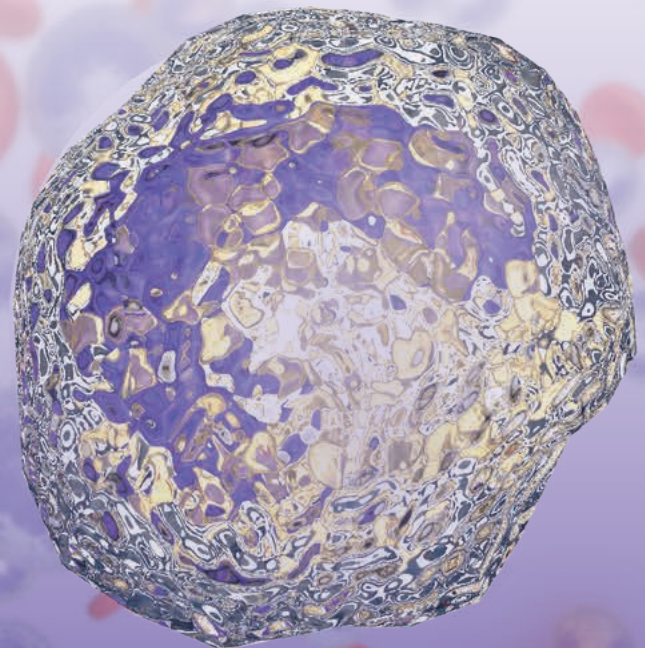


● ● ● ● ● ● ● **Scelta ed efficacia dell'intervento terapeutico nell'AML-MRC**



## Scelta ed efficacia dell'intervento terapeutico nell'AML-MRC

ISBN 978-88-6756-708-9

ISSN 2035 0236

### Redazione

<https://www.springerhealthcare.it/redazione/>

### Produzione

<https://www.springerhealthcare.it/produzione/>

### Indirizzo WEB

<https://www.springerhealthcare.it/journal/current-therapeutics/>

### Indirizzo e-mail

shcmilan@springer.com



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28  
20137 Milano  
[www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it)

© 2022 Springer Healthcare Italia S.r.l.

*Current Therapeutics*. Registrazione del tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997.

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo.

Finito di stampare nel mese di settembre da Litografia Bruni s.r.l. – Pomezia (Roma).

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è *peer reviewed*.

*Current Therapeutics* è indicizzata nelle banche dati *CINAHL*, *EBSCO Discovery Service (EDS)*, *Google Scholar*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia o *Jazz Pharmaceuticals*.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo educativo non condizionante di *Jazz Pharmaceuticals*.

---

# Scelta ed efficacia dell'intervento terapeutico nell'AML-MRC

---

## Indice

Efficacia protratta e mielosoppressione prolungata: due facce della stessa medaglia <i>Calogero Vetro</i> .....	3
AML-MRC e mutazione <i>FLT3</i> : quale gerarchia nella scelta terapeutica? <i>Sara Galimberti</i> .....	8



# ●●●●● Efficacia protratta e mielosoppressione prolungata: due facce della stessa medaglia

Calogero Vetro

U.O. Ematologia, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico - S. Marco", Catania

È noto dalla letteratura e dalla pratica clinica che il trattamento della leucemia mieloide acuta (AML) è migliorato negli ultimi anni grazie all'approvazione di nuove opzioni terapeutiche. La maggior parte di esse include approcci specifici per la mutazione (per esempio, gilteritinib per i pazienti con AML recidivata con mutazioni del gene *FLT3*)<sup>[1]</sup> o limitati a sottogruppi specifici di AML, come l'AML-MRC (AML con alterazioni mielodisplastiche) o l'AML correlata alla terapia (t-AML), come il trattamento con CPX-351<sup>[2]</sup>. In Italia, oggi, si può contare sull'uso della midostaurina associata allo schema "3+7" per pazienti con mutazioni di *FLT3*<sup>[3]</sup> o sul gemtuzumab-ozogamicin, immunocongiugato con una tossina del fuso mitotico, prescrivibile in associazione alla chemioterapia di induzione nel paziente a rischio citogenetico basso o intermedio<sup>[4]</sup>. Il paziente a rischio elevato, invece, ha da sempre rappresentato un *unmet clinical need*, in particolare per quelle forme di AML

definite dall'OMS come AML-MRC o t-AML (per dettagli sulla definizione, consultare **tabella 1**).

Queste forme di AML ad alto rischio, quando sottoposte a trattamento chemioterapico classico secondo schema "3+7", mostrano una *overall survival* (OS) a 3 anni non eccedente il 30%<sup>[6-8]</sup>. CPX-351, formulazione liposomiale di citarabina e daunorubicina con rapporto molare 5:1, ha mostrato in questo gruppo di pazienti un significativo aumento del tasso della risposta e della sopravvivenza rispetto al trattamento chemioterapico standard<sup>[9]</sup>. In particolare, rispetto al classico "3+7", dove il tasso di remissioni post-trattamento rasenta il 30%, il tasso di risposta nel gruppo trattato con CPX-351 sale al 47,7%. Così, in generale, la mediana di sopravvivenza globale aumenta dai 5,96 mesi nei pazienti trattati con "3+7" a 9,56 mesi nei pazienti trattati con CPX-351 all'analisi primaria dopo 20,7 mesi di osservazione e si mantie-

**Tabella 1.** Classificazione diagnostica della AML-MRC secondo classificazione OMS del 2016 (Mod. da<sup>[5]</sup>)

Diagnosi di AML-MRC
<b>Almeno il 20% (≥20%) di blasti su sangue periferico o midollo e uno qualsiasi dei seguenti criteri:</b>
1. Storia precedente di MDS o MDS/MPN
2. Anomalia citogenetica correlata alla mielodisplasia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cariotipo complesso (definito come 3 o più anomalie cromosomiche in assenza di 1 delle traslocazioni o inversioni ricorrenti designate dall'OMS, ovvero t(8;21), inv(16) o t(16;16), t(9;11), t(6;9), inv(3) o t(3;3); AML con BCR-ABL1);</li> <li>• Anomalie sbilanciate: -7 o del(7q), del(5q) o t(5q), i(17q) o t(17p), -13 o del(13q), del(11q), del(12p) o t(12p), idic(X)(q13);</li> <li>• Anomalie bilanciate: t(11;16)(q23.3;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21.2), t(2;11)(p21;q23.3), t(5;12)(q32;p13.2), t(5;7)(q32;q11.2), t(5;17)(q32;p13.2), t(5;10)(q32;q21.2), t(3;5)(q25.3;q35.1).</li> </ul>
3. Displasia multilineare in almeno il 50% di almeno 2 linee cellulari, in assenza di mutazione NPM1 o CEBPA biallelica, in assenza di una precedente terapia citotossica per malattie non correlate o anomalie genetiche ricorrenti

MDS, sindrome mielodisplastica; MDS/MPN, sindrome overlap mielodisplastica/mieloproliferativa



ne nel tempo dopo 5 anni di follow-up<sup>[10]</sup>. La differenza tra i due regimi chemioterapici aumenta notevolmente se si considerano i pazienti che, una volta raggiunta la remissione completa, vengono sottoposti a terapia di consolidamento e successivo trapianto di midollo<sup>[10]</sup>. Anche nella popolazione osservata a lungo termine, a 3 anni dal trapianto, la mediana di sopravvivenza non viene raggiunta dopo trattamento con CPX-351, a fronte di una sopravvivenza mediana di 10,25 mesi dopo trattamento con "3+7"<sup>[11]</sup>.

Tutto ciò indica che, una volta raggiunto lo stato di remissione completa, l'efficacia del farmaco è più duratura rispetto alla chemioterapia standard. Queste osservazioni sono state da un lato messe in luce nell'ambito degli studi clinici<sup>[9]</sup>, dall'altro validate in studi *real life*, ovvero studi sull'analisi dei dati dell'accesso all'uso del farmaco in uso compassionevole (*expanded access program*).

Lo studio di Roboz e coll., che ha arruolato 52 pazienti, ha visto un tasso di remissione completa del 44%<sup>[12]</sup>. Il gruppo italiano ha dimostrato nell'ambito dell'uso compassionevole una percentuale di remissioni complete *tout court*, includenti quindi remissioni complete e remissioni complete con incompleto recupero ematologico, del 70,4%, ovvero 50 pazienti sui 71 arruolati nello studio. Questo *rate* di remissioni complete si manteneva anche nei pazienti con cariotipo sfavorevole. Sorprendente è il fatto che, a 1 anno dal trattamento, quasi il 69% dei pazienti era in vita. Inoltre, è degno di nota il fatto che la totalità dei pazienti sottoposti a trapianto di midollo allogenico in prima remissione completa era in vita a 1 anno, contro il 70,5% dei pazienti che non erano stati sottoposti al trapianto<sup>[2]</sup>. Il gruppo francese riportava un tasso di remissioni complete globale del 59%, con un'efficacia del farmaco mantenuta nei vari sottogruppi di AML, sia AML-MRC, dove il tasso di remissione riportato era del 55%, che t-AML, dove il tasso di remissione raggiungeva il 70%. Inoltre, la presenza di una *signature* molecolare tipica delle mielodisplasie, sebbene in analisi univariata correlasse con una ridotta percentuale di risposte, non mostrava un impatto prognostico all'analisi multivariata. Ancora, i pazienti che presentavano questa *signature* avevano una sopravvivenza sovrapponibile ai pazienti con AML definita *de novo*. Per di più, la presenza di mutazioni dei geni codificanti i fattori dello spliceosoma, rappresentati in buona parte dei pazienti con *signature* molecolare MDS-like, è stato il solo elemento in grado di

influenzare positivamente l'OS di questi pazienti in analisi multivariata. D'altro canto, la presenza di mutazione del gene *TP53* correlava con una prognosi peggiore, diversamente dai dati del gruppo italiano, dove la mutazione di *TP53* non mostrava influenza alcuna sulla sopravvivenza<sup>[2,13]</sup>. L'efficacia del trattamento è stata anche confermata dal gruppo tedesco. Dalla loro analisi, il tasso di risposta globale (comprendente remissioni complete, con completo o incompleto recupero ematologico, e stato di malattia libera dalla leucemia - MLFS) è stato del 67%. Il 42% dei pazienti in remissione completa era stato sottoposto a valutazione della malattia minima residua (MRD), risultata negativa nel 64% dei casi, dato simile a quello del gruppo francese, dove il tasso di MRD-negatività era del 57%, e del gruppo italiano, che ha riportato un tasso di MRD-negatività di circa il 50%<sup>[2,13]</sup>. Ciò a indicare la profondità della risposta che si può ottenere. La maggior parte dei pazienti (62%) è stata avviata a trapianto di midollo osseo. Proprio il dato dell'avvio al trapianto di midollo, in un *setting* storicamente difficile visto l'usuale basso *rate* di risposta, è sicuramente un altro dato a favore dell'efficacia di detto trattamento<sup>[14]</sup>.

Occorre altresì sottolineare che il trattamento con CPX-351 mantiene la sua efficacia anche a lungo termine, come mostrato dall'analisi dei dati dello studio registrativo a 5 anni. In questa analisi, la sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con CPX-351 era di 9,33 mesi, mentre quella dei pazienti trattati con lo schema di trattamento standard "3+7" era di 5,95 mesi. Tale vantaggio si manteneva indipendentemente dall'età. Ma è il gruppo sottoposto a trapianto di midollo che ha mostrato il vantaggio maggiore dal trattamento. Difatti, i pazienti trattati con CPX-351 sottoposti, in remissione, a trapianto allogenico di midollo non raggiungevano la mediana di sopravvivenza, con sopravvivenza a 3 anni del 56%, mentre i pazienti trattati con "3+7" presentavano una mediana di sopravvivenza di 10,25 mesi e una sopravvivenza a 3 anni del 23%. Per di più, il trattamento con CPX-351 rimaneva un fattore prognostico favorevole indipendente nel sottogruppo di pazienti che avevano raggiunto la remissione completa<sup>[11]</sup>.

In definitiva, i dati emersi dagli studi clinici e dalle esperienze in *real life* mostrano che il CPX-351 è la migliore alternativa terapeutica possibile per il *setting* di pazienti ad alto rischio. Tale profilo di efficacia si associa anche a una maggiore tollerabilità del trattamento e dei suoi



eventi avversi<sup>[15]</sup>. Difatti, ciò che emerge dalla letteratura è che CPX-351 determinerebbe un tasso di mucosite inferiore rispetto allo standard “3+7”. Storicamente, gli effetti collaterali gastrointestinali di grado 3/4 dopo la chemioterapia standard a base di citarabina/antraciclina per l'AML rappresentano quasi il 24-29% degli eventi<sup>[16,17]</sup>, riducendosi al 12% se viene utilizzata la daunorubicina liposomiale<sup>[18]</sup>. Negli studi *real life* di Guolo e coll.<sup>[2]</sup> e Rauteberg e coll.<sup>[14]</sup> il tasso di mucosite dopo il trattamento con CPX-351 era ridotto al 4-7% all'induzione, scendendo al 2,8% al secondo ciclo. Lo studio di Chiche e coll.<sup>[13]</sup> ha riportato un tasso globale di mucosite più elevato, ovvero il 22%, laddove il tasso di mucosite di grado 3 era del 3%. Ciò è dovuto a una maggiore selettività del farmaco nei confronti del midollo osseo, risultando meno tossico in distretti extramidollari<sup>[2]</sup>.

Come prima accennato, CPX-351 è un incapsulamento liposomiale di daunorubicina e citarabina con un rapporto molare sinergico di 1:5<sup>[19]</sup>. Il liposoma CPX-351, che contiene doppi strati di distearoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilglicerolo e colesterolo con un rapporto molare 7:2:1, rimane in una fase gel a temperatura corporea e fornisce stabilità senza l'inclusione di polietilenglicole. Questa composizione facilita il rilascio controllato di daunorubicina e citarabina con scarsa distribuzione sistemica del farmaco<sup>[20]</sup>. Negli studi preclinici, il liposoma CPX-351 ha mostrato una maggiore efficacia terapeutica rispetto ai farmaci liberi quando somministrato con gli stessi rapporti farmacologici<sup>[19,21,22]</sup>. Il vantaggio terapeutico di CPX-351 era associato al mantenimento a lungo del rapporto sinergico del farmaco e a un maggiore assorbimento da parte delle cellule leucemiche rispetto alle cellule sane nel midollo osseo. Un aspetto molto interessante era dato dall'analisi al microscopio confocale a fluorescenza dell'*uptake* del liposoma da parte del blasto leucemico, in grado di inglobare il liposoma rilasciando il farmaco all'interno della cellula<sup>[21]</sup>. Il miglioramento dell'efficacia *in vivo* di CPX-351 è da correlare quindi non solo all'esposizione prolungata al farmaco, ma anche al selettivo *killing* della cellula leucemica<sup>[21]</sup>. Nel plasma umano, il rapporto sinergico del farmaco è stato mantenuto all'interno dei liposomi fino a 24 ore dopo l'infusione, con farmaco rilevabile presente più di 7 giorni dopo la somministrazione<sup>[23,24]</sup>. Questo rilascio prolungato e graduale del farmaco non aumenta tuttavia

il *rate* in generale di eventi avversi, a eccezione di un prolungato tempo di recupero della conta dei neutrofili e delle piastrine, dovuto appunto alla persistenza del liposoma a livello midollare. Nello studio registrativo, difatti, il tempo mediano di ripresa per i neutrofili (>500/ $\mu$ l) e le piastrine (>50.000/ $\mu$ l) nei pazienti che avevano ottenuto una risposta dopo chemioterapia è stato maggiore per il gruppo trattato con CPX-351 (rispettivamente 35 e 36,5 giorni) rispetto al “3+7” (29 giorni)<sup>[9]</sup>. Ad ogni modo, la prolungata neutropenia non ha determinato un aumento del tasso di infezioni, che non sono state differenti nei due gruppi di trattamento, con *rate* per paziente/anno di 75,68 per CPX-351 vs 87,22 per “3+7”. Il gruppo SEIFEM ha confermato tale tasso di neutropenia febbrile, ovvero 71%, ma anche mostrato che la mortalità correlata a eventi infettivi era limitata, ovvero il 5,2%, e riguardava esclusivamente pazienti resistenti al trattamento<sup>[25]</sup>.

Gli studi *real life* hanno confermato il dato della mielosoppressione prolungata. Lo studio italiano ha indicato, dopo il primo ciclo, un tempo di recupero ematologico per i neutrofili di 38 giorni, oscillante tra 12 e 60, e di 28 per le piastrine, con range 12-60<sup>[2]</sup>: interessante è stato osservare un più breve tempo di recupero dopo i cicli di consolidamento, con una durata mediana della neutropenia (conta assoluta dei neutrofili <500/mm<sup>3</sup>) e della piastrinopenia (piastrine 25.000/mm<sup>3</sup>) inferiore a 7 giorni (range 0-17 e 0-21, rispettivamente)<sup>[26]</sup>. I tempi più brevi di recupero midollare al consolidamento potrebbero essere legati a una maggiore riserva midollare sana nel paziente già in remissione completa. E proprio la ridotta durata della neutropenia potrebbe porre le basi verso una somministrazione del trattamento in regime di Day Hospital: nello studio di Koltz e coll. il trattamento di consolidamento è stato effettuato nella metà dei casi circa in regime *outpatient* e non ha determinato alcun impatto sull'OS<sup>[10]</sup>. Sovrapponibile è il dato dei tedeschi, che riportavano un tempo di recupero di 33 giorni (range 6-99) per la conta neutrofila e 30 giorni (range 7-77) per la conta piastrinica<sup>[14]</sup>, mentre i francesi riportavano un tempo di recupero della conta dei neutrofili di 29 giorni (range 19-146) e 28 giorni per le piastrine (range 12-77)<sup>[13]</sup>. Come è possibile notare dai range, il tempo necessario al recupero ematologico può essere estremamente variabile e durare anche diversi mesi. Difatti, è riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto<sup>1</sup> che i cicli di consolidamento

1 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyxeos-liposomal-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyxeos-liposomal-epar-product-information_it.pdf)



vanno effettuati tra le 5 e le 8 settimane dall'inizio della terapia d'induzione, a sottolineare la necessità di permettere la ripresa ematologica. È importante evidenziare che, nonostante la mielosoppressione prolungata, non è stato registrato un aumento della mortalità nel periodo di aplasia post-chemioterapia. Nello studio registrativo, il *rate* di mortalità al trentesimo giorno era del 5,9% nel gruppo trattato con CPX-351, contro il 10,6% nel gruppo trattato con "3+7". Questo trend di ridotta mortalità si confermava anche al sessantesimo giorno, dove la mortalità nel gruppo trattato con CPX-351 era del 13,7% contro il 21,2% nel gruppo trattato con "3+7". Ancora ridotto appare il dato della mortalità negli studi *real life*. Lo studio italiano mette in evidenza una mortalità al sessantesimo giorno del 7%<sup>[2]</sup>, mentre nello studio francese la mortalità al trentesimo e sessantesimo giorno era del 6% e 8% rispettivamente<sup>[13]</sup>. Sovrapponibile il dato dei tedeschi, che hanno registrato una mortalità a 30 giorni dell'8%<sup>[14]</sup>. Del resto, gli studi preclinici su modelli murini hanno messo in evidenza come la formulazione del CPX-351 potesse indurre nel topo con xenotrapianto di leucemia mieloide acuta una mielosoppressione molto più profonda rispetto alla chemioterapia standard<sup>[23-27]</sup>. Al contrario, nel topo con normale midollo osseo l'effetto mielosoppressivo risultava sovrapponibile al trattamento chemioterapico standard e questo grazie all'azione selettiva sul midollo e, in particolare, sul blasto leucemico<sup>[21]</sup>. L'azione selettiva a livello midollare e la minore distribuzione extramidollare

del farmaco si evidenziano anche attraverso la ridotta incidenza di mucositi, che permette al paziente di tollerare meglio un eventuale episodio settico<sup>2</sup>. Un'elegante analisi *post hoc* effettuata da Cortes e coll.<sup>[15]</sup> applicando l'analisi Q-TWiST (*Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease or Toxicity*), ovvero un tipo di analisi che fornisce informazioni circa la qualità della sopravvivenza e l'impatto sintomatologico degli eventi avversi (tempo trascorso in fase di tossicità) e della recidiva (tempo trascorso dopo progressione di malattia o recidiva), ha messo in evidenza come il beneficio di sopravvivenza dato dal CPX-351 si traduca in un maggior tempo privo di tossicità e di recidiva, nonostante il prolungato tempo di aplasia post-chemioterapia. In particolare il guadagno relativo dell'indice Q-TWiST rispetto al "3+7" è stato del 53,6%, sensibilmente maggiore rispetto al cut-off solitamente utilizzato in oncologia (pari al 15%), limite per indicare un impatto clinico del valore del Q-TWiST.

In conclusione, gli studi clinici prima e gli studi *real life* successivamente hanno mostrato come CPX-351 sia un farmaco molto efficace in un *setting* di pazienti ad alto rischio e che l'efficacia del farmaco perdura nel tempo, specie nel sottogruppo di pazienti che sono stati sottoposti a trapianto di midollo osseo. Il *killing* selettivo nei confronti del blasto leucemico e la conseguente profonda mielosoppressione stanno alla base della maggiore efficacia del farmaco stesso, rappresentando questi due aspetti proprio due facce della stessa medaglia.

## Bibliografia

1. Zhao JC, Agarwal S, Ahmad H et al. A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Blood Rev* 2022;52:100905
2. Guolo F, Fianchi L, Minetto P et al. CPX-351 treatment in secondary acute myeloblastic leukemia is effective and improves the feasibility of allogeneic stem cell transplantation: results of the Italian compassionate use program. *Blood Cancer J* 2020;10:96
3. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. The addition of midostaurin to standard chemotherapy decreases Cumulative Incidence of Relapse (CIR) 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(suppl 1). Abstract 2580
4. 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;104:113-9
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405
6. Nagel G, Weber D, Fromm E et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG Bio). *Ann Hematol* 2017;96:1993-2003
7. 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;42:186-98
8. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leu-

2 Opinione personale dello scrivente



- mia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol* 2015;90:208-14
9. 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;36:2684-92
  10. Kolitz JE, Strickland SA, Cortes JE et al. Consolidation outcomes in CPX-351 versus cytarabine/daunorubicin-treated older patients with high-risk/secondary acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2020;61:631-40
  11. Lancet JE, Uy GL, Newell LF et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021;8:e481-e491
  12. Roboz GJ, Larson ML, Rubenstein SE et al. Final safety and efficacy results from the CPX-351 early access program for older patients with high-risk or secondary acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2020;61:1188-94
  13. Chiche E, Rahmé R, Bertoli S et al. Real-life experience with CPX-351 and impact on the outcome of high-risk AML patients: a multicentric French cohort. *Blood Adv* 2021;5:176-84
  14. Rautenberg C, Stölzel F, Röllig C et al. Real-world experience of CPX-351 as first-line treatment for patients with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2021;11:164
  15. Cortes JE, Lin TL, Uy GL et al. Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease or Toxicity (Q-TWiST) analysis of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed high-risk/secondary AML. *J Hematol Oncol* 2021;14:110
  16. Bradstock KF, Link E, Collins M et al. A randomized trial of prophylactic palifermin on gastrointestinal toxicity after intensive induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2014;167:618-25
  17. Micozzi A, Cartoni C, Monaco M et al. High incidence of infectious gastrointestinal complications observed in patients with acute myeloid leukemia receiving intensive chemotherapy for first induction of remission. *Support Care Cancer* 1996;4:294-7
  18. Pea F, Russo D, Michieli M et al. Disposition of liposomal daunorubicin during cotreatment with cytarabine in patients with leukaemia. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:851-62
  19. Tardi P, Johnstone S, Harasym N et al. In vivo maintenance of synergistic cytarabine:daunorubicin ratios greatly enhances therapeutic efficacy. *Leuk Res* 2009;33:129-39
  20. Mayer LD, Tardi P, Louie AC. CPX-351: a nanoscale liposomal co-formulation of daunorubicin and cytarabine with unique biodistribution and tumor cell uptake properties. *Int J Nanomedicine* 2019;14:3819-30
  21. 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;34:1214-23
  22. Kim HP, Gerhard B, Harasym TO et al. Liposomal encapsulation of a synergistic molar ratio of cytarabine and daunorubicin enhances selective toxicity for acute myeloid leukemia progenitors as compared to analogous normal hematopoietic cells. *Exp Hematol* 2011;39:741-50
  23. Feldman EJ, Lancet JE, Kolitz 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;29:979-85
  24. Feldman EJ, Kolitz JE, Trang JM et al. Pharmacokinetics of CPX-351; a nano-scale liposomal fixed molar ratio formulation of cytarabine:daunorubicin, in patients with advanced leukemia. *Leuk Res* 2012;36:1283-9
  25. Fianchi L, Guolo F, Marchesi F et al. Multicenter observational retrospective study on bacterial/fungal/viral infections in patients with secondary acute myeloid leukemia treated with CPX-351 in "real-life". *EHA Library*. 06/09/21; 325251; EP491
  26. Ferrara F, Lemoli RM, Turchetti G, Minetto P. CPX-351 nella leucemia mieloide acuta: gestione del paziente e aspetti di farmacoconomia. *Supplemento n° 1 a Impact Factor News n° 5 – anno 2021*. Disponibile qui: [epub.acmed.org/books/osnh/#p=1](http://epub.acmed.org/books/osnh/#p=1)
  27. Lin TL, Rizzieri DA, Ryan DH et al. Older adults with newly diagnosed high-risk/secondary AML who achieved remission with CPX-351: phase 3 post hoc analyses. *Blood Adv* 2021;5:1719-28



## AML-MRC e mutazione *FLT3*: quale gerarchia nella scelta terapeutica?

Sara Galimberti

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Ematologia, Università di Pisa

La mutazione del gene *Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3)*, caratterizzata dalla duplicazione di lunghezza variabile di una parte della sequenza del gene stesso (*FLT3-ITD*), è la tipologia di mutazione più frequentemente riscontrata (25-30%) nella leucemia mieloide acuta (AML), specialmente nei pazienti di età superiore ai 55 anni<sup>[1]</sup>, e rappresenta uno dei fattori prognostici "ad alto rischio" che caratterizzano una storia di malattia sovente gravata da un aumentato rischio di recidiva, ridotta sopravvivenza e minore efficacia della chemioterapia intensiva "tradizionale" ("3+7" con antraciclina ed Ara-C).

Infatti, la proteina ad attività chinasi FLT3, quando mutata, rimane costantemente attivata indipendentemente dalla presenza del suo ligando ed induce a sua volta l'attivazione di molteplici vie di segnale intracellulare, principalmente di STAT5, MAPK e AKT, portando ad un'aumentata proliferazione cellulare e riducendo la morte cellulare programmata (apoptosi).

Dal punto di vista strutturale, la proteina FLT3 è costituita da una regione extracellulare, che consta di cinque domini simili alle immunoglobuline, cui seguono un dominio juxta-membranale, il sito tirosin-chinasi ed il dominio C-terminale, che ne rappresenta la parte intracellulare<sup>[2]</sup>. FLT3 è espressa dalle cellule progenitrici ematopoietiche, mentre il ligando può essere espresso, come forma legata alla membrana o solubile, dalle cellule dello stroma midollare<sup>[3]</sup>.

Le mutazioni di *FLT3* si riscontrano più frequentemente nelle AML a cariotipo normale, nella leucemia promielocitica acuta e nelle forme con mutazioni di *DNMT3A* e/o *NPM1*, mentre sono rare nelle leucemie "Core binding factor" (quelle che presentano le traslocazioni t(8;21) (q22;q22) o inv(16)(p13q22)/t(16;16)) e generalmente sono mutualmente esclusive rispetto alle mutazioni di *c-KIT*, *K/NRAS* e *CEBPA*<sup>[4]</sup>.

Frequentemente le AML con mutazioni di *FLT3-ITD*, specie quelle ad elevata *ratio* allelica, si caratterizzano per iperleucocitosi, percentuali di blasti più elevate e, quando trattate con la chemioterapia "tradizionale", per tassi di remissione completa (CR) ridotti e sopravvivenza più breve rispetto alle forme non mutate (*overall survival* [OS] a 5 anni: 43% vs 53%)<sup>[5]</sup>.

Al contrario, le mutazioni che interessano il dominio tirosin-chinasi in posizione D835/I836 (*FLT3-TKD*) hanno un'incidenza inferiore (circa 7-10%) ed un valore prognostico ancora incerto<sup>[6]</sup>. Recentemente, l'impatto clinico di tali mutazioni è stato oggetto di un'analisi specifica dei dati provenienti dallo studio RATIFY, che ha portato all'impiego della midostaurina in associazione alla chemioterapia con antraciclina ed Ara-C ("3+7")<sup>[7]</sup>. Questa analisi, che ha coinvolto 163 pazienti con mutazione *FLT3-TKD*, ha mostrato che il tasso di sopravvivenza libera da eventi (EFS) a 5 anni era significativamente più alto nei pazienti trattati con midostaurina in combinazione al "3+7" rispetto a quello osservato nei soggetti che ricevevano il solo trattamento convenzionale più il placebo (45,2% vs 30,1%; p=0,044), anche se l'OS appariva simile nei due gruppi, probabilmente frutto dell'avvenuto recupero dei pazienti con ulteriori terapie di reinduzione e successive procedure trapiantologiche<sup>[8]</sup>.

Lo studio RATIFY, che ha arruolato 3277 pazienti di età compresa tra i 18 e i 59 anni, ha sancito l'utilità della midostaurina in induzione, mostrando un vantaggio sia in termini di OS (*hazard ratio* [HR]: 0,78; p=0,009) che di EFS (HR: 0,78; p=0,002)<sup>[7]</sup>. Una recente metanalisi comprendente 8 studi con 2656 pazienti trattati con vari inibitori di FLT3 (sorafenib, lestaurtinib, midostaurina, gilteritinib o quizartinib) ha dimostrato definitivamente il ruolo fondamentale di tali inibitori nell'offrire un vantaggio in termini di sopravvivenza. Ciò nonostante, non vi

è ancora evidenza che l'uso degli inibitori di FLT3 riduca la mortalità precoce rispetto al solo "3+7" (RR=0,95). D'altra parte, per quanto concerne gli eventi avversi in corso di trattamento, gli inibitori di FLT3 provocano una maggiore incidenza di eventi avversi vascolari, gastroenterici e dermatologici (alopecia, rash cutaneo e desquamazione)<sup>[9]</sup>.

Stante comunque il vantaggio terapeutico, tutte le linee guida internazionali oggi raccomandano, al momento della diagnosi ma anche dell'eventuale recidiva, l'inclusione dei test molecolari volti all'identificazione delle mutazioni di FLT3 in tutti i pazienti con AML<sup>[10]</sup>.

Tuttavia, come spesso accade nella pratica clinica, nonostante i risultati incoraggianti, anche la resistenza agli inibitori di FLT3 è una realtà con cui dobbiamo confrontarci. Esistono due tipi di resistenza: una "primaria", che compare fin dalle prime fasi di trattamento, ed una "secondaria", più tardiva e sottesa alla recidiva di malattia. La resistenza primaria è indotta da diverse cause, come la co-presenza delle mutazioni FLT3-ITD e FLT3-TKD (probabilmente causa di una maggiore espressione della proteina anti-apoptotica Bcl-XL), la presenza della variante FLT3-ITD 627E, che induce un'umentata espressione della proteina anti-apoptotica MCL-1, il rilascio di esosomi capaci di trasportare il fenotipo resistente anche a distanza e la presenza di polimorfismi sfavorevoli dei citocromi, causa di una ridotta eliminazione del farmaco, con conseguente aumentata esposizione e tossicità ematologica ed extra-ematologica. La resistenza secondaria, invece, può essere causata dalla comparsa di mutazioni del sito di legame del farmaco, come quella a livello del residuo F691, di ulteriori mutazioni a carico delle Janus-chinasi (JAK1, JAK2 o JAK3) o di RAS o dall'espressione aberrante di altre vie di segnale proliferativo, come mTOR<sup>[11]</sup>.

Ovviamente sono stati fatti diversi tentativi per superare tali resistenze: ponatinib, inibitore delle tirosin-chinasi di terza generazione, sembra essere in grado di superare la resistenza dovuta alla mutazione *gatekeeper* F691I/L, almeno *in vitro*<sup>[12]</sup>; sono stati testati gli inibitori di mTOR, come la rapamicina<sup>[13]</sup> o gli agenti demetilanti, con tassi di risposta favorevoli e buona tollerabilità<sup>[14]</sup>. Infine, anche farmaci mirati a bloccare la via MEK/ERK<sup>[15]</sup> o gli inibitori di BCL2, come venetoclax, potrebbero rappresentare approcci promettenti per superare la resistenza agli inibitori di FLT3. Recentemente, la combinazione di tali

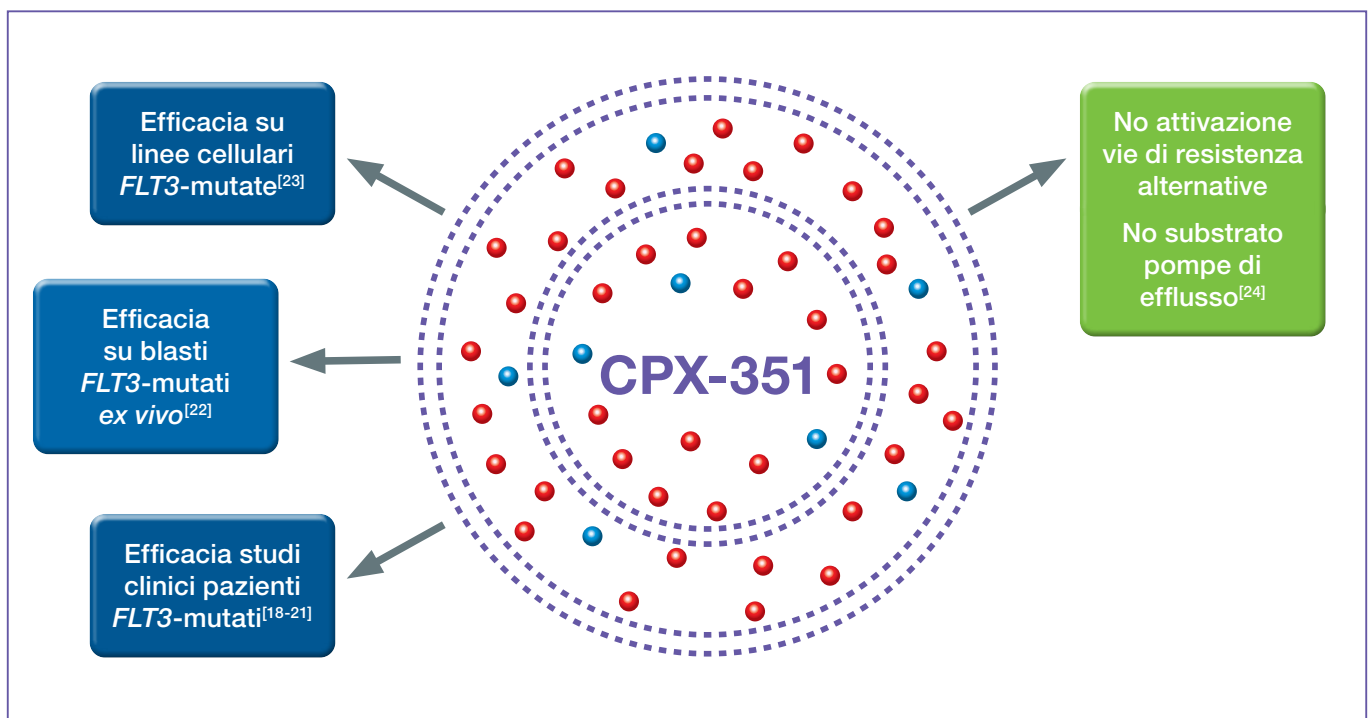
inibitori con agenti demetilanti e venetoclax è stata testata in una coorte di 25 pazienti con AML FLT3-mutati in recidiva: il tasso di CR è stato del 62%, inclusi i casi già precedentemente esposti agli inibitori di FLT3<sup>[16]</sup>.

Quindi, come indicato dalle linee guida ESMO 2020<sup>[17]</sup>, oggi il trattamento con "3+7" e midostaurina rappresenta un valido approccio terapeutico per il paziente candidabile a chemioterapia intensiva e con mutazioni di FLT3. Ma come approcciare il paziente che, oltre alle mutazioni di FLT3, presenta caratteristiche di AML-MRC o AML terapia-relata che lo rendono eleggibile anche per CPX-351? In questi casi quali sono i criteri che dobbiamo tenere in considerazione per scegliere tra "3+7" e midostaurina e CPX-351?

Come prima cosa dobbiamo sottolineare che il dilemma fortunatamente non si pone che per una limitata percentuale di casi: infatti, nello studio registrativo di CPX-351 la percentuale di pazienti FLT3-mutati era del 13,9%<sup>[18]</sup>, un dato sovrapponibile a quello successivamente riportato dal gruppo francese (12%)<sup>[19]</sup>. Nelle esperienze di *real life* tedesca ed italiana il numero di pazienti portatori di mutazioni FLT3 era rispettivamente del 7%<sup>[20]</sup> e del 7,2%<sup>[21]</sup>. Stante ciò, per poter decidere se far prevalere il concetto di "alto rischio" legato alla presenza delle mutazioni di FLT3 o delle anomalie MRC o secondarietà a precedenti chemio- e radioterapie, occorre considerare diversi aspetti (**Figura 1**).

In primo luogo, è fondamentale essere certi che CPX-351 risulti efficace anche nei pazienti con mutazioni di FLT3 per non peggiorare l'esito del trattamento proposto al nostro paziente. A questo proposito, i dati in letteratura non mancano, a partire dalle colture di linee cellulari *in vitro*: infatti, CPX-351 è in grado di indurre apoptosi e di esercitare un evidente effetto anti-proliferativo su linee cellulari FLT3-mutate, sia da solo<sup>[22]</sup> che in combinazione con quizartinib o midostaurina<sup>[23]</sup>.

Passando agli studi *ex vivo*, in una valutazione di blasti provenienti da una coorte di 42 pazienti ben caratterizzati dal punto di vista genetico e citogenetico, CPX-351 ha mostrato una potente attività citotossica anche contro cellule leucemiche isolate dai pazienti con mutazione di FLT3, che presentavano un'aumentata sensibilità al farmaco, ed ha evidenziato un'efficacia sovrapponibile anche per le categorie genetiche/citogenetiche ad alto rischio<sup>[22]</sup>. Infine, passando agli studi clinici, è possibile enucleare i dati inerenti ai soggetti FLT3-mutati da diversi



**Figura 1.** La figura riassume i livelli di efficacia *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* di CPX-351 nei confronti di cellule *FLT3*-mutate (box a sinistra, in blu) ed il vantaggio in termini di resistenza (box verde)

studi rilevanti: inequivocabilmente tutti i dati sostengono l'efficacia di CPX-351 anche in questo sottogruppo ad alto rischio. Nello studio registrativo di CPX-351, per esempio, 116 pazienti erano *FLT3-wild-type* e 22 *FLT3*-mutati nel braccio CPX-351: il vantaggio in termini di OS offerto da CPX-351 rispetto al "3+7" era statisticamente significativo (HR: 0,64 per i casi *wild-type* e 0,76 per quelli mutati), con una tendenza alla superiorità in termini di OS (OS mediana dei pazienti trattati con CPX-351 di 10,25 mesi per i casi mutati vs 9,33 per i casi *wild-type*)<sup>[18]</sup>.

Nella serie tedesca il 47% di 188 pazienti ha ottenuto la CR/CRi e non è stata osservata nessuna differenza tra i diversi profili mutazionali, incluse le mutazioni di *FLT3*<sup>[20]</sup>. In una serie francese che includeva 103 pazienti, il tasso di risposta globale dopo l'induzione con CPX-351 è stato del 59%, senza alcuna differenza nel sottogruppo *FLT3*-mutato<sup>[19]</sup>. Infine, nell'esperienza italiana, soltanto 5 soggetti erano *FLT3*-ITD-mutati: nonostante il numero esiguo, l'*overall response rate* (ORR) è risultato del 60% nei pazienti mutati e del 70,3% in quelli *wild-type*<sup>[21]</sup>.

Un secondo punto da tenere in considerazione per la scelta di utilizzare CPX-351 o "3+7" con midostaurina concerne la chemioresistenza che, come abbiamo detto, rappresenta ancora un importante ostacolo al

successo del trattamento della AML. Anche in questo caso CPX-351 è un'opzione interessante: infatti la sua formulazione liposomiale non lo rende un substrato delle pompe di efflusso<sup>[24]</sup>, che invece rappresentano una delle cause di resistenza alle antracicline<sup>[25,26]</sup> ed agli inibitori di *FLT3*<sup>[27]</sup>. Inoltre, non ci sono prove che CPX-351 possa attivare vie di segnale anti-apoptotiche alternative come BCL2, Bcl-XL o MCL1, che invece mediano la resistenza agli inibitori di *FLT3* e al venetoclax<sup>[28]</sup>.

Infine, come terzo aspetto, dobbiamo considerare che la terapia con CPX-351, pur inducendo prolungate neutropenie e piastrinopenie rispetto al "3+7", è comunque caratterizzata da una minore durata complessiva dell'ospedalizzazione<sup>[29]</sup> e da una minore mortalità precoce. Infatti, nello studio registrativo di CPX-351, il 69,3% dei pazienti nel braccio CPX-351 è deceduto rispetto all'84,8% nel braccio "3+7"; cosa ancora più interessante, CPX-351 ha dimezzato la mortalità entro il trentesimo giorno (5,9% rispetto al 10,6%) e ha ridotto anche la mortalità entro il sessantesimo giorno (13,7% rispetto al 21,2%)<sup>[18]</sup>. Al contrario, è stato dimostrato come l'aggiunta degli inibitori di *FLT3* non sia in grado di ridurre la mortalità rispetto al "3+7"<sup>[7,9]</sup>.

Da tutto ciò emerge come la scelta di trattare i pazien-

ti con AML-MRC o AML terapia-relata e concomitante mutazione di *FLT3* con CPX-351 sia una scelta accettabile e, forse, addirittura vantaggiosa rispetto a quella del “3+7” con midostaurina.

Infatti, nella scelta gerarchica del trattamento dei pazienti affetti da AML-MRC o terapia-relata e co-presenza delle mutazioni di *FLT3* è evidente come la presenza di anomalie morfologiche e citogenetiche compatibili con la diagnosi di forma MRC o terapia-relata o una storia caratterizzata da precedenti trattamenti chemioterapici o radianti rappresentino un netto elemento peggiorativo della prognosi del paziente con AML. Se dunque analizziamo i dati provenienti dal braccio “3+7” dello studio RATIFY<sup>[7]</sup> (quindi concernenti pazienti *FLT3*-mutati) con

quelli inerenti il braccio di terapia standard dello studio registrativo di CPX-351<sup>[18]</sup>, si evince come le forme MRC o terapia-relate siano caratterizzate da una minore probabilità di ottenere la CR (33% nelle forme MRC vs 58% delle forme non MRC con mutazioni di *FLT3*). Ciò si traduce in una ridotta OS già a 12 mesi (27,6% nelle forme MRC vs 78% delle forme non MRC con mutazioni di *FLT3*). Tali dati decisamente significativi supportano l’idea che il profilo MRC o terapia-relato possa avere un impatto prognostico più negativo della sola presenza delle mutazioni di *FLT3* (che già identificano il paziente come a rischio sfavorevole), da cui l’ipotesi di un possibile ulteriore beneficio di CPX-351 nei pazienti *FLT3*-mutati che siano candidabili al farmaco.

## Bibliografia

- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:2209-21
- Rosnet O, Mattei MG, Marchetto S, Birnbaum D. Isolation and chromosomal localization of a novel FMS-like tyrosine kinase gene. *Genomics* 1991;9:380-5
- Dzierzak E, Bigas A. Blood development: hematopoietic stem cell dependence and independence. *Cell Stem Cell* 2018;22:639-51
- Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368:2059-74
- Zhang Q, Wu X, Cao J et al. Association between increased mutation rates in DNMT3A and FLT3-ITD and poor prognosis of patients with acute myeloid leukemia. *Exp Ther Med* 2019;18:3117-24
- Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia* 2019;33:299-312
- Larson RA, Mandrekar SJ, Huebner LJ et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia* 2021;35:2539-51
- Voso MT, Larson RA, Jones D et al. Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a sub-analysis from the RATIFY trial. *Blood Adv* 2020;4:4945-54
- Majothi S, Adams D, Loke J et al. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukaemia: assessment of clinical effectiveness, adverse events and future research - a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2020;9:285
- 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;129:424-47
- Scholl S, Fleischmann M, Schnetzke U, Heidel FH. Molecular mechanisms of resistance to FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: ongoing challenges and future treatments. *Cells* 2020;9:2493
- Zirm E, Spies-Weisshart B, Heidel F et al. Ponatinib may overcome resistance of FLT3-ITD harbouring additional point mutations, notably the previously refractory F691I mutation. *Br J Haematol* 2012;157:483-92
- Nogami A, Okada K, Ishida S et al. Inhibition of the STAT5/Pim kinase axis enhances cytotoxic effects of proteasome inhibitors on FLT3-ITD-positive AML cells by cooperatively inhibiting the mTORC1/4EBP1/S6K/Mcl-1 pathway. *Transl Oncol* 2019;12:336-49
- Cai D, Wang Y, Ottmann OG et al. FLT3-ITD-, but not BCR/ABL-transformed cells require concurrent Akt/mTor blockade to undergo apoptosis after histone deacetylase inhibitor treatment. *Blood* 2006;107:2094-7
- Seipel K, Schmitter K, Bacher U, Pabst T. Rationale for a combination therapy consisting of MCL1- and MEK-inhibitors in acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel)* 2019;11:1779
- Maiti A, DiNardo CD, Daver NG et al. Triplet therapy with venetoclax, FLT3 inhibitor and decitabine for FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2021;11:25
- 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;31:697-712
- 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;36:2684-92
- Chiche E, Rahmé R, Bertoli S et al. Real-life experience with CPX-351 and impact on the outcome of high-risk AML patients: a multicentric French cohort. *Blood Adv* 2021;5:176-84





20. Rautenberg C, Stölzel F, Röllig C et al. Real-world experience of CPX-351 as first-line treatment for patients with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2021;11:164
21. Guolo F, Fianchi L, Minetto P et al. CPX-351 treatment in secondary acute myeloblastic leukemia is effective and improves the feasibility of allogeneic stem cell transplantation: results of the Italian compassionate use program. *Blood Cancer J* 2020;10:96
22. Gordon MJ, Tardi P, Loriaux MM et al. CPX-351 exhibits potent and direct ex vivo cytotoxicity against AML blasts with enhanced efficacy for cells harboring the FLT3-ITD mutation. *Leuk Res* 2017;53:39-49
23. Edwards, DK, Javidi-Sharifi N, Rofelty A et al. Effective combination of CPX-351 with FLT3 inhibitors in AML blasts harboring the FLT3-ITD mutation. *Blood* 2016;128:5124
24. Mayer LD, Tardi P, Louie AC. CPX-351: a nanoscale liposomal co-formulation of daunorubicin and cytarabine with unique biodistribution and tumor cell uptake properties. *Int J Nanomedicine* 2019;14:3819-30
25. Marie JP, Legrand O. MDR1/P-GP expression as a prognostic factor in acute leukemias. *Adv Exp Med Biol* 1999;457:1-9
26. Galimberti S, Guerrini F, Palumbo GA et al. Evaluation of BCRP and MDR-1 co-expression by quantitative molecular assessment in AML patients. *Leuk Res* 2004;28:367-72
27. Hunter HM, Pallis M, Seedhouse CH et al. The expression of P-glycoprotein in AML cells with FLT3 internal tandem duplications is associated with reduced apoptosis in response to FLT3 inhibitors. *Br J Haematol* 2004;127:26-33
28. Post SM, Ma H, Malaney P et al. AXL/MERTK inhibitor ONO-7475 potently synergizes with venetoclax and overcomes venetoclax resistance to kill FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2021 Nov 4. doi: 10.3324/haematol.2021.278369
29. Price K, Cao Z, Lipkin C et al. Comparison of hospital length of stay and supportive care utilization between patients treated with CPX-351 and 7+3 for therapy-related acute myeloid leukemia or acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes. *Clinicoecon Outcomes Res* 2022;14:21-34



Contiene Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

VYXEOS LIPOSOMAL "44 mg/100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione - 1 flaconcino"

AIC n. 046965012/E

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 5.200,00

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 8.582,08

Classificazione ai fini della fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)

