Classification ontogénétique

Lindsey RC et al a réalisé une analyse mutationnelle par NGS (*Next generation sequencing*) sur 82 gènes impliqués dans les hémopathies myéloïdes chez 194 patients traités dans l'essai ACCEDE.³⁵ Quarante-vingt-treize patients avec une LAM secondaire à un SMD et 101 patients avec une LAM-t ont été inclus dans l'analyse. Ces résultats ont été comparés au profil génétique de 180 cas de LAM de novo non-M3 répertoriés dans « *The Cancer Genome Atlas* ». Ils ont identifié la présence certaines mutations spécifiques à plus de 95% des LAM secondaires qu'ils nomment « *secondary-type mutations* » : *SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *ASXL1*, *EZH2*, *BCOR*, ou *STAG2*. Ces mutations surviennent précocement dans la leucémogénèse et ont tendance à persister le plus souvent après la rémission cytologique.³⁶

Tableau 4 : Évaluation du risque génétique des LAM selon l'ELN 2017 (adapté de Döhner H)

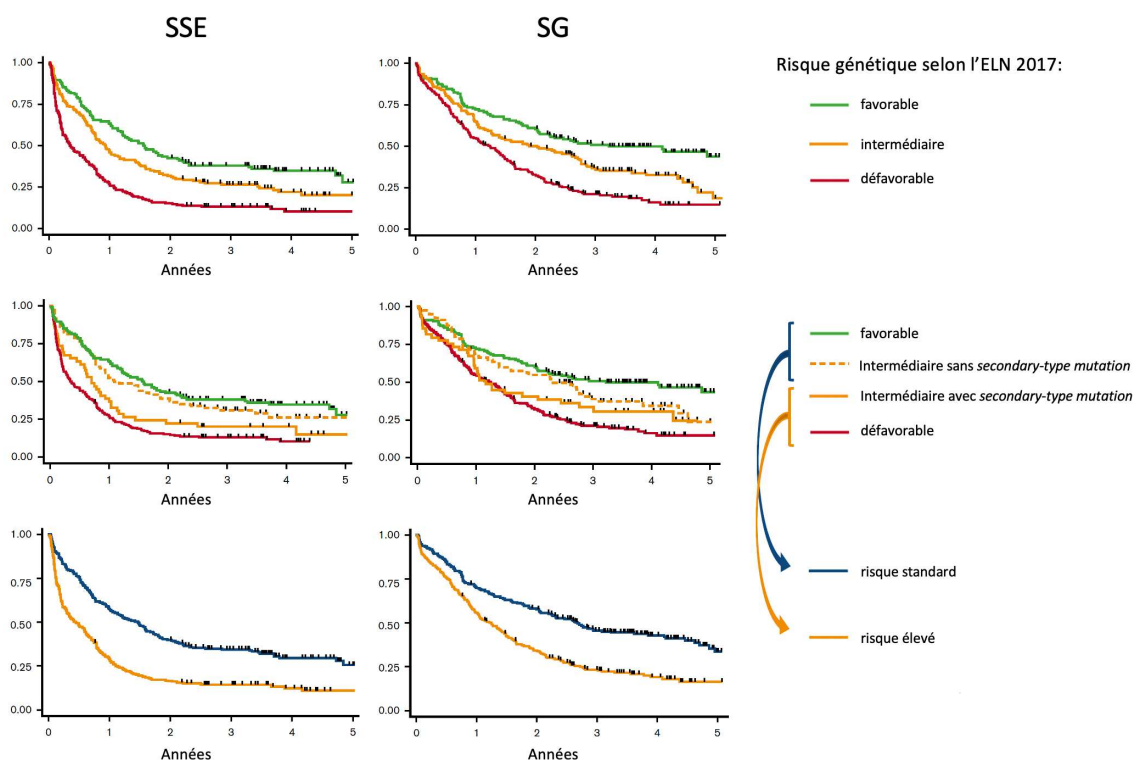
| Risque | Anomalies génétiques |
|----------------------|--|
| Favorable | t(8 ;21)(q22;q22.1) ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16) (p13.1;q22) ou t(16 ;16) (p13.1;q22) ; <i>CBFB - MYH11</i> <i>NPM1</i> muté sans <i>FLT3-ITD</i> ou <i>FLT3-ITD</i> faible (ratio < 0,5) <i>CEBPA</i> muté bi-allélique |
| Intermédiaire | <i>NPM1</i> muté avec <i>FLT3-ITD</i> élevé (ratio ≥ 0,5) <i>NPM1</i> sauvage sans <i>FLT3-ITD</i> ou <i>FLT3-ITD</i> faible (ratio < 0,5) t(9;11) (p21.3;q23.3) ; <i>MLLT3 - KMT2A</i> Anomalies cytogénétiques non classées dans les autres groupes de risque |
| Défavorable | t(6;9) (p23;q34.1) ; <i>DEK-NUP214</i> t(v:11q23.3); <i>KMT2A</i> réarrangé t(9;22)(q34.1;q11.2) ; <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3) (q21.3;q26.2) ; <i>GATA2, MECOM</i> -5 ou del(5q) ; -7 ; -17/abn(17p) Caryotype complexe ou monosomal <i>NPM1</i> sauvage et <i>FLT3-ITD</i> élevé (ratio ≥ 0,5) <i>RUNX1</i> muté ; <i>AXSL1</i> muté ; <i>TP53</i> muté |

Ainsi ils identifient 3 sous-groupes de population dans leur cohorte : les LAM « *secondary-type* » (présentant au moins une mutation des 8 gènes cités précédemment), les LAM mutées *TP53* et les LAM « *de novo/Pan* » (ne présentant ni les « *secondary-type mutations* » ni une mutation *TP53*). Les LAM avec « *secondary type mutation* » survenaient plus fréquemment chez les sujets âgés, présentaient davantage de mutations *driver* (avec une médiane à 4), une plus grande résistance à la chimiothérapie et un plus mauvais pronostic que les LAM *de novo*. Indépendamment, les LAM mutées *TP53* étaient souvent associées à un caryotype complexe, de nombreuses monosomies, peu de comutations et une très courte survie. Parmi les 101 patients avec LAM-t, 33% arboraient au moins une *secondary-type mutation* et 23 % une mutation de *TP53*. Lindlsey RC et al validèrent leur observation dans une cohorte indépendante de 105 patients atteints de LAM non sélectionnés. Sur 42 cas des LAM de novo de patients âgés d'au moins 60 ans, 35% présentaient des « *secondary-type mutations* » (sans antécédent de SMD connu) et 20% une mutations *TP53*. Ces patients présentaient les mêmes caractéristiques clinico-biologiques que décrites précédemment.

Le pronostic péjoratif de ces « *secondary-type mutations* » a été également observé dans l'essai clinique ALFA-1200 incluant 509 patients âgés de 60 ans ou plus traités par une association d'idarubicine et de cytarabine en induction.³⁷ Ces mutations étaient associées à une SSE plus courte (HR : 1.46 ; 95% CI : 1.19-1.79 ; *P*= .001) et une tendance à une SG diminuée (HR, 1.22 ; 95% CI, 0.98-1.53 ; *P*= .071). Parmi les patients à risque intermédiaire selon l'ELN 2017, la présence de ces mutations était associée à une diminution de la SSE (HR : 1.52 ; 95% CI : 1.01-2.28 ; *P*= .044). Dans leur étude ils choisirent de séparer les patients en 2 sous-groupes : ceux à risque standard en regroupant les patients

favorables selon l'ELN 2017 et intermédiaires sans «*secondary-type mutations*» et ceux à risque défavorables présentant soit un risque défavorable selon l'ELN 2017 soit intermédiaire avec présence de «*secondary-type mutations*». Ces 2 groupes étaient significativement différents en termes de SG et de SSE. (Figure 4) Sur les 211 patients étaient éligibles à une allogreffe de CSH, celle-ci prolongeait significativement la SG chez les patients à risque défavorable selon cette dernière classification (HR : 0.49; 95% CI : 0.27-0.88 ; $P= .017$), alors qu'en ne considérant que la stratification proposée par l'ELN 2017 seuls les patients à risque défavorable bénéficiaient d'une amélioration de la SG non retrouvée chez ceux à risque intermédiaire (HR : 0.68 ; 95% CI : 0.35-1.31 ; $P= .25$). Cette étude montre l'intérêt d'identifier ces mutations dès le diagnostic afin de préciser le pronostic des patients à risque intermédiaire selon l'ELN 2017.

Figure 4 : SG et SSE selon la classification pronostique de l'ELN 2017 et la présence de « *secondary-type mutation* » (adapté de Gardin C et al.)



3. Stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne

3.1. Principes

3.1.1. Évaluation de l'éligibilité à la chimiothérapie intensive

Plusieurs éléments permettent d'évaluer l'éligibilité à la chimiothérapie intensive (CI) chez les patients atteints de LAM. Le premier paramètre essentiel est l'état général. Les patients avec score ECOG (pour *Eastern Cooperative Oncology Group*) supérieur ou égal à 3 au diagnostic sont le plus souvent considéré comme trop fragile pour supporter une CI. L'âge est également un paramètre à prendre en compte avec généralement un seuil à 75 ans.

En 2013, les sociétés savantes italiennes ont défini des critères de non-éligibilité à la chimiothérapie dans les LAM³⁸ :

- Age \geq 75 ans
- Insuffisance cardiaque ou cardiomyopathie documentée avec une FEVG \leq 50%

- Insuffisance respiratoire avec une DLCO \leq 65% ou VEMS \leq 65% ; dyspnée au repos ou nécessitant une oxygénothérapie ; néoplasie pleurale ou pulmonaire non contrôlée
- Dialyse chez le patient âgé de 60 ans ou plus ; carcinome rénal non contrôlé
- Cirrhose hépatique avec un score Child B ou C ; pathologie hépatique avec élévation des transaminases supérieure 3 fois la normale chez le patient âgé
- Infection active résistante aux anti-infectieux
- Pathologie mentale nécessitant une prise en charge spécifique ; état cognitif non contrôlé induisant de dépendance
- Score ECOG \geq 3 non lié à la LAM
- Autre comorbidité jugée par le médecin comme une contre-indication à la CI

Le *Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index* (HCT-CI) nommé également score de Sorrow initialement conçu pour évaluer les comorbidités avant allogreffe de CSH permet de prédire la mortalité liée au traitement tant après CI qu'allogreffe de CSH.^{39,40}

3.1.2. Schémas de traitements

Chez les patients éligibles à la chimiothérapie intensive, le traitement consiste à une induction par 1 à 2 cycles ayant pour objectif de mettre le patient en réponse. Il est suivi d'un traitement de consolidation. Chez les patients à risque génétique intermédiaire ou défavorable selon l'ELN 2017, une allogreffe de CSH peut être proposée. A l'ère des traitements personnalisés, plusieurs études tentent d'améliorer les taux de réponse et de survie en ajoutant au traitement standard une thérapie ciblée.

Après une CI, un traitement de maintenance peut être envisagé en cas de mutation *FLT3-ITD* ou *FLT3-TKD* mais ne doit pas remplacer une allogreffe de CSH en cas d'éligibilité et de donneur disponible.^{41,42} Un traitement par sorafenib a été proposé en maintenance en post-allogreffe de CSH chez des patients avec *FLT3-ITD* muté montrant une amélioration de la survie sans rechute mais ces patients n'étaient pas traités par un inhibiteur de FLT3 en induction ou consolidation.⁴³ D'autres molécules ont été ou sont en cours d'évaluation en maintenance. L'azacitidine a été proposé par voie sous-cutané chez les patients âgés post-CI et plus récemment par voie orale.⁴⁴⁻⁴⁶

En cas de maladie résiduelle (MRD) positive ou de chimérisme mixte post-allogreffe de CSH, l'injection de lymphocytes du donneur (DLI) augmente l'effet « *graft versus leukemia* » du greffon. L'azacitidine a également été évalué dans cette indication.^{47,48}

Plusieurs recommandations internationales ont été éditées afin de guider les praticiens.^{26,49}(Figure 5)

3.1.3. Évaluation de la réponse

La réponse a été évaluée aux alentours du 21^{ème} jour de l'induction ainsi qu'avant chaque consolidation. Cela nécessite au minimum la réalisation d'une numération formule sanguine et un myélogramme.²⁶ (Tableau 5) Le taux de réponse globale souvent décrit dans les essais cliniques par la présence de RC ou de RCi.

Cependant les examens cytologiques sont parfois d'interprétation difficile. Au vu du risque de rechute post-CI, la notion de maladie résiduelle a émergé dans les années 2000. A l'échelle individuelle, il s'agit de l'outil actuellement le plus sensible et objectif afin d'identifier les mauvais répondeurs à la CI. Deux approches ont été développées, une cellulaire se basant sur les caractéristiques phénotypiques des cellules leucémiques (cytométrie en flux) et une autre moléculaire reposant sur la quantification des marqueurs moléculaires (RT-qPCR ou NGS).⁵⁰⁻⁵³ Ces techniques permettent d'obtenir de grande sensibilité avec une limite de détection variant de 10^{-3} pour la cytométrie en flux jusqu'à 10^{-5} avec la biologie moléculaire.

Figure 5 : Algorithme thérapeutique proposé par l'ESMO dans les LAM nouvellement diagnostiquées chez les patients éligibles à une chimiothérapie intensive (Heuser M et al.)

IDAC : intermédiaire dose cytarabine ; GO : gemtuzumab ozogamicin

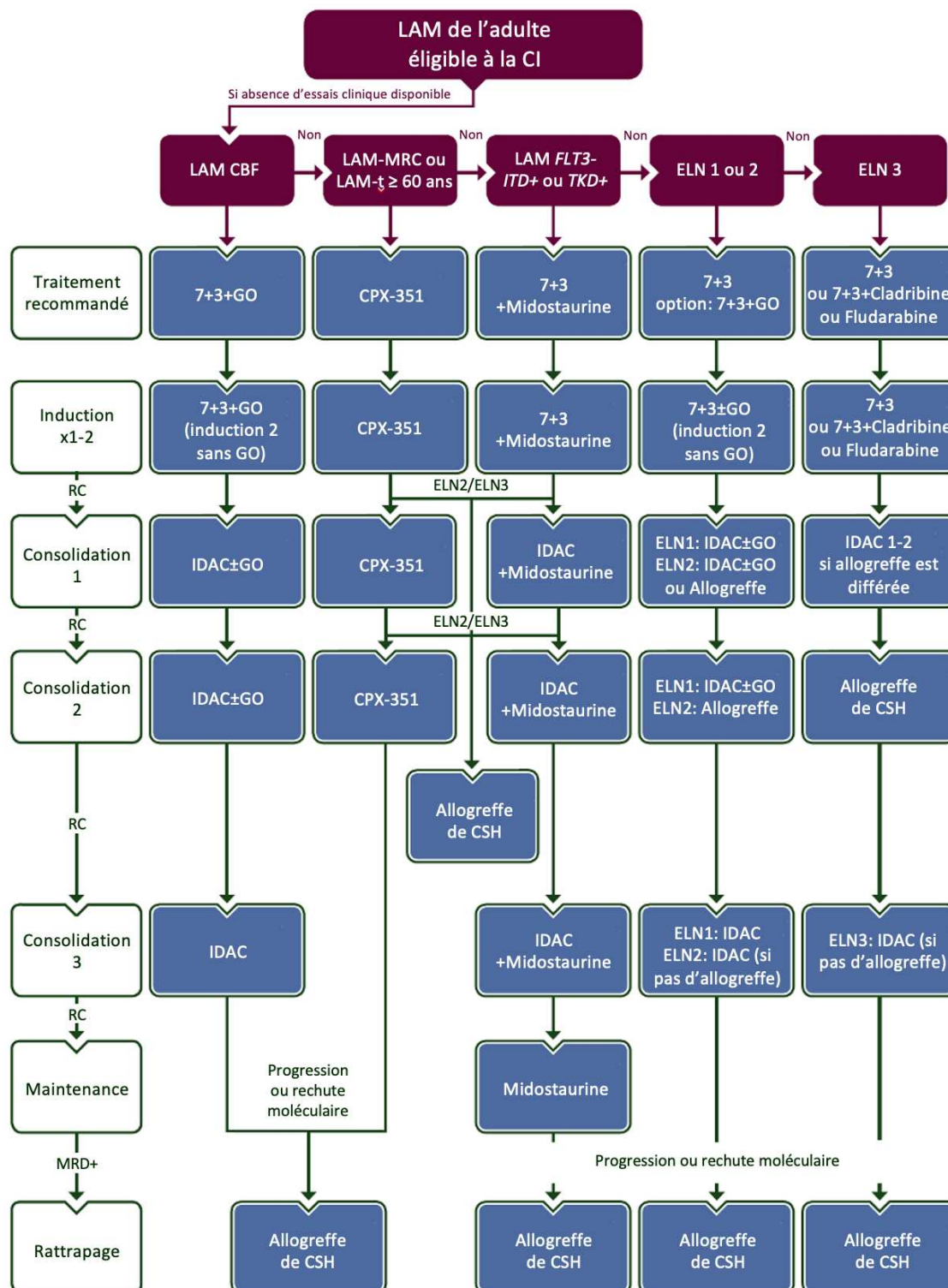


Tableau 5 : Définition de la réponse aux traitements selon l'ELN 2017 (adapté de *Döhner H*)

| Catégories | Définition |
|--|---|
| Réponse complète (RC) | Blastes médullaires < 5% ; absence de blastes circulants et de blastes avec corps d'Auer ; absence de localisation extramédullaire ; absence de cytopénie (PNN \geq 1G/L ; plaquettes \geq 100 G/L) |
| Réponse complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) | Tous les critères de la RC en dehors des cytopénies résiduelles (PNN < 1 G/L et/ou plaquettes < 100 G/L) |
| Rémission partielle (RP) | Blastes médullaires de 5% à 25% et diminution du taux de blastes médullaire d'au moins 50% (par rapport au diagnostic) |
| Pathologie réfractaire | Absence de RC ou RCi après 2 cycles de chimiothérapie intensive |
| Rechute | Blastes médullaires \geq 5% et/ou réapparition de blastes circulants et/ou localisation extramédullaire après obtention d'une RC ou RCi |

Les recommandations de l'ELN ont établi un panel de marquage en cytométrie en flux afin de caractériser au diagnostic les cellules leucémiques et suivre la MRD au cours du traitement (CD7, CD11b, CD13, CD15, CD19, CD33, CD34, CD45, CD56, CD117, HLA-DR). Un taux \leq 0,1% définit la MRD négative. Les techniques de biologie moléculaire validées dans l'évaluation de la MRD hors essais clinique concernent les LAM-CBF, les LAP et les LAM avec mutation de *NPM1*. *WT1* peut être également utilisé en l'absence d'autre marqueur disponible. La progression ou la rechute de la MRD en biologie moléculaire est définie par l'augmentation \geq 1 log 10 entre deux prélèvements.

L'évaluation de la MRD est recommandée après l'induction puis avant chaque consolidation. Il est d'ailleurs intéressant de noter que la MRD négative peut être obtenue après consolidation. En ce qui concerne le suivi des transcrits *PML-RARA*, *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11* et de la mutation de *NPM1*, la MRD pourra être réalisée tous les mois 3 mois (si prélèvement médullaire) ou toutes les 4 à 6 semaines (si prélèvement sanguin) pendant la première année suivant la fin du traitement.

Les progrès technologiques dans le séquençage de nouvelle génération ouvrent de nouvelles perspectives mais encore réservé aux essais cliniques.⁵⁴

3.2. Patients éligibles à la chimiothérapie intensive dans les LAM nouvellement diagnostiqués

3.2.1. Gold standard : 3+7

Pour les patients éligibles à une chimiothérapie intensive, la chimiothérapie d'induction standard est le « 3 + 7 » qui consiste à associer 3 jours d'anthracycline, daunorubicine (\geq 60 mg/m²/jour) ou idarubicine (12 mg/m²/jour), avec 7 jours de cytarabine (100-200 mg/m² toutes les 12 heures) en continu sur 24h.²⁶ En cas d'obtention d'une rémission, il est nécessaire de débiter un traitement de consolidation qui dépendra de l'âge et du groupe pronostique. Pour les patients de risque favorable, il convient d'utiliser un traitement de consolidation par 3 cycles d'IDAC alors que pour les patients de risque génétique plus élevé, une allogreffe de CSH est à privilégier après 1 à 2 cycles d'IDAC. En 1^{ère}

ligne de chimiothérapie intensive, le taux médian de RC est entre 60 et 80% chez les patients de moins de 65 ans et de 40 à 60% chez les plus de 65 ans. La survie globale (SG) est de 60% à 2 ans et 50% à 5 ans chez les moins de 65 ans et de 40% à 2 ans et 30% à 5 ans chez les plus de 65 ans selon les différentes études publiées.^{55,56}

Afin d'améliorer les résultats obtenus chez les patients à risque génétique défavorable selon l'ELN 2017, une des options testées a été d'ajouter au régime standard la cladribine ou la fludarabine lors de l'induction chez des patients âgés de moins de 60 ans.⁵⁷

3.2.2. CI associée à un inhibiteur de FLT3

Chez les patients avec une LAM mutée *FLT3-ITD* ou *FLT3-TKD*, le traitement recommandé est l'association au traitement standard une thérapie ciblée anti-FLT3. Actuellement en France seule la midostaurine est autorisée et remboursée en 1^{ère} ligne à la posologie de 50 mg 2 fois par jour de J1 à J21 de chaque cycle de 28 jours.

L'essai clinique RATIFY a démontré chez ces patients la supériorité de la midostaurine versus placebo en association avec la chimiothérapie standard en termes de SG (74.7 mois versus 25.6 mois ; $P = .009$) et de SSE (8.2 mois versus 3 mois ; $P = .002$) sur un suivi médian de 59 mois. Une tendance à l'amélioration du taux de RC était décrite dans le groupe de patients traités par midostaurine sans pour autant qu'il y ait une différence significative (58.9% versus 53.5% ; $P = .15$).⁵⁸

Plusieurs études en cours évaluent l'intérêt de nouvelles générations d'inhibiteurs de FLT3 (quizartinib, crenolanib, gilteritinib) dans les LAM *FLT3* muté nouvellement diagnostiquées (NCT02668653 ; NCT03258931 ; NCT04027309).⁵⁹⁻⁶¹

3.2.3. CPX-351

Le CPX-351 est une formulation liposomale injectable associant daunorubicine et cytarabine avec un rapport molaire de 1:5 entre ces 2 molécules. Le schéma de traitement consiste à une induction comprenant 1 à 2 cycles suivie d'un traitement de consolidation à la posologie suivante :

- induction : daunorubicine (44 mg/m²)/ cytarabine (100 mg/m²) à J1, J3, et J5 pour le premier cycle et à J1 et J3 pour le second
- consolidation : daunorubicine (29 mg/m²)/cytarabine (65 mg/m²) à J1 et J3 de chaque cycle

Le second cycle d'induction est recommandé en cas de présence d'un taux de blastes médullaires supérieur à 5% évalué entre J14 et J28 après le premier cycle d'induction, selon la tolérance.

L'essai clinique de phase de 3 réalisée par *Lancet JE et al* a comparé le CPX-351 au 7+3 standard chez les patients âgés de 60 à 75 ans présentant une LAM secondaire nouvellement diagnostiquée (LAM-t ou LAM-MRC).⁶² Au total 309 patients ont été randomisés (153 dans le bras expérimental et 156 dans le bras contrôle). Sur une durée médiane de suivi à 20,7 mois, un bénéfice en SG était observé dans le bras CPX-351 (9,6 mois versus 6 mois, $P = .003$) ainsi qu'en SSE. Le taux de RC/RCi était également supérieur dans le bras expérimental (47,7% versus 33,3%, $P = .016$). Par ailleurs, parmi les 91 patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH, la SG était significativement allongée dans le bras CPX-351 ($P = .009$). La majorité de ces patients étaient en RC ou RCi (dans le bras CPX-351 : 30 [57.7%] et 10 [19.2%] respectivement ; dans le bras 7+3 : 19 [48.7%] et 5 [12.8%] respectivement). En cas de mutation *FLT3* ou de caryotype à risque défavorable, le taux de RC/RCi était significativement plus élevé chez les patients traités par CPX-351.

L'incidence des effets indésirables était comparable dans les 2 bras, bien que le profil de tolérance semble différent. Les événements indésirables de grade ≥ 3 étaient représentés essentiellement par

la neutropénie fébrile, les pneumopathies et l'hypoxie. Les épisodes hémorragiques tous grades confondus étaient plus fréquents dans le bras CPX-351 (74.5% VS 59.6%). La durée médiane de récupération hématologique était plus longue dans le bras CPX-351 (35 jours pour un taux de PNN \geq 0,5 G/L et 36.5 jours pour un taux de plaquettes \geq 50 G/L). Il n'y avait pas de différence significative en termes de taux de mortalité précoce à J30 (5.9% versus 10.6% ; $P = .149$) et J60 (13.7% versus 21.2% ; $P = .097$).

Sur ces données, la commission de transparence de l'HAS le 27 février 2019 a validé le CPX-351 pour le traitement des LAM-t et LAM-MRC.

Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer la meilleure efficacité du traitement par CPX-351 au traitement standard. Au vu du profil pharmacocinétique et de la toxicité hématologique résultant, l'exposition aux deux molécules de chimiothérapie semble plus prolongée avec ce traitement. De plus, la composition lipidique du liposome permettrait de cibler plus spécifiquement les cellules leucémiques et de maintenir l'effet synergique du ratio entre les deux molécules de chimiothérapie jusqu'à l'intérieur de celles-ci dans un modèle murin avec xénogreffe de moelle osseuse.⁶³

3.2.4. Autres traitements

3.2.4.1. CI associé au gemtuzumab ozogamicin

Dans l'essai ALFA-0701, les patients âgés de 50 à 70 ans présentant une LAM de novo CD33+ étaient traités par le traitement standard avec ou sans GO, anticorps monoclonal conjugué à la N-acétyl gamma calichéamicine, à la posologie de dose de 3 mg/m² à J1, J4, et J7. Une amélioration de la SSE à 2 ans était constatée avec le GO (40,8% versus 17,1% ; $P = .0003$) et de la SG (53,2% versus 41,9% ; $P = .0368$).⁶⁴

Une mise à jour des résultats a été publiée en 2019. Avec un suivi médian de 14,8 mois, la médiane SSE était allongée dans le bras expérimental (17.3 mois versus 9.5 mois ; $P = .0002$) sans différence significative en termes de SG (27.5 mois versus 21.8 mois ; $P = .16$). La tolérance du GO est marquée essentiellement par la survenue de thrombopénie persistante sans augmentation du nombre d'hémorragie de grade \geq 3. Plus rarement, 6 patients sur les 134 traités par GO ont présenté une maladie veino-occlusive hépatique.⁶⁵ En cas d'allogreffe de CSH, il est recommandé d'attendre un délai entre le GO et le début du conditionnement d'au moins 8 semaines.

Par ailleurs, une méta-analyse sur 5 études montre une amélioration de la SG à 6 ans chez les patients avec une LAM-CBF traité par CI en association au GO ($P = .0006$). Cependant, la dose de GO reste à être déterminée. Dans la méta-analyse, la majorité des patients avec risque favorable avait reçu une seule dose de 3 mg/m² pendant l'induction.⁶⁶

3.2.4.2. CI associé à un inhibiteur d'IDH1/2

Les inhibiteurs d'IDH1 (ivosidenib) et d'IDH2 (enasidenib) ont déjà montré leur efficacité dans les LAM avec mutation d'IDH1 et d'IDH2, respectivement.^{67,68} Il est donc tentant d'utiliser ces molécules dès la première ligne afin de mieux cibler ces clones .

L'association de ces inhibiteurs à la CI est cours d'évaluation chez des patients nouvellement diagnostiqués d'une LAM ou d'un SMD avec mutation d'un et de ces deux gènes dans le cadre d'un essai de phase 3 (NCT03839771).

3.3. Références

1. Roman E, Smith A, Appleton S, et al. Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004–15. *Cancer Epidemiol.* 2016;42:186–198.
2. Juliusson G, Abrahamsson J, Lazarevic V, et al. Prevalence and characteristics of survivors from acute myeloid leukemia in Sweden. *Leukemia.* 2017;31(3):728–731.
3. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Leucémies aiguës myéloïdes.
4. Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, et al. Acute myeloid leukaemia. *Nat. Rev. Dis. Primer.* 2016;2(1):16010.
5. Dash A, Gilliland DG. Molecular genetics of acute myeloid leukaemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2001;14(1):49–64.
6. Gilliland DG. Molecular genetics of human leukemias: New insights into therapy. *Semin. Hematol.* 2002;39(4, Supplement):6–11.
7. Welch JS, Ley TJ, Link DC, et al. The Origin and Evolution of Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Cell.* 2012;150(2):264–278.
8. Wang JCY, Dick JE. Cancer stem cells: lessons from leukemia. *Trends Cell Biol.* 2005;15(9):494–501.
9. Hope KJ, Jin L, Dick JE. Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity. *Nat. Immunol.* 2004;5(7):738–743.
10. Ishikawa F, Yoshida S, Saito Y, et al. Chemotherapy-resistant human AML stem cells home to and engraft within the bone-marrow endosteal region. *Nat. Biotechnol.* 2007;25(11):1315–1321.
11. Testa U, Labbaye C, Castelli G, Pelosi E. Oxidative stress and hypoxia in normal and leukemic stem cells. *Exp. Hematol.* 2016;44(7):540–560.
12. Paprocka M, Bielawska-Pohl A, Rossowska J, et al. MRP1 protein expression in leukemic stem cells as a negative prognostic marker in acute myeloid leukemia patients. *Eur. J. Haematol.* 2017;99(5):415–422.
13. de Figueiredo-Pontes LL, Pintão M-CT, Oliveira LCO, et al. Determination of P-glycoprotein, MDR-related protein 1, breast cancer resistance protein, and lung-resistance protein expression in leukemic stem cells of acute myeloid leukemia. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2008;74B(3):163–168.
14. Segeren CM, van 't Veer MB. The FAB classification for acute myeloid leukaemia--is it outdated? *Neth. J. Med.* 1996;49(3):126–131.
15. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.
16. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(9):934–946.
17. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2015;33(31):3641–3649.
18. Duployez N, Decool G, Preudhomme C. Classification et facteurs pronostiques des leucémies aiguës. *EM-Consulte.* .
19. Kayser S, Döhner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood.* 2011;117(7):2137–2145.

20. Miesner M, Haferlach C, Bacher U, et al. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as “AML not otherwise specified” (AML-NOS) or “AML with myelodysplasia-related changes” (AML-MRC). *Blood*. 2010;116(15):2742–2751.
21. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116(3):354–365.
22. Mrózek K. Cytogenetic, molecular genetic, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with a complex karyotype. *Semin. Oncol.* 2008;35(4):365–377.
23. Daneshbod Y, Kohan L, Taghadosi V, Weinberg OK, Arber DA. Prognostic Significance of Complex Karyotypes in Acute Myeloid Leukemia. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2019;20(2):15.
24. Ohgami RS, Ma L, Merker JD, et al. Next-generation sequencing of acute myeloid leukemia identifies the significance of TP53, U2AF1, ASXL1, and TET2 mutations. *Mod. Pathol.* 2015;28(5):706–714.
25. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(23):2209–2221.
26. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–447.
27. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic Significance of the European LeukemiaNet Standardized System for Reporting Cytogenetic and Molecular Alterations in Adults With Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(36):4515–4523.
28. Gale RE, Green C, Allen C, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008;111(5):2776–2784.
29. Linch DC, Hills RK, Burnett AK, Khwaja A, Gale RE. Impact of FLT3(ITD) mutant allele level on relapse risk in intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Blood*. 2014;124(2):273–276.
30. Breems DA, Van Putten WLJ, De Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(29):4791–4797.
31. Medeiros BC, Othus M, Fang M, Roulston D, Appelbaum FR. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood*. 2010;116(13):2224–2228.
32. Cornelissen JJ, Breems D, van Putten WLJ, et al. Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(17):2140–2146.
33. Kayser S, Zucknick M, Döhner K, et al. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies. *Blood*. 2012;119(2):551–558.
34. Marceau-Renaut A, Duployez N, Ducourneau B, et al. Molecular Profiling Defines Distinct Prognostic Subgroups in Childhood AML: A Report From the French ELAM02 Study Group. *HemaSphere*. 2018;2(1):e31.
35. Stone RM, Mazzola E, Neuberg D, et al. Phase III open-label randomized study of cytarabine in combination with amonafide L-malate or daunorubicin as induction therapy for patients with secondary acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(11):1252–1257.
36. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367–1376.

37. Gardin C, Pautas C, Fournier E, et al. Added prognostic value of secondary AML-like gene mutations in ELN intermediate-risk older AML: ALFA-1200 study results. *Blood Adv.* 2020;4(9):1942–1949.
38. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia.* 2013;27(5):997–999.
39. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2007;136(4):624–627.
40. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, et al. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1675–1682.
41. Larson RA, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. An Analysis of Maintenance Therapy and Post-Midostaurin Outcomes in the International Prospective Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]) for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients with FLT3 Mutations. *Blood.* 2017;130(Supplement 1):145–145.
42. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood.* 2019;133(8):840–851.
43. Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1201–1212.
44. Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood.* 2019;133(13):1457–1464.
45. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(26):2526–2537.
46. de Lima M, Oran B, Champlin RE, et al. CC-486 Maintenance after Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2018;24(10):2017–2024.
47. Orti G, Barba P, Fox L, et al. Donor lymphocyte infusions in AML and MDS: Enhancing the graft-versus-leukemia effect. *Exp. Hematol.* 2017;48:1–11.
48. Platzbecker U, Middeke JM, Sockel K, et al. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1668–1679.
49. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2020;31(6):697–712.
50. Terwijn M, van Putten WLJ, Kelder A, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(31):3889–3897.
51. Grimwade D, Freeman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for “prime time”? *Blood.* 2014;124(23):3345–3355.
52. Ossenkoppele GJ, Schuurhuis GJ. MRD in AML: it is time to change the definition of remission. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2014;27(3–4):265–271.
53. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(5):422–433.

54. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(13):1189–1199.
55. Lee J-H, Joo Y-D, Kim H, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011;118(14):3832–3841.
56. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood.* 2015;125(25):3878–3885.
57. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(20):2441–2448.
58. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(5):454–464.
59. Daiichi Sankyo, Inc. A Phase 3, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Quizartinib Administered in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Continuation Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old With Newly Diagnosed *FLT3*-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM First). clinicaltrials.gov; 2020.
60. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized, Study of Gilteritinib Versus Midostaurin in Combination With Induction and Consolidation Therapy Followed by One-year Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndromes With Excess Blasts-2 (MDS-EB2) With *FLT3* Mutations Eligible for Intensive Chemotherapy (HOVON 156 AML / AMLSG 28-18). clinicaltrials.gov; 2020.
61. Arog Pharmaceuticals, Inc. Phase III Randomized Study of Crenolanib Versus Midostaurin Administered Following Induction Chemotherapy and Consolidation Therapy in Newly Diagnosed Subjects With *FLT3* Mutated Acute Myeloid Leukemia. clinicaltrials.gov; 2020.
62. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2018;36(26):2684–2692.
63. Lim W-S, Tardi PG, Dos Santos N, et al. Leukemia-selective uptake and cytotoxicity of CPX-351, a synergistic fixed-ratio cytarabine:daunorubicin formulation, in bone marrow xenografts. *Leuk. Res.* 2010;34(9):1214–1223.
64. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond. Engl.* 2012;379(9825):1508–1516.
65. Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica.* 2019;104(1):113–119.
66. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):986–996.
67. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in *IDH1*-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(25):2386–2398.
68. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant *IDH2* relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017;130(6):722–731.

Expérience en vie réelle du CPX-351 dans les LAM à haut risque : résultats d'une cohorte multicentrique française

1. Résumé

Le CPX-351, formulation liposomale de l'association cytarabine-daunorubicine, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le LAM-MRC et les LAM-t en France. Notre objectif fut d'analyser l'efficacité du CPX-351 en vie réelle.

Nous avons rétrospectivement collecté les données clinico-biologiques de patients traités par CPX-351 dans 12 centres français, incluant l'analyse moléculaire au diagnostic. La réponse globale (RG) regroupait RC et RCi. Parmi les 61 patients répondant, 28 (46%) avaient une évaluation de la MRD (cytométrie en flux ou biologie moléculaire). Nous avons enfin comparé les résultats de cette cohorte aux données historiques du registre Bordeaux-Toulouse (DATAML).

Entre Avril 2018 et Novembre 2019, 103 patients traités avec CPX-351 ont été inclus. Le ratio H/F était de 59/49 et l'âge médian de 67 ans [20-83]. Les sous-types de LAM étaient LAM-MRC (72%) incluant les LAM avec antécédent de myélodysplasie (LAM-SMD) (47%) et les LAM avec leucémie myélomonocytaire chronique (LAM-LMMC) (12%), ou t-AML (26%). Dix-huit patients (18%) avaient déjà été traités par agent hypométhylant. Selon la classification ELN 2017, le risque cytogénétique était favorable (2%), intermédiaire (37%) ou défavorable (61%). Le caryotype était complexe dans 34% des cas et monosomal dans 27%. Les mutations les plus fréquentes étaient : *RUNX1* (n=22, 30%), *ASXL1* (n=18, 24%), *TET2* (n=17, 23%), *TP53* (n=16, 22%), *DNMT3A* (n=13, 18%) et *SRSF2* (n=11, 15%). Parmi les 80 patients classés selon *Lindsley et al.*, 26%, 46% et 28% avaient une LAM de novo/pan, une LAM avec « *secondary-type mutations* » et une LAM *TP53* muté.

Seuls 9 patients ont dû arrêter le CPX-351 pour hémato-toxicité prolongée. Le délai médian d'obtention d'un taux de neutrophiles >0,5 G/L et de plaquettes >20G/L après induction était de 29 jours [19-146] et de 28 jours [12-77], respectivement. 101 patients ont eu au moins un événement indésirable de grade ≥3, dont 94 neutropénies fébriles. Une toxicité digestive de grade ≥3 était observée chez seulement 4 patients, une alopecie chez 11 patients. Le taux de RG était de 61/103 (59%) (57 RC/4 RCi) après induction. Parmi ces patients, 28 étaient évaluable et 16 (57%) ont obtenu une MRD <10⁻³. Seule la présence de mutation *TP53* (P= .02) ou de *PTPN11* (P= .004) était prédictive d'une moins bonne réponse en analyse multivariée. Les sous-groupes de haut risque génétique selon l'ELN 2017, notamment ceux avec mutation *ASXL1* et *RUNX1*, n'étaient pas associés à une diminution du taux de réponse. Avec un suivi de 8,6 mois, la SG médiane était de 16,1 mois. Trente-six patients ont bénéficié d'une allogreffe de CSH améliorant de manière significative leur SG (P< .001). En analyse multivariée, seule la présence de mutation des gènes impliqués dans le spliceosome était associée à une meilleure SG (P= .04). Contrairement à la classification du risque génétique de l'ELN 2017, celle de *Lindsley et al* était capable d'identifier 3 sous-groupes pronostiques (P= .02). En comparaison aux traitements standards de CI, il n'y avait pas de différence significative en termes de SG chez les patients âgés de moins de 60 ans.

Ces données confirment l'efficacité et la tolérance du CPX-351 dans les LAM à haut risque (LAM-MRC et LAM-t). Le taux élevé de RC avec MRD négative ainsi que la bonne tolérance sont probablement une des explications aux résultats encourageant obtenus après allogreffe de CSH. Par ailleurs, le CPX-351 semble atténuer le pronostic défavorable des mutations classiquement décrites dans l'ELN 2017. Il s'agit d'un traitement de choix chez les patients âgés de 60 ans ou plus éligibles à une chimiothérapie intensive.

2. Article original

REGULAR ARTICLE



Real-life experience with CPX-351 and impact on the outcome of high-risk AML patients: a multicentric French cohort

Edmond Chiche,¹ Ramy Rahmé,² Sarah Bertoli,³ Pierre-Yves Dumas,⁴ Jean-Baptiste Micol,⁵ Yosr Hicheri,⁶ Florence Pasquier,⁵ Pierre Peterlin,⁷ Patrice Chevallier,⁷ Xavier Thomas,⁸ Michael Loschi,^{1,9} Alexis Genthon,¹⁰ Ollivier Legrand,^{10,11} Mohamad Mohty,^{10,11} Emmanuel Raffoux,¹² Patrick Auberger,⁹ Alexis Caulier,¹³ Magalie Joris,¹³ Caroline Bonmati,¹⁴ Gabrielle Roth-Guepin,¹⁴ Caroline Lejeune,¹⁵ Arnaud Pigneux,⁴ Norbert Vey,⁶ Christian Recher,³ Lionel Ades,^{2,16} and Thomas Cluzeau^{1,9}

¹Cote d'Azur University, Hematology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France; ²Senior Hematology Department, Hospital Saint-Louis, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris, France; ³Service d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France; ⁴Hematology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France; ⁵Hematology Department, Gustave Roussy, Paris-Saclay University, Villejuif, France; ⁶Hematology Department, Paoli Calmettes Institute, Marseille, France; ⁷Hematology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France; ⁸Hematology Department, HCL, Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, Lyon, France; ⁹Cote D'Azur University, Mediterranean Center for Molecular Medicine, C3M, Nice, France; ¹⁰Hematology Department, Hospital Saint Antoine, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris, France; ¹¹Sorbonne University and INSERM Unité Mixte de Recherche 938, Paris, France; ¹²Adult Hematology Department, Hospital Saint-Louis, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris, France; ¹³Department of Hematology, Centre Hospitalier Universitaire de Amiens, Amiens, France; ¹⁴Hematology Department, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Nancy, France; and ¹⁵Hematology Department, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France ¹⁶Université de Paris, INSERM U944, Paris, France

Key Points

- The overall response rate after induction by CPX-351 was 59%, and MRD $<10^{-3}$ was achieved in 57% of CR/CRI patients.
- CPX-351 improves the poor prognosis associated with some unfavorable mutations defined in the 2017 European LeukemiaNet risk stratification.

CPX-351 is a liposomal formulation of cytarabine and daunorubicin approved for the treatment of adults with newly diagnosed, therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (MRC-AML). We retrospectively analyzed the efficacy and safety of CPX-351 in a real-world setting in 103 patients from 12 French centers, including the evaluation of molecular abnormalities at baseline and minimal residual disease (MRD) in responding patients, compared with a historical data set from Bordeaux-Toulouse DATAML registry. A favorable safety profile was observed, with a low frequency of alopecia (11%) and gastrointestinal toxicity (50%). The overall response rate after induction was 59%, and MRD $<10^{-3}$ was achieved in 57% of complete response (CR)/CR with incomplete hematological recovery (CRI) patients. Only the presence of mutated TP53 ($P = .02$) or PTPN11 ($P = .004$) predicted lower response in multivariate analysis. Interestingly, high-risk molecular prognosis subgroups defined by 2017 European LeukemiaNet risk stratification, including ASXL1 and RUNX1 mutations, were not associated with a significantly lower response rate using CPX-351. With a median follow-up of 8.6 months, median overall survival (OS) was 16.1 months. Thirty-six patients underwent allogeneic stem cell transplantation with a significantly longer median OS compared with nontransplanted patients ($P < .001$). In multivariate analyses, only spliceosome mutations were associated with better OS ($P = .04$). In comparison with intensive chemotherapy, there was no difference in OS for patients <60 years. These data confirm the efficacy and safety of CPX-351 in high-risk AML (t-AML and MRC-AML) in a real-life setting. CPX-351 is a treatment of choice for patients aged ≥ 60 years.

Introduction

According to the World Health Organization (WHO) classification,¹ acute myeloid leukemia (AML) with myelodysplasia-related changes (MRC-AML) represents 24% to 35% of all AML cases and is defined by the presence of dysplasia in $\geq 50\%$ of cells in ≥ 2 hematopoietic cell lineages and/or myelodysplastic

Submitted 10 August 2020; accepted 12 November 2020; published online 5 January 2021. DOI 10.1182/bloodadvances.2020003159.

Send data sharing requests via e-mail to the corresponding author, Thomas Cluzeau (cluzeau.t@chu-nice.fr).

The full-text version of this article contains a data supplement.
© 2020 by The American Society of Hematology

syndrome (MDS)-related cytogenetics and/or preexisting MDS or chronic myelomonocytic leukemia (CMML). MRC-AML occurs more frequently in elderly patients. Another subtype of AML, therapy-related AML (t-AML), occurs as a late complication of cytotoxic chemotherapy and/or radiotherapy and accounts for 10% to 20% of all cases. MRC-AML and t-AML are characterized by unfavorable cytogenetics and are generally associated with poorer outcome than de novo AML, independent of older age.^{2,3}

European LeukemiaNet (ELN) 2017 recommendations for the management of AML proposed a new risk stratification into 3 risk groups according to genetic abnormalities and mutational profile. In addition to providing a prognostic framework for genetic abnormalities, the recommendations also underline the importance of minimal residual disease (MRD) status in response assessment.⁴ Lindsley et al identified a mutation profile associated with secondary AML that may be more selective than the WHO clinical classification to identify AML related to MDS.⁵

Recently, CPX-351, a liposomal formulation of cytarabine and daunorubicin in a fixed 5:1 molar ratio, has been approved by the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency for the treatment of t-AML or MRC-AML. CPX-351 was associated with a superior overall response rate (ORR) and overall survival (OS) compared with classical 7+3 (cytarabine and daunorubicin) intensive chemotherapy (IC). The safety profile was comparable between the 2 arms, except for prolonged myelosuppression in the CPX-351 arm.⁶⁻¹¹ Here, we describe the first French experience with CPX-351 in a real-world setting.

Methods

Patients and treatment

We retrospectively collected data from patients in 12 centers in France who received 1 or 2 cycles of induction with CPX-351. All patients were >18 years old and had newly diagnosed, untreated t-AML or MRC-AML.

Patients were treated according to the US Food and Drug Administration/European Medicines Agency-approved dosing and schedule of CPX-351. Allogeneic stem cell transplantation (ASCT) was performed at the discretion of the physician. Moreover, we also compared these outcomes with a historical data set from DATAML registry in France.¹² Since 1 January 2000, data from patients with newly diagnosed AML in Toulouse and Bordeaux were collected in this registry. For comparison with patients treated with CPX-351, we selected only patients with MRC-AML or t-AML.

Study oversight

All actions were performed according to MR004 of the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, and all products were used in the usual way. Every patient received an information sheet and provided oral informed consent. Centre Hospitalier Universitaire de Nice registered this study in Institute National des Données de Santé under reference number MR4809140819.

Baseline and on-study assessments

Clinical, biological, and treatment information was available for all patients. Cytopenias were defined as follows: neutrophil count $<1 \times 10^9/L$, hemoglobin level <10 g/dL, and platelet

Table 1. Patient characteristics (n = 103)

| | n | % |
|---|----|-------|
| Age, y | | |
| Median (range) | 67 | 20-83 |
| 18-60 | 21 | 20 |
| >60 | 82 | 80 |
| Sex | | |
| Male | 54 | 52 |
| Female | 49 | 48 |
| AML subtype | | |
| MRC-AML | 74 | 72 |
| MDS-AML | 35 | 47 |
| CMML-AML | 9 | 12 |
| t-AML | 27 | 26 |
| Other* | 2 | 2 |
| WBCs, median (range), $\times 10^9/L$ | 3 | 0-156 |
| Hyperleukocytosis | 9 | 9 |
| Cytopenias | | |
| 1 | 25 | 24 |
| 2 | 41 | 40 |
| 3 | 31 | 30 |
| Karyotype | | |
| Complex | 35 | 34 |
| Monosomal | 28 | 27 |
| Prior HMA | 18 | 18 |
| 2017 ELN genetic risk stratification (n = 102) | | |
| Favorable | 2 | 2 |
| Intermediate | 38 | 37 |
| Adverse | 62 | 61 |
| Lindsley's classifier (n = 80) | | |
| De novo/pan-AML | 21 | 26 |
| Secondary-type mutations AML | 37 | 46 |
| TP53-mutated AML | 22 | 28 |

Values represent n (%) of patients unless otherwise indicated.

*Two patients were treated after myeloproliferative neoplasm AML (1 with prior essential thrombocythemia and 1 with myelofibrosis secondary to essential thrombocythemia).

count $<100 \times 10^9/L$. Hyperleukocytosis was defined as white blood cell (WBC) count $>50 \times 10^9/L$. Mutation screening was performed on 74 patients (72%) at baseline using next-generation sequencing (NGS) (≥ 19 genes). The prognostic factors of patients were evaluated at diagnosis using 2017 ELN genetic risk stratification.⁴

Mutations were pooled into functional mutation subgroups of epigenetic modifications, including *TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2*, *ASXL1*, *EZH2*, and *MLL/KMT2A* mutations; spliceosome complex, including *SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, and *ZRSR2* mutations; the signaling and kinase pathway, including *FLT3*, *KRAS*, *NRAS*, *KIT*, *PTPN11*, and *NF1* mutations; the cohesin complex, including *RAD21*, *STAG1*, *STAG2*, *SMC1A*, and *SMC3* mutations; and transcription factors, including *CEBPA*, *RUNX1*, *GATA2*, *ETV6*, and *MECOM/EV1*. Lindsley's classifier was used in 80 patients: secondary-type mutations (defined by the presence of a mutation

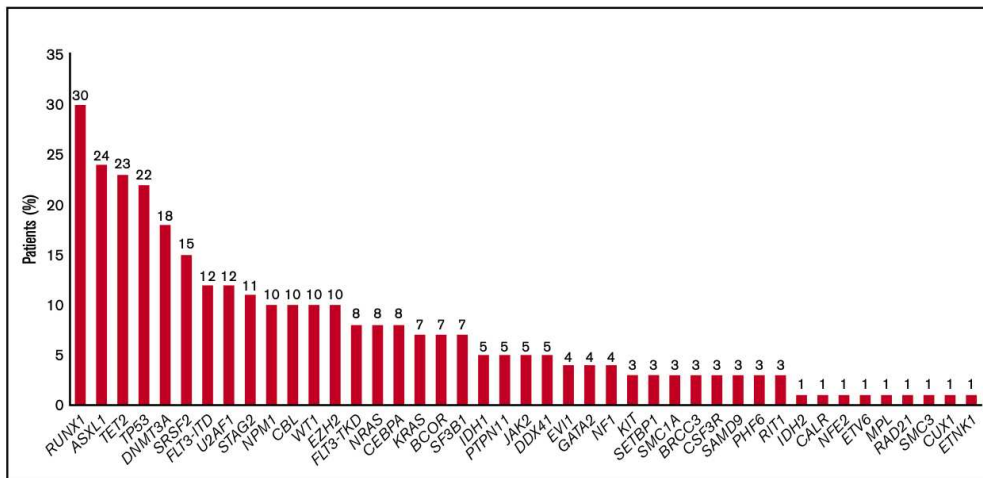


Figure 1. Frequencies of mutated genes (n = 74).

in *SRSF2*, *SF3B1*, *UZF1*, *ZRSR2*, *ASXL1*, *EZH2*, *BCOR*, and/or *STAG2*), *TP53*-mutated and de novo/pan-AML.⁵

The ORR was defined by complete response (CR) and CR with incomplete hematological recovery (CRi) using International Working Group 2003 criteria.¹³ Among the patients in CR or CRi, 28 (46%) were evaluated for MRD. In accordance with the standard MRD methodology used at site, MRD was assessed by flow cytometry, NGS or real-time quantitative polymerase chain reaction (real-time qPCR) in patients with documentation of specific genetic alterations such as *NPM1* mutation or gene

overexpression (eg, *WT1*). All patients with MRD <10⁻³ were considered as negative. Patients were considered to be in relapse if bone marrow blasts were ≥5%, blasts reappeared in the blood, or they developed extramedullary disease after CR/CRi.⁴

Statistical analysis

Continuous variables are described using medians [interquartile ranges] (minimum; maximum), and qualitative variables are described using counts and percentages. Noncontinuous variables were compared using χ^2 test. Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used for continuous variables. Adverse events (AEs)

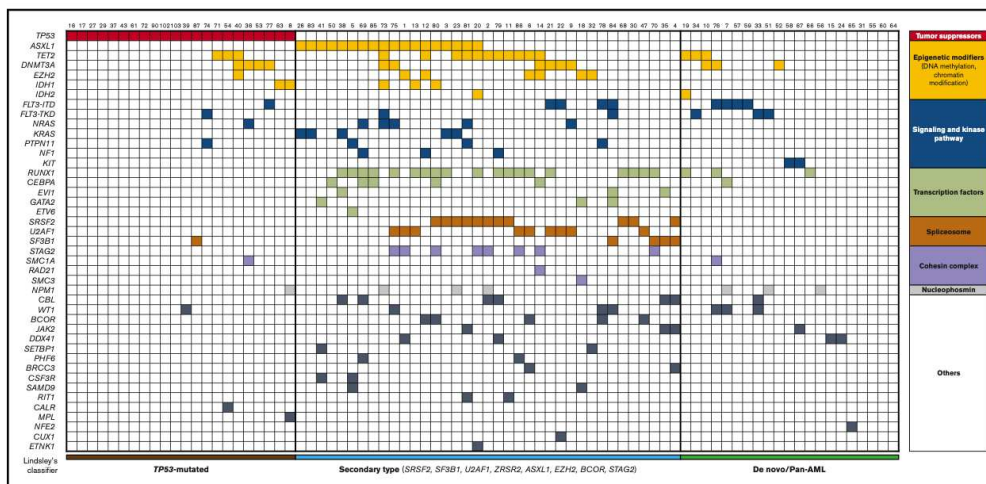


Figure 2. Integrated matrix of the 80 assigned patients and mutations. Mutated genes are grouped by broad biological pathways and according to Lindsley's classifier.

were evaluated according to Common Terminology Criteria for Adverse Events classification. The median follow-up time was calculated as the median time from initiation of treatment to last follow-up. OS was calculated from the date of AML diagnosis to the date of death or last follow-up. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test.

Univariate and multivariate analyses were performed using Cox model. Variables significantly associated with better OS in univariate analysis were considered as covariates in multivariate analysis. Statistical tests were considered significant when the 2-tailed *P* value was < .05. Confidence intervals (CIs) were computed with 95% coverage. All statistical analysis were performed using SPSS v.26 software (IBM SPSS Statistics).

Results

Characteristics of the study population

Between April 2018 and November 2019 103 patients treated with CPX-351 were included in this study. The male/female sex ratio was 54/49, and the median age was 67 years (range, 20-83 years). The AML subtypes were MRC-AML (72%), including AML with prior MDS (MDS-AML) (47%) and prior CMML (CMML-AML) (12%), or t-AML (26%). Eighteen patients (18%) had received prior treatment with hypomethylating agents (HMAs) for treatment of MDS and before progression to AML. All patient clinical characteristics are described in Table 1.

According to the 2017 ELN risk classification, genetic risk was favorable, intermediate, and adverse in 2 patients (2%), 38 patients (37%), and 62 patients (61%), respectively. There were 35 patients (34%) and 28 patients (27%) with complex and monosomal karyotypes, respectively. Among the 74 patients assessed by NGS, the most frequently mutated genes were *TP53* (n = 16, 30%), *RUNX1* (n = 22, 30%), *ASXL1* (n = 18, 24%), *TET2* (n = 17, 23%), *DNMT3A* (n = 13, 18%), *SRSF2* (n = 11, 15%), *FLT3-ITD* (n = 9, 12%), *U2AF1* (n = 9, 12%), *STAG2* (n = 8, 11%), *NPM1* (n = 7, 10%), *CBL* (n = 7, 10%), *WT1* (n = 7, 10%), and *EZH2* (n = 7, 10%) (Figures 1 and 2). All of these patients could be classified according to Lindsley's classifier, and 6 out of 22 patients screened only for *TP53* mutations were mutated and thus classified as having *TP53*-mutated AML. Therefore, 21 patients (26%), 37 patients (46%), and 22 patients (28%) had de novo/pan-AML, secondary-type-mutation AML, and *TP53*-mutated AML, respectively. Among patients with *TP53*-mutated AML (n = 22), 9 (41%) had chromosome 17 abnormalities.

Safety

Neutrophil count and platelet count remained $>0.5 \times 10^9/L$ and $20 \times 10^9/L$ in only 1 patient and 2 patients, respectively. Median time to neutrophil recovery ($>0.5 \times 10^9/L$) and platelet recovery ($>20 \times 10^9/L$) after the first induction was 29 days (range, 19-146 days) and 28 days (range, 12-77 days), respectively. Nine patients discontinued treatment due to prolonged hematological toxicity.

The safety profile of CPX-351 is described in Table 2. We reported 12 cases of bleeding, among which only 50% were grade ≥ 3 .

Hypertensive crisis and acute heart failure occurred in 10 patients (10%) and 9 patients (9%), respectively. Only 4 patients presented with grade 3 gastrointestinal AEs (vomiting in 1 patient and mucositis

Table 2. AEs occurring during CPX-351 therapy, regardless of causality

| | All grades | Grade ≥ 3 |
|----------------------------------|------------|----------------|
| Sepsis | — | 101 (98) |
| Febrile neutropenia | 94 (91) | 94 (91) |
| Pneumonia | 37 (36) | 30 (30) |
| Bacteremia | — | 25 (24) |
| Invasive pulmonary aspergillosis | — | 10 (10) |
| Bleeding | 12 (12) | 6 (6) |
| Epistaxis | 4 (4) | 0 |
| Oral hemorrhage | 2 (2) | 1 (1) |
| Gastrointestinal hemorrhage | 1 (1) | 1 (1) |
| Intra-alveolar hemorrhage | 1 (1) | 1 (1) |
| Intracranial hemorrhage | 2 (2) | 0 |
| Hematuria | 1 (1) | 1 (1) |
| Ocular hemorrhage | 1 (1) | 0 |
| Hypertensive crisis | 10 (10) | 2 (2) |
| Heart failure | 9 (9) | 7 (7) |
| Gastrointestinal toxicity | 52 (50) | 4 (4) |
| Nausea | 37 (36) | 0 |
| Vomiting | 13 (13) | 1 (1) |
| Diarrhea | 7 (7) | 0 |
| Mucositis | 23 (22) | 3 (3) |
| Rash | 26 (25) | 2 (2) |
| Alopecia | 11 (11) | 0 |

Values represent n (%) of patients.

in 3 patients). Skin rash was observed in 26 patients (25%) and alopecia in only 11 patients (11%).

Grade ≥ 3 AEs were reported in 101 patients (98%), including 94 patients (91%) with febrile neutropenia. Thirty-seven patients (36%) had pulmonary infection. Other sites of infections are described in Table 3. Ten patients (10%) were treated for invasive pulmonary aspergillosis, including 8 patients (8%) with possible infection, 1 patient (1%) with probable infection, and 1 patient (1%) with proven infection according to European Organization for Research and Treatment of Cancer Mycoses study group criteria.¹⁴

Response

Ninety-eight patients received 1 induction cycle; only 5 patients received 2 induction cycles. After induction, the ORR was 61 out of 103 patients (59%), including 57 CR (55%) and 4 CRi (4%). Only 1 patient needed 2 induction cycles to achieve CR. Moreover, 3 additional patients (3%) achieved a partial response. Early death rates were 6% and 8% at day 30 and day 60, respectively.

Among the 61 patients who achieved CR/CRi, 28 (46%) were evaluable for MRD at the time of the first consolidation cycle and among them 16 (57%) had reached complete molecular response defined as MRD $<10^{-3}$. Their baseline characteristics are described in supplemental Table 1.

Table 3. Description of infections (grade 3 or higher) occurring during CPX-351 therapy

| Site | Type of germ | Grade ≥3 |
|------------------------|--|----------|
| Blood | Gram-positive cocci, gram-negative bacilli | 25 (24) |
| Lung | <i>Aspergillus</i> , gram-positive cocci | 30 (30) |
| Urinary tract | Gram-negative bacilli | 8 (8) |
| Gastrointestinal tract | Gram-negative bacilli, <i>Clostridium</i> | 6 (6) |
| ENT region | — | 4 (5) |
| Catheter | Gram-positive cocci | 4 (2) |
| Skin | Gram-positive cocci | 2 (2) |
| Reproductive tract | — | 1 (1) |
| Liver | <i>Candida</i> | 1 (1) |
| Unknown | Gram-positive cocci, gram-negative bacilli | 44 (43) |

Values represent n (%) of patients.
ENT, ear, nose, and throat.

Overall, 44 (43%) patients received ≥1 consolidation cycle. Among them, 36 patients (82%) remained in response (34 CR and 2 CRi) by the end of consolidation treatment.

Twenty-four patients relapsed with a median time to relapse of 5.3 months (1.4-11.4).

Among the 36 transplanted patients, only 5 patients relapsed compared with 19 nontransplanted patients who relapsed.

ORR was significantly different across the AML subtypes (55% for MRC-AML [including 44% for MDS-AML and 22% for CMML-AML] and 70% for t-AML, respectively; $P = .01$). Prior treatment with an HMA (22% vs 69%, $P = .001$) and the presence of a monosomal karyotype (39% vs 68%, $P = .009$) were also identified as poor prognostic factors. Interestingly, the presence of *TP53* and *EV11* mutations, belonging to the ELN 2017 adverse risk subgroup, was associated with a lower ORR ($P = .04$ and $P = .03$, respectively) whereas *ASXL1* and *RUNX1* mutations, which also belong to the same adverse risk subgroup, were not associated with a lower ORR ($P = .28$ and $P = .50$, respectively). The presence of *FLT3 TKD* and *FLT3 ITD* mutations was not associated with a lower ORR ($P = .72$ and $P = .62$ in *FLT3-ITD* and *FLT3-TKD* mutations, respectively). Moreover, *PTPN11* mutations were associated with a lower ORR ($P = .007$). No prognostic significance was observed with other functional mutation subgroups. Lindsley's molecular classes were associated with significantly different ORR (86%, 56%, and 41% ORR for de novo/pan-AML vs secondary-type AML and *TP53*-mutated AML, respectively; $P = .009$) (Table 4). We observed a significant difference between de novo/pan-AML vs *TP53*-mutated AML ($P = .002$) and de novo/pan-AML vs secondary-type AML ($P = .03$). We failed to observe a significant difference between secondary-type AML vs *TP53* AML ($P = .27$). In multivariate analysis, only the presence of mutated *TP53* ($P = .02$) or *PTPN11* ($P = .004$) predicted lower response.

OS

With a median follow-up of 8.6 months (range, 0.7-22.6 months), the median OS was 16.1 months (range, 13.1-16.7 months) (Figure 3A).

Table 4. Best response rates after CPX-351 induction

| | CR/CRi, n (%) | P |
|--|-----------------|------|
| All patients treated | 61 (59) | |
| AML subtype | | |
| t-AML | 19 (70) | .01 |
| MRC-AML | 40 (55) | |
| With/without prior MDS | 15 (44)/46 (68) | .14 |
| With/without CMML | 2 (22)/59 (63) | .03 |
| Hyperleukocytosis | | |
| Presence/absence | 7 (13)/47 (87) | .21 |
| HMA experience | | |
| Prior HMA | 4 (22) | .001 |
| No prior HMA | 56 (69) | |
| Karyotype (presence/absence) | | |
| Complex karyotype | 17 (49)/44 (66) | .09 |
| Monosomal karyotype | 11 (39)/50 (68) | .009 |
| Chromosome 5 abnormalities | 13 (46)/48 (65) | .09 |
| Chromosome 7 abnormalities | 15 (47)/46 (66) | .07 |
| Chromosome 17 abnormalities | 6 (43)/55 (63) | .16 |
| 2017 ELN genetic risk stratification | | |
| Favorable | 2 (100) | .26 |
| Intermediate | 25 (66) | |
| Adverse | 33 (54) | |
| Lindsley's classifier | | |
| De novo/pan-AML | 18 (86) | .009 |
| Secondary-type-mutation AML | 20 (56) | |
| <i>TP53</i> -mutated AML | 9 (41) | |
| Mutation status (mutated/nonmutated) | | |
| <i>TP53</i> | 9 (41)/35 (66) | .04 |
| <i>ASXL1</i> | 9 (53)/37 (67) | .28 |
| <i>RUNX1</i> | 12 (57)/27 (66) | .50 |
| <i>EV11</i> | 1 (17)/50 (63) | .03 |
| <i>FLT3-ITD</i> | 6 (67)/53 (60) | .72 |
| <i>FLT3-TKD</i> | 3 (50)/56 (60) | .62 |
| <i>NPM1</i> | 4 (57)/55 (59) | .92 |
| Functional group (presence/absence of mutation) | | |
| Epigenetic modifications | 24 (59)/22 (69) | .37 |
| Spliceosome complex | 14 (61)/32 (64) | .80 |
| Signaling and kinase pathway | 16 (55)/30 (68) | .26 |
| Cohesin complex | 6 (60)/40 (63) | .83 |
| Transcription factors | 17 (61)/29 (64) | .75 |

The 2017 ELN risk stratification was not able to predict a significant difference in OS ($P = .22$). Only Lindsley's classifier was able to identify 3 prognostic subgroups; median OS was not reached in de novo/pan-AML and secondary-type-mutation AML and was 8.5 months (range, 6.1-10.9 months) in *TP53*-mutated AML ($P = .02$) (Figure 3C-D).

In univariate analysis, the presence of monosomal karyotype ($P = .04$), *DNMT3A* ($P = .02$), and *TP53* ($P = .02$) mutations were associated with a poorer prognosis, while the presence of spliceosome mutations

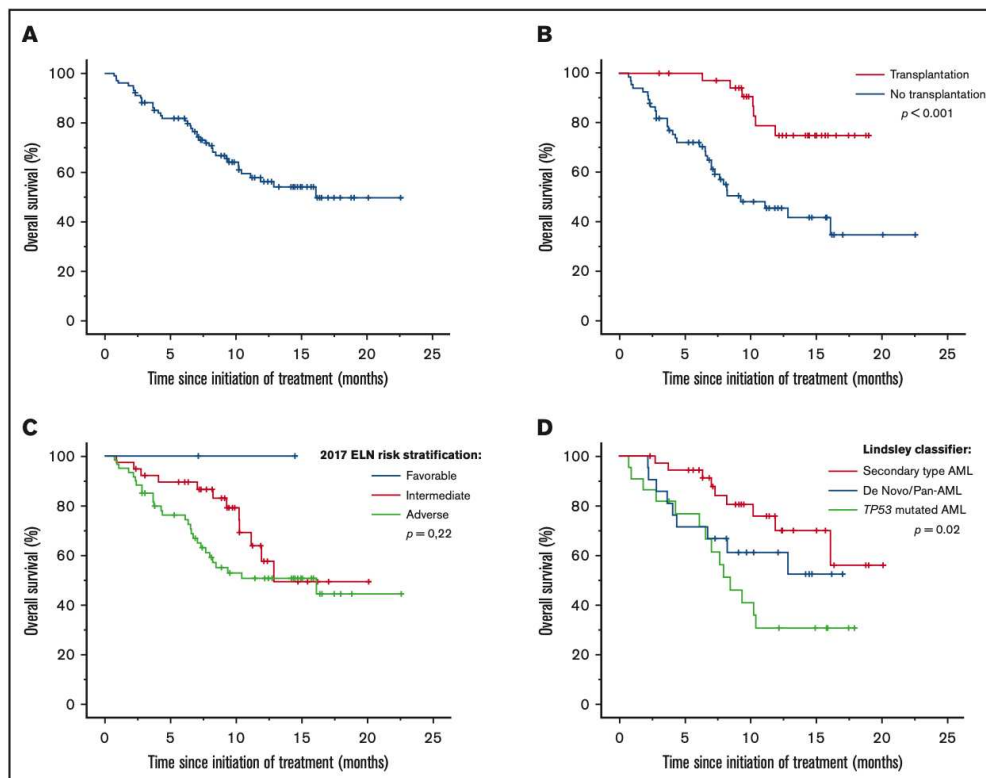


Figure 3. Survivals using CPX-351 in a real-life setting. Median OS (A) in the French cohort and subgroup analyses of median OS according to allogeneic hematopoietic cell transplantation (B), 2017 ELN prognostic group (C), and Lindsley's classifier (D).

($P = .02$) were associated with better OS. Lindsley's classifier was also predictive of OS ($P = .02$). In multivariate analyses, only spliceosome mutations were predictive of better OS (hazard ratio, 0.31; 95% CI, 0.10-0.96; $P = .04$) (supplemental Table 3).

Comparison with conventional care regimens

We compared OS of our CPX-351 patients to OS from an historical cohort of patients from the Toulouse-Bordeaux DATAML registry.¹² This historical comparator included 353 patients with MRC-AML ($n = 271$) or t-AML ($n = 82$) treated from January 2015 to December 2018 with either IC ($n = 233$) or azacitidine (AZA) ($n = 120$). We observed several significant differences among the 3 arms of treatment, suggesting that 3 specific subgroups of population received CPX-351, IC, or AZA depending of clinical and biological parameters (such as age, number of WBCs, complex and/or monosomal karyotype, 2017 ELN genetic risk, and presence of *NPM1* or *TP53* mutation) (supplemental Table 4).

Therefore, we analyzed OS according to age and 2017 ELN genetic risk. For the youngest patients (<60 years old), IC and CPX-351 showed no significant differences in OS. CPX-351

confirmed a trend toward better OS in patients aged 60 to 69 years with adverse genetic risk (median OS not reached, 8.9 months, and 5.4 months in patients treated with CPX-351, IC, and AZA, respectively; $P = .055$) and patients aged >70 years with intermediate genetic risk (median OS not reached, 18.4 months, and 8.9 months in patients treated with CPX-351, IC, and AZA, respectively; $P = .058$). For the oldest patients (aged >70 years) with adverse cytogenetic risk, we observed no significant differences among the 3 arms (supplemental Figure 2).

ASCT

Thirty-six (35%) patients underwent ASCT. The demographics and clinical characteristics of the patients who underwent ASCT are listed in Table 5. Thirty-three (92%) patients had an engraftment, with median duration to complete chimerism of 30 days (range, 20-212 days). Median time to neutrophil recovery ($>0.5 \times 10^9/L$) and platelet recovery ($>20 \times 10^9/L$) after ASCT was 18 days (range, 12-36 days) and 12 days (range, 9-34 days), respectively. No patient experienced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. Only 12 patients had acute graft-versus-host disease (grade 1 or 2). Median OS was significantly better in transplanted patients vs

nontransplanted patients (median not reached vs 9.3 months [range, 4.4-14.2 months]; $P < .001$) (Figure 3B). MRD was available only in 14 transplanted patients. So far, we failed to observe significant difference between MRD-negative and MRD-positive patients. Early death rate was 3% at day 100.

Discussion

For several decades, 7+3 has remained the classical induction regimen used for AML in both younger and elderly patients. Over the past 30 years, several improvements have been made, such as the increase in anthracycline dosage,¹⁵ the addition of new drugs like gemtuzumab ozogamicin,¹⁶ FLT3 inhibitors¹⁷ and improvements in ASCT¹⁸ and maintenance treatments post-ASCT,¹⁹ which have led to an increase in survival rates. However, all of these benefits were obtained in the favorable or intermediate risk subgroups, without upgrade in the adverse risk subgroup. Recently, CPX-351 showed an improvement in OS vs the classical 7+3 regimen in high-risk AML subtypes, specifically MRC-AML and t-AML (9.56 vs 5.95 months; $P = .003$).⁸

In our study, we collected data from MRC-AML and t-AML patients treated with CPX-351 in a real-world setting. Baseline patient characteristics were similar to the phase 3 clinical trial with the exception of prior HMA exposure (18% in our cohort vs 40.5% in the CPX-351 arm of the phase 3 study) and inclusion of patients >18 years old vs only the population between 60 and 75 years of age in the phase 3 study. We confirmed the acceptable safety profile already observed by Lancet et al. We observed an increased hematological toxicity but without an increased incidence of infections, including fungal infections (10%).^{20,21} We also identified a fairly good safety profile regarding AEs not reported in the Lancet et al study, like cutaneous (25%), gastrointestinal (50%), and alopecia (11%) AEs, as compared with 7+3.¹⁵ Recently, the safety profile of CPX-351 was compared with 7+3 by pooling safety data from the 5 studies.¹¹ A similar rate of gastrointestinal disorders with a lower incidence of diarrhea was observed in the CPX-351 arms (46% vs 66%). In contrast, the incidence of rash was higher (39% vs 25%).

In our study, the ORR was slightly higher than the one observed in the previous phase 3 study, since we observed a CR/CRi rate of 59%. We confirmed that ASCT was associated with a better outcome as we showed an improved OS (median OS not reached in transplanted patients).

Lindsley et al presented the genetic characteristics and outcomes related to the mutational status from the phase 3 study of CPX-351 vs 7+3 at the ASH 2019 meeting.²² In that study, median OS was longer in the CPX-351 arm vs the 7+3 arm among patients with *DNMT3A* and *TET2* mutations. Median OS was similar among patients with *TP53* mutations treated with CPX-351 and 7+3. In our study, only mutations in the spliceosome complex genes (*SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, and *ZRSR2*) were significantly associated with better OS in multivariate analysis. It should be noted that while Lindsley's classifier included these mutations to define secondary AML, they reported a lower ORR and a shorter median OS in secondary-type AML. In our study, we confirmed the poor prognostic value of *TP53*-mutated AML, but not of *DNMT3A*- or *TET2*-mutated AML. This is likely due to difference in the characteristics of the population and to the smaller size of our cohort compared with the phase 3 population. We also identified unfavorable prognostic

Table 5. Characteristics of ASCT (n = 36)

| | n | % |
|---|----|-------|
| Age, median (range), y | 65 | 20-75 |
| Sex | | |
| Male | 14 | 39 |
| Female | 22 | 61 |
| HCT-CI | | |
| 0 | 10 | 37 |
| 1-2 | 5 | 19 |
| ≥3 | 12 | 44 |
| NA | 9 | — |
| AML subtype | | |
| MRC-AML | 26 | 72 |
| MDS-AML | 11 | 31 |
| CMML-AML | 1 | 3 |
| t-AML | 9 | 25 |
| Others | 1 | 3 |
| Disease status at time of ASCT | | |
| CR | 32 | 89 |
| CRi | 1 | 3 |
| PR | 3 | 8 |
| MRD status after CPX-351 induction | | |
| Negative | 8 | 57 |
| Positive | 6 | 43 |
| NA | 22 | — |
| Conditioning regimen | | |
| RIC | 33 | 92 |
| MAC | 3 | 8 |
| Donor | | |
| Matched related donor | 9 | 25 |
| Matched unrelated donor | 16 | 44 |
| Mismatched donor | 5 | 14 |
| Haploidentical donor | 6 | 17 |
| Stem cell source | | |
| Bone marrow | 2 | 6 |
| Peripheral blood | 34 | 94 |

HCT-CI, hematopoietic cell transplant comorbidity index; MAC, myeloablative conditioning; NA, not available; PR, partial response; RIC, reduced-intensity conditioning.

factors like AML subtypes, such as prior treatment with HMAs, presence of monosomal karyotype, and *TP53* or *PTPN11* mutation. Nevertheless only the presence of a *TP53* or *PTPN11* mutation can predict the response in multivariate analysis.²³ Moreover, we confirmed the interesting results already observed in the phase 3 clinical trial with regard to the *FLT3*-mutated patients. We also observed that CPX-351 overcame the poor response rate typically seen for patients with mutated *ASXL1* and *RUNX1*. Although these mutations belong to the adverse risk subgroup as defined by 2017 ELN risk stratification, we detected no difference in outcome for patients with mutated *ASXL1* or *RUNX1* vs wild-type in our study. Nevertheless, these results need to be confirmed in a larger cohort. The best prognostic factor identified in our study that predicted ORR and OS was Lindsley's classifier.

Furthermore, longer survival observed in patients with secondary-like AML compared with those with de novo/pan AML should be linked with better prognosis of spliceosome mutations.

Moreover, we observed a significant difference in OS between transplanted and nontransplanted patients. The high rate of CR with low MRD compared favorably to a previous report using 7+3 in elderly unfavorable AML²⁴ and may explain the favorable outcome observed in patients after ASCT, even if it was not detected in our cohort, likely due to a too short follow-up and a small sample size.

Finally, we compared our results to an historical cohort¹² in which 233 patients received IC and 120 AZA. Although these comparative data are uncontrolled and not randomized, they suggest that the optimal place of CPX-351 could be in patients aged 60 to 69 years and those with adverse cytogenetic risk, as well as in patients aged >70 years with intermediate cytogenetic risk. Nevertheless, these data obviously need to be confirmed in a larger cohort.

Despite the small number of patients in our cohort, we report for the first time some prognostic factors in patients treated with CPX-351. We showed that CPX-351 can alter the poor prognosis of mutations belonging to the adverse 2017 ELN risk subgroup. We noticed a deeper response that could explain the better median OS observed in transplanted patients in our study and in the previous phase 3 clinical trial. Our data confirmed the benefit of using CPX-351 in high-risk AML and may trigger discussions about future combinations with other agents such as *FLT3* inhibitors,^{17,25-27} APR-246,^{28,29} or Bcl-2 inhibitors³⁰ to further improve the outcome of this unfavorable subgroup of AML.

Conclusion

Our study confirms the efficacy and safety of CPX-351 in high-risk AML (t-AML and MRC-AML) in a real-life setting. The high rate of CR with low MRD compares favorably with previous reports using 7+3 in elderly unfavorable AML patients and may strengthen the favorable outcome observed in patients after ASCT. Moreover, CPX-351 improves the poor prognosis associated with some unfavorable mutations defined in the 2017 ELN risk stratification. These data need to be confirmed in a larger cohort.

Authorship

Contribution: E.C. collected data; E.C., R.R., S.B., P.-Y.D., J.-B.M., F.P., Y.H., P.P., P.C., X.T., M.L., A.G., O.L., M.M., E.R., P.A., A.C., M.J., C.B., G.R.-G., C.L., A.P., N.V., C.R., L.A., and T.C. edited the manuscript; T.C. designed the study; and E.C. and T.C. wrote the manuscript.

Conflict-of-interest disclosure: P.P., A.P., C.R., and T.C. have served as an advisor or consultant for Jazz Pharmaceuticals. The remaining authors declare no competing financial interests.

ORCID profiles: S.B., 0000-0003-1084-2781; P.-Y.D., 0000-0003-0119-3548; P.A., 0000-0002-2481-8275; C.R., 0000-0002-3332-4525.

Correspondence: Thomas Cluzeau, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Hematology Department, 151 Route Saint Antoine de Ginestière, 06200 Nice, France; e-mail: cluzeau.t@chu-nice.fr.

References

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds., et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Lyon, France: IARC; 2008.
2. Xu XQ, Wang JM, Gao L, et al. Characteristics of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: a retrospective analysis in a cohort of Chinese patients. *Am J Hematol*. 2014;89(9):874-881.
3. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, et al. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3641-3649.
4. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447.
5. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367-1376.
6. Feldman EJ, Lancet JE, Koltz JE, et al. First-in-man study of CPX-351: a liposomal carrier containing cytarabine and daunorubicin in a fixed 5:1 molar ratio for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):979-985.
7. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood*. 2014;123(21):3239-3246.
8. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684-2692.
9. Koltz JE, Strickland SA, Cortes JE, et al. Efficacy by consolidation administration site: subgroup analysis of a phase 3 study of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed, high-risk acute myeloid leukemia (AML) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):15. Abstract 7036.
10. Medeiros BC, Hogge D, Newell LF, et al. Overall survival and transplantation in patients with *FLT3* mutations: subgroup analysis of a phase 3 study of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed, high-risk acute myeloid leukemia [abstract]. In: Proceedings from the Annual Congress of the European Hematology Association; 23 June 2017; Madrid, Spain. Abstract P210.
11. Cortes JE, Ryan RJ, Chiarella M. Pooled clinical safety analysis of CPX-351 versus conventional chemotherapy in patients with newly diagnosed or relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML) [abstract]. In: Proceedings from the Annual Meeting of the Society of Hematologic Oncology (Suppl 1); 11-14 September 2019; Marseille, France. Abstract 161. pp S214-S215.
12. Bertoli S, Dumas PY, Bérard E, et al. Outcome of relapsed or refractory *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia before second-generation *FLT3* tyrosine kinase inhibitors: a Toulouse-Bordeaux DATAML Registry study. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):E773.

13. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al; International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2003; 21(24):4642-4649.
14. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-1821.
15. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al; Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1027-1036.
16. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al; Acute Leukemia French Association. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508-1516.
17. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377(5):454-464.
18. Vyas P, Appelbaum FR, Craddock C. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(1):8-15.
19. Burchert A, Bug G, Finke J, et al. Sorafenib as maintenance therapy post allogeneic stem cell transplantation for FLT3-ITD positive AML: results from the randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre sormain trial [abstract]. *Blood*. 2018;132(suppl 1):661.
20. Michallet M, Bénét T, Sobh M, et al. Invasive aspergillosis: an important risk factor on the short- and long-term survival of acute myeloid leukemia (AML) patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(6):991-997.
21. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs*. 2007; 67(11):1567-1601.
22. Lindsley RC, Gibson C, Murdock M, et al. Genetic characteristics and outcomes by mutation status in a phase 3 study of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed, high-risk/secondary acute myeloid leukemia (AML) [abstract]. *Blood*. 2019;134(suppl 1):15.
23. Bernard E, Nannya Y, Yoshizato T, et al. TP53 state dictates genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes [abstract]. *Blood*. 2019;134 (suppl 1):675.
24. Freeman SD, Virgo P, Couzens S, et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4123-4131.
25. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):984-997.
26. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381(18): 1728-1740.
27. Wang ES, Tallman MS, Stone RM, et al. Low relapse rate in younger patients \geq 60 years old with newly diagnosed FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) treated with Crenolanib and Cytarabine/anthracycline chemotherapy. [abstract]. *Blood*. 2017;130(suppl 1):566.
28. Sallman D, DeZern A, Garcia-Manero G, et al. Phase 2 results of APR-246 and azacitidine (AZA) in patients with TP53 mutant myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia (AML) [abstract]. *Blood*. 2019;134(suppl 1):676.
29. Cluzeau T, Sebert M, Rahmé R, et al. APR-246 combined with azacitidine (AZA) in TP53 mutated myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML): a phase 2 study by the Groupe Francophone Des Myélodysplasies (GFM) [abstract]. *Blood*. 2019;134(suppl 1):677.
30. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):216-228.

3. Données supplémentaires

Supplemental Table 1: Characteristics of patients with complete molecular response after induction with CPX-351

| | n = 8 | % or range |
|---|-------|------------|
| Age, median (years) | 67 | 31-70 |
| Sex | | |
| Male | 3 | 38 |
| Female | 5 | 62 |
| AML subtype | | |
| MRC-AML | 4 | 50 |
| MDS-AML | 1 | 25 |
| CMML-AML | 0 | 0 |
| t-AML | 4 | 50 |
| Median number of WBC (G/L) | 4 | 0-6 |
| Hyperleukocytosis | 0 | 0 |
| Cytopenias | | |
| 1 | 1 | 13 |
| 2 | 5 | 62 |
| 3 | 1 | 13 |
| Karyotype | | |
| Complex | 4 | 50 |
| Monosomal | 2 | 25 |
| Prior HMA | 0 | 0 |
| 2017 ELN genetic risk stratification | | |
| Favorable | 0 | 0 |
| Intermediate | 2 | 25 |
| Adverse | 6 | 75 |

| | n = 6 | % or range |
|-----------------------------------|-------|------------|
| Median number of mutations | 2 | 2-7 |
| Lindsley's classifier | | |
| de novo/pan-AML | 0 | 0 |
| Secondary-type mutations AML | 4 | 67 |
| <i>TP53</i> mutated AML | 2 | 33 |
| Functional group | | |
| Epigenetic modifications | 5 | 83 |
| Spliceosome complex | 1 | 17 |
| Signaling and kinase pathway | 3 | 50 |
| Cohesin complex | 1 | 17 |
| Transcription factors | 1 | 17 |

Supplemental Table 2: Comparison of different classifications of secondary AML

| | Clinical classification | | | Lindsley's classifier | | | 2017 ELN genetic risk stratification | | | | |
|--|-------------------------|------------|----------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|------------|--------------|-------------|----------------|
| | MRC-AML | t-AML | <i>p</i> value | de novo/pan-AML | Secondary-type mutations AML | <i>TP53</i> mutated AML | <i>p</i> value | Favorable | Intermediate | Adverse | <i>p</i> value |
| | n = 74 | n = 27 | | n = 21 | n = 37 | n = 22 | | n = 2 | n = 39 | n = 61 | |
| Age – years, median (range) | 67 (20-82) | 65 (31-83) | | 71 (34-83) | 67 (20-82) | 63 (49-75) | | 71 (68-73) | 70 (31-83) | 66 (20-79) | |
| AML subtype – n (%) | | | | | | | | | | | |
| MRC-AML | 74 (100) | - | | 13 (62) | 32 (86) | 13 (59) | | 1 (50) | 31 (79) | 41 (67) | |
| MDS-AML | 35 (47) | - | | 4 (31) | 17 (53) | 8 (62) | | - | 13 (42) | 21 (51) | |
| CMMML-AML | 9 (12) | - | | 2 (15) | 5 (16) | - | | 1 (100) | 7 (23) | 1 (1) | |
| t-AML | - | 27 (100) | | 8 (38) | 5 (14) | 8 (36) | | 1 (50) | 8 (21) | 18 (30) | |
| Others* | - | - | | - | - | 1 (5) | | - | - | 2 (3) | |
| Number of WBC (G/L), median (range) | 3 (0-156) | 4 (0-116) | | 3 (0-156) | 4 (0-85) | 2 (0-14) | | 44 (4-85) | 3 (0-156) | 3 (0-119) | |
| Karyotype – n (%) | | | | | | | | | | | |
| Complex | 22 (30) | 11 (41) | | 4 (19) | 3 (8) | 19 (86) | | - | - | 35 (57) | |
| Monosomal | 19 (26) | 8 (30) | | 1 (5) | 6 (16) | 15 (68) | | - | - | 28 (50) | |
| 2017 ELN risk – n (%) | | | | | | | | | | | |
| Favorable | 1/73 (1) | 1/27 (4) | | 1/21 (5) | 1/36 (3) | - | | 2/2 (100) | - | - | |
| Intermediate | 31/73 (43) | 8/27 (30) | | 13/21 (62) | 17/36 (47) | - | | - | 39/39 (100) | - | |
| Adverse | 41/73 (56) | 18/27 (66) | | 7/21 (33) | 18/36 (50) | 22/22 (100) | | - | - | 61/61 (100) | |
| Mutation – n (%) | | | | | | | | | | | |
| <i>FLT3-ITD</i> | 5/70 (7) | 4/26 (15) | | 4/21 (19) | 4/37 (11) | 1/22 (5) | | - | 3/38 (8) | 6/58 (10) | |
| <i>FLT3-TKD</i> | 2/71 (3) | 4/27 (15) | | 3/21 (14) | 2/37 (5) | 1/22 (5) | | - | 2/38 (5) | 4/60 (7) | |

| | | | | | | | | | | | |
|--|-------------|----------------|-----------|-------------|-------------|----------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| <i>NPM1</i> | 5/72 (7) | 2/27 (7) | 3/21 (14) | 3/37 (8) | 1/22 (5) | 1/2 (50) | 4/38 (11) | 2/61 (3) | | | |
| <i>IDH1</i> | 5/70 (7) | 2/26 (8) | - | 3/37 (8) | 1/22 (5) | - | 2/38 (5) | 5/57 (9) | | | |
| <i>IDH2</i> | 2/70 (3) | 1/26 (4) | 1/21 (5) | - | - | - | 2/38 (5) | 1/57 (2) | | | |
| <i>DNMT3A</i> | 9/54 (17) | 4/19 (21) | 3/21 (14) | 6/37 (16) | 4/22 (18) | - | 3/38 (8) | 10/41 (24) | | | |
| <i>TET2</i> | 13/54 (24) | 3/19 (16) | 3/21 (14) | 11/37 (30) | 3/22 (14) | 1/2 (50) | 8/38 (21) | 8/41 (20) | | | |
| <i>RUNX1</i> | 19/54 (35) | 3/19 (16) | 3/21 (14) | 19/37 (51) | - | - | - | 14/41 (34) | | | |
| <i>ASXL1</i> | 14/54 (26) | 4/19 (21) | - | 18/37 (49) | - | - | - | 9/41 (22) | | | |
| <i>TP53</i> | 13/54 (24) | 8/21 (38) | - | - | 22/22 (100) | - | - | 22/46 (48) | | | |
| <i>EVI1</i> | 3/63 (5) | 3/23 (13) | - | 3/37 (8) | - | - | - | 6/51 (12) | | | |
| Number of mutations | | | | | | | | | | | |
| Median (range) | 3 (0-7) | 2 (0-7) | 1 (0-5) | 4 (2-7) | 2 (1-4) | 1 (3-5) | 2 (0-7) | 3 (0-7) | | | |
| Functional group | | | | | | | | | | | |
| Epigenetic modifications | 31/54 (57) | 10/19 (53) | 6/21 (29) | 29/37 (78) | 7/22 (32) | 1/2 (50) | 18/30 (60) | 23/41 (56) | | | |
| Spliceosome complex | 22/54 (41) | 2/19 (11) | - | 23/37 (62) | 1/22 (5) | 1/2 (50) | 11/30 (37) | 11/41 (29) | | | |
| Signaling/kinase pathway | 19/54 (35) | 10/19 (53) | 9/21 (43) | 17/37 (46) | 3/22 (14) | 2/2 (100) | 12/30 (40) | 15/41 (37) | | | |
| Cohesin complex | 10/54 (19) | 1/19 (5) | 1/21 (5) | 9/37 (24) | 1/22 (5) | - | 5/30 (17) | 6/41 (17) | | | |
| Transcription factors | 23/54 (43) | 6/19 (32) | 4/21 (19) | 25/37 (68) | - | - | 10/30 (33) | 18/41 (44) | | | |
| Overall response – n (%) | 40 (54) | 19 (70) | 0.01 | 18 (86) | 20 (54) | 9 (41) | 0.009 | 2 (100%) | 25 (64) | 33 (54) | 0.26 |
| CR – n (%) | 37 (50) | 19 (70) | | 16 (76) | 20 (54) | 9 (41) | | 2 (100%) | 22 (56) | 32 (52) | |
| CRi – n (%) | 3 (4) | - | | 2 (10) | - | - | | | 3 (8) | 1 (2) | |
| Overall survival, median (months) | Not reached | 9.4 (3.6-15.1) | 0.28 | not reached | not reached | 8.5 (6.1-10.9) | 0.02 | Not reached | Not reached | Not reached | 0.22 |

*Two patients were treated post-myeloproliferative neoplasm AML: 1 with prior essential thrombocythemia (ET) and 1 with myelofibrosis secondary to ET.

Supplemental Table 3: Univariate and multivariate analysis of factors influencing OS

| | Univariate analysis | Multivariate analysis | | |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|----------|-----------------|
| | <i>p</i> -value | Hazard ratio | 95% CI | <i>p</i> -value |
| <i>Monosomal karyotype</i> | 0.04 | | - | |
| <i>DNMT3A</i> mutation | 0.02 | | - | |
| <i>TP53</i> mutation | 0.02 | | - | |
| Spliceosome complex | 0.02 | 0.31 | 0.1-0.96 | 0.04 |

Supplemental Table 4: Characteristics and therapy response in patients with MRC-AML or t-AML (a comparison with a historical cohort)

| | CPX-351 n = 103 | IC n = 233 | HMA n = 120 | p value |
|--------------------------------------|--------------------|---------------|----------------|---------|
| Age – years | | | | |
| Median (range) | 67 (20-83) | 62 (19-78) | 76 (52-93) | <0.001 |
| Sex – n (%) | | | | |
| Male | 54 (52) | 103 (44) | 62 (52) | 0.264 |
| Female | 49 (48) | 130 (56) | 58 (48) | |
| AML subtype – n (%) | | | | |
| MRC-AML | 74 (72) | 178 (76) | 93 (78) | 0.113 |
| t-AML | 27 (26) | 55 (24) | 27 (22) | |
| Other | 2 (2)* | 0 | 0 | |
| Number of WBC (G/L) | | | | |
| Median (range) | 3 (0-156) | 5.3 (0.5-352) | 2.5 (0.4-123) | <0.001 |
| Karyotype – n (%) | | | | |
| Complex | 35/103 (34) | 52/230 (23) | 52/114 (46) | <0.001 |
| Monosomal | 28/103 (27) | 43/230 (19) | 47/114 (41) | <0.001 |
| 2017 ELN genetic risk – n (%) | | | | |
| Favorable | 2/102 (2) | 31/223 (14) | 2/100 (2) | <0.001 |
| Intermediate | 38/102 (37) | 80/223 (36) | 17/100 (17) | |
| Adverse | 62/102 (61) | 112/223 (50) | 81/100 (81) | |
| Mutation – n (%) | | | | |
| <i>FLT3-ITD</i> | 9/98 (9) | 21/180 (12) | 2/54 (4) | 0.274 |
| <i>FLT3-TKD</i> | 6/100 (6) | 4/135 (3) | 2/47 (4) | 0.522 |
| <i>NPM1</i> | 7/101 (7) | 27/183 (15) | 2/52 (4) | 0.027 |
| <i>CEBPA</i> | 6/90 (7) | 5/147 (3) | 1/34 (3) | 0.447 |
| <i>IDH1</i> | 7/98 (7) | 10/167 (6) | 6/76 (8) | 0.845 |

| | | | | |
|---------------|------------|-------------|------------|--------|
| <i>IDH2</i> | 3/98 (3) | 21/168 (13) | 13/76 (17) | 0.008 |
| <i>DNMT3A</i> | 13/74 (18) | 23/124 (19) | 5/39 (13) | 0.71 |
| <i>TET2</i> | 17/74 (23) | 9/83 (11) | 0/6 (0) | 0.022 |
| <i>RUNX1</i> | 22/74 (30) | 14/81 (17) | 2/6 (33) | 0.049 |
| <i>ASXL1</i> | 18/74 (24) | 14/95 (15) | 3/33 (9) | 0.094 |
| <i>NRAS</i> | 6/74 (8) | 9/82 (11) | 1/6 (17) | 0.851 |
| <i>KRAS</i> | 5/74 (7) | 5/82 (6) | 0/6 (0) | 0.727 |
| <i>WT1</i> | 7/74 (9) | 5/84 (6) | 2/7 (29) | 0.104 |
| <i>KIT</i> | 2/74 (3) | 1/84 (1) | 1/9 (11) | 0.186 |
| <i>TP53</i> | 22/76 (29) | 16/88 (18) | 12/17 (71) | <0.001 |

Chemotherapy – n (%)

| | |
|--------------------|--------------|
| Dau-AraC | 55/233 (24) |
| Ida-AraC | 58/233 (25) |
| Ida-AraC-Lomustine | 119/233 (51) |
| Other | 1/233 (<1) |

Number of cycles

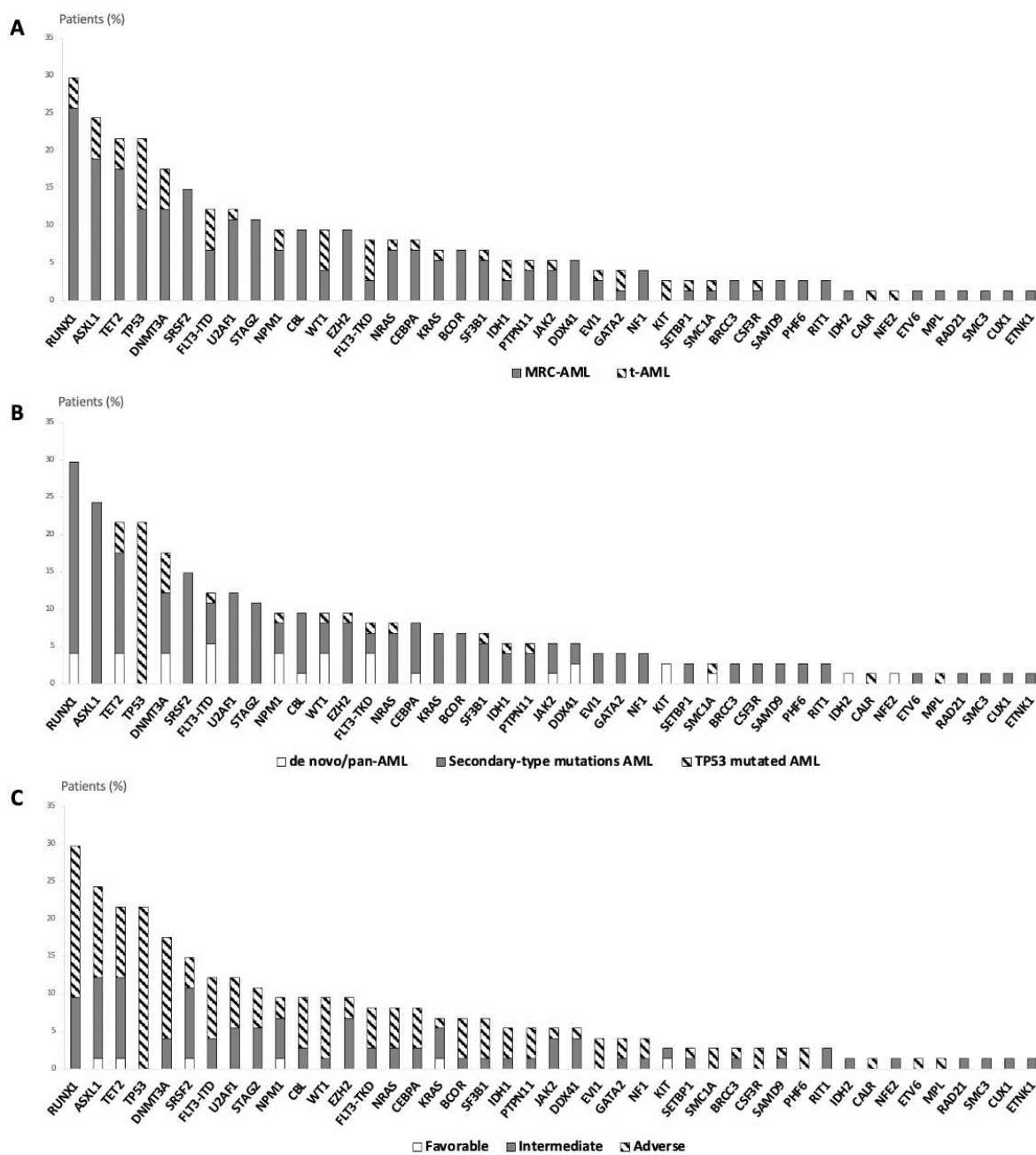
| | |
|----------------|----------|
| Median (range) | 5 (1-41) |
|----------------|----------|

| | | | | |
|--|-------------|--------------|-------------|--------|
| Overall response (CR-CRi) – n (%) | 61/103 (59) | 160/218 (73) | 19/101 (19) | <0.001 |
| CR – n (%) | 57/103 (55) | 120/218 (55) | 11/101 (11) | |
| CRi – n (%) | 4/103 (4) | 40/218 (18) | 8/101(8) | |
| ASCT – n (%) | 36/103 (35) | 93/218 (43) | 2/111 (2) | <0.001 |

*Two patients were treated post-myeloproliferative neoplasm AML: 1 with prior essential thrombocythemia (ET) and 1 with myelofibrosis secondary to ET.

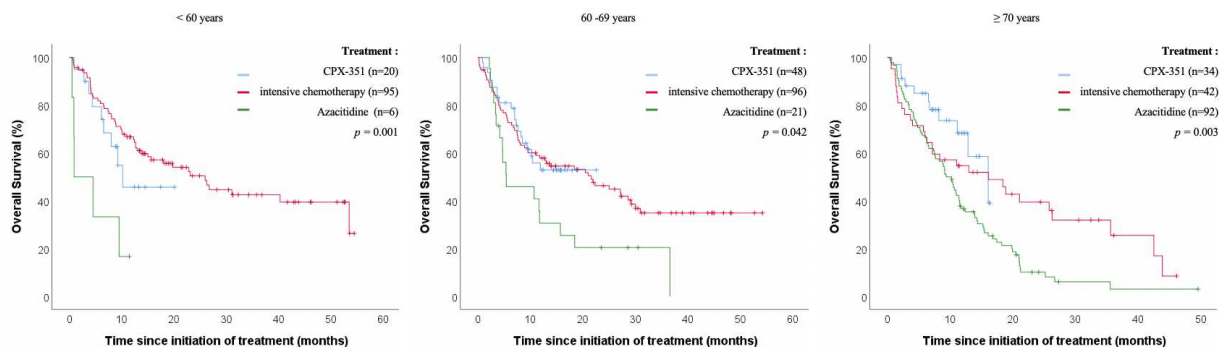
Supplemental Figure 1: Frequencies of mutated genes by different classifications

74 patients treated with CPX-351 were assessed by NGS and classified according to AML subtypes (A), Lindsley's molecular classes (B) and 2017 ELN genetic risk stratification (C).

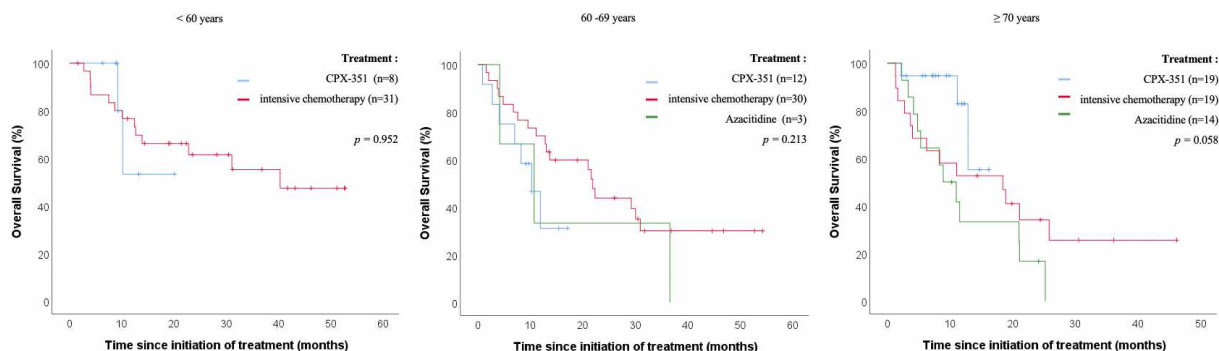


Supplemental Figure 2: Median overall survival in patients treated by CPX-351 (n=103), intensive chemotherapy (n=233) or azacitidine (n=120) according to age and 2017 ELN genetic risk stratification

All patients



Patients with intermediate 2017 ELN risk



Patients with adverse 2017 ELN risk

