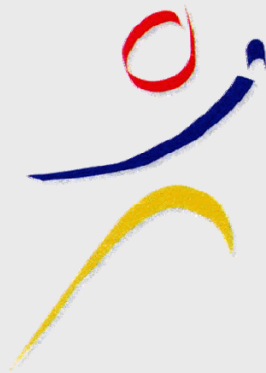


Höhepunkte des Amerikanischen Hämatologie-Kongresses New Orleans, 2009

MDS / Akute Leukämien

H. Salih

M. Schittenhelm



**Medizinische Universitätsklinik
Abt. Onkologie / Hämatologie**



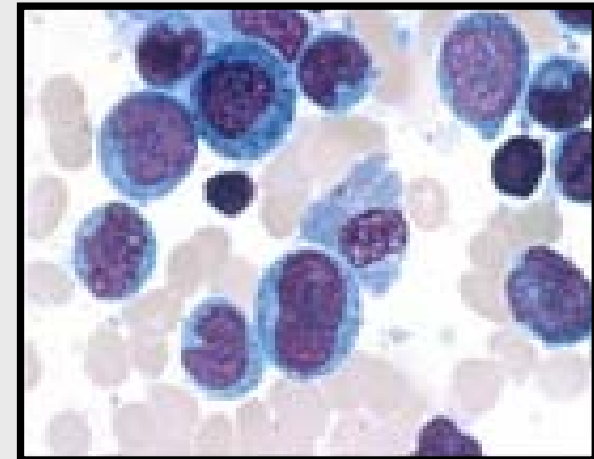
MDS

Heterogene Gruppe von klonalen Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen

Charakterisiert durch

- Ineffektive, dysplastische Hämatopoese
- Periphere Zytopenien
- Variable Rate an Progress zur AML (ca. 30% insges.)

- Häufigste maligne hämatologische Erkrankung:



US Medicare Population Datenanalyse (2003-2005): Jährliche Inzidenz MDS 40.000-70.000

ASH 08; # 636



Klassifikation

FAB Klassifikation

- RA: <5% Blasten KM, <1% PB
- RARS: <5% Blasten KM, \leq 1% PB, zusätzl. >15% Ringsideroblasten
- RAEB: 5-20% Blasten KM, <5% PB
- RAEB-t: >20-30% Blasten KM, \geq 5% PB
- CMML: <5-30 Blasten KM, <5% PB, zusätzl. Monozytose $1 \times 10^9/L$

WHO Klassifikation 2008

- **RCUD + :**
 - Refraktäre Anämie (RA)**
 - Refraktäre Neutropenie (RN)**
 - Refraktäre Thrombozytopenie (RT)**
- RARS: zusätzl. >15% Ringsideroblasten
- RCMD: Bi/Panzytopenie, Dysplasie* mind. 2 Reihen
- RAEB-1: 5-9% Blasten im KM
- RAEB-2: 10-19% Blasten
- **MDS mit isolierter del (5q), Blasten <5%**
- MDS,U (unklassifiziert): Blasten <5%, nicht RA/RARS

+ gelegentlich Bizytopenie



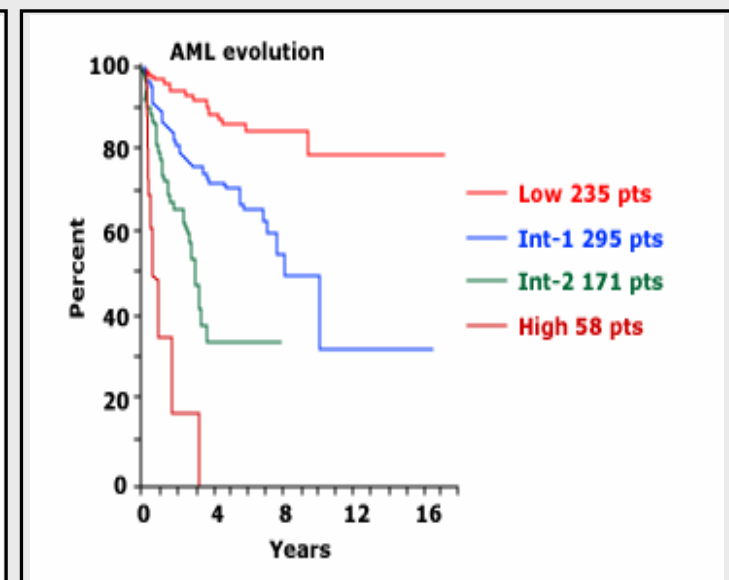
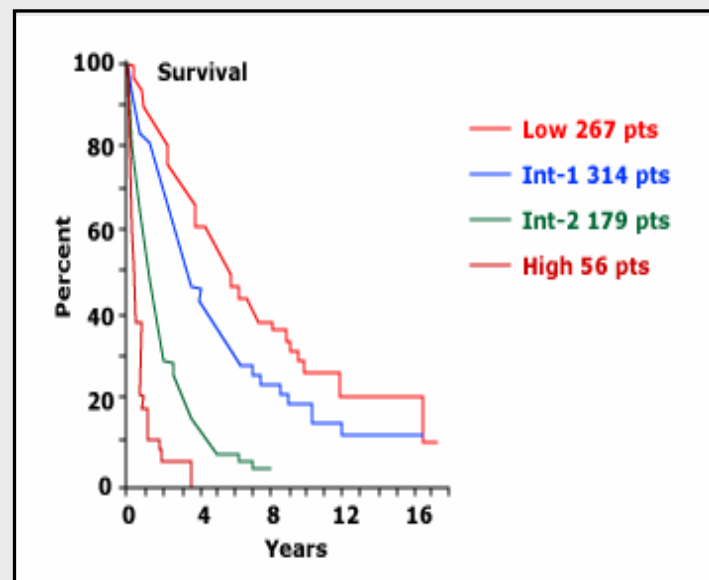
Prognose (IPSS, 1997)

Punkte	0	0,5	1	1,5	2
KM-Blasten [%]	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotyp* (Risiko)	niedrig	mittel	hoch	-	-
Zytopenie**	0-1	2-3	-	-	-

* **niedrig:** normal: 5q-, 20q-, -Y **hoch:** komplex, Chr. 7-Veränd. **mittel:** andere

** Hb <10 g/dl Granulozyten <1500 /ul Thrombo <100.000 /ul

Low: 0
Int-1: 0,5-1
Int-2: 1,5-2
High: ab 2,5



Therapieansprechen

IWG Response Criteria in MDS

Complete Remission (CR)

- <5% BM blasts
- No dysplasia
- Hgb > 11
- PMN > 1.5
- PLT > 100K

Partial Remission (PR)

- Same as CR
- 50% ↓ blasts

Hematologic Improvements

•RBC (HI-E)

Major: Transfusion independence or >2g/dL ↑ in Hgb

Minor: 50% ↓ transfusion requirement or 1-2 g/dL ↑ in Hgb

•Platelets (HI-P)

Major: Plat transfusion independence or ↑ by 30K if baseline <100K

Minor: 50% ↑ in plat count (at least 10K) if baseline <100K

•PMN (HI-N)

Major: ANC <1500, a 100% ↑ or 500/μL ↑ (whichever is greater)

Minor: ANC ,1500, a 100% ↑ but <500/μL

Cheson 2000



Lower versus higher risk MDS

Lower risk MDS

Überleben 3-10 Jahre
Selten Transformation zur AML

- RA, RARS
 - RCUD, RCMD
 - MDS-U, MDS mit del 5q,
- IPSS Low, Int-1 (Score 0-1,0)

Therapieziele:

- Minimierung von Transfusionen
- Unterstützung der Blutzellproduktion
(- Reduktion Eisenüberladung)
- Lebensqualität

Higher-risk MDS

Überleben < 1,5 Jahre
Häufig Transformation zur AML

- RAEB-1, RAEB-2
- IPSS Int-2, High (Score >1,0)

Therapieziele:

- Remission
- Überlebensverlängerung
- Lebensqualität

ASH 09, M. Sekeres, Educational



Lower risk MDS: „ESA“ +/- G-CSF bei Anämie:

Hellström-Lindberg Modell

Transfusions:

< 2/month -> score 0

> 2/month -> score 1

Serum-Epo:

< 500U/l -> score 0

> 500U/l -> score 1

Ansprechen nach score:

0=74%, 1=23%, 2=7%;

-> score 0 -> behandeln!



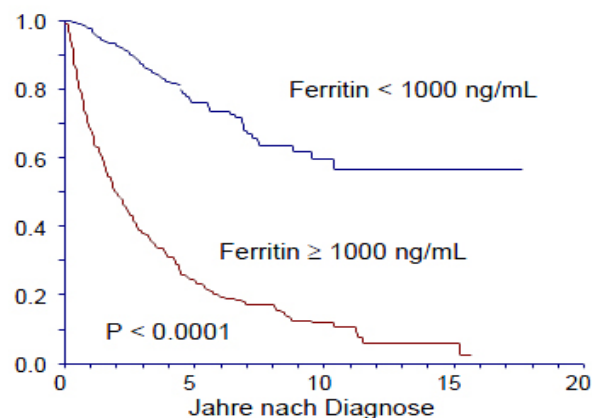
Eisenchelation beim MDS

Retrospektive Analyse: Signifikant längeres OS und LFS durch Eisenchelation bei Eisenüberladung in MDS- Pat. aller Subgruppen ¹

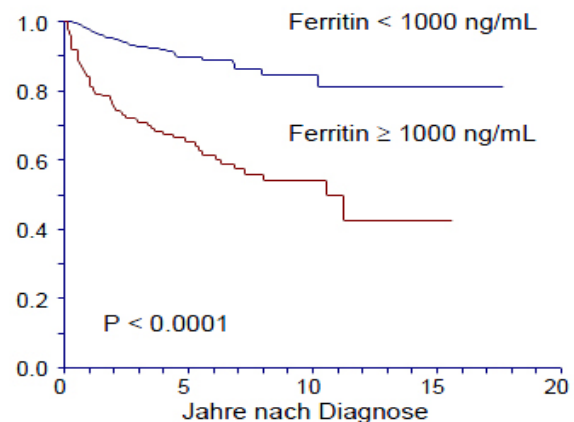
Transfusion
Gesamtüberle-

Deferasirox

Gesamtüberleben



Leukämiefreies Überleben



oren für das

Month

bezogen auf Serumferritinwerte (n=761)

0	3397
3	3057
6	2802
9	2635
12	2501

3	2550
6	2210
9	2076
12	1904

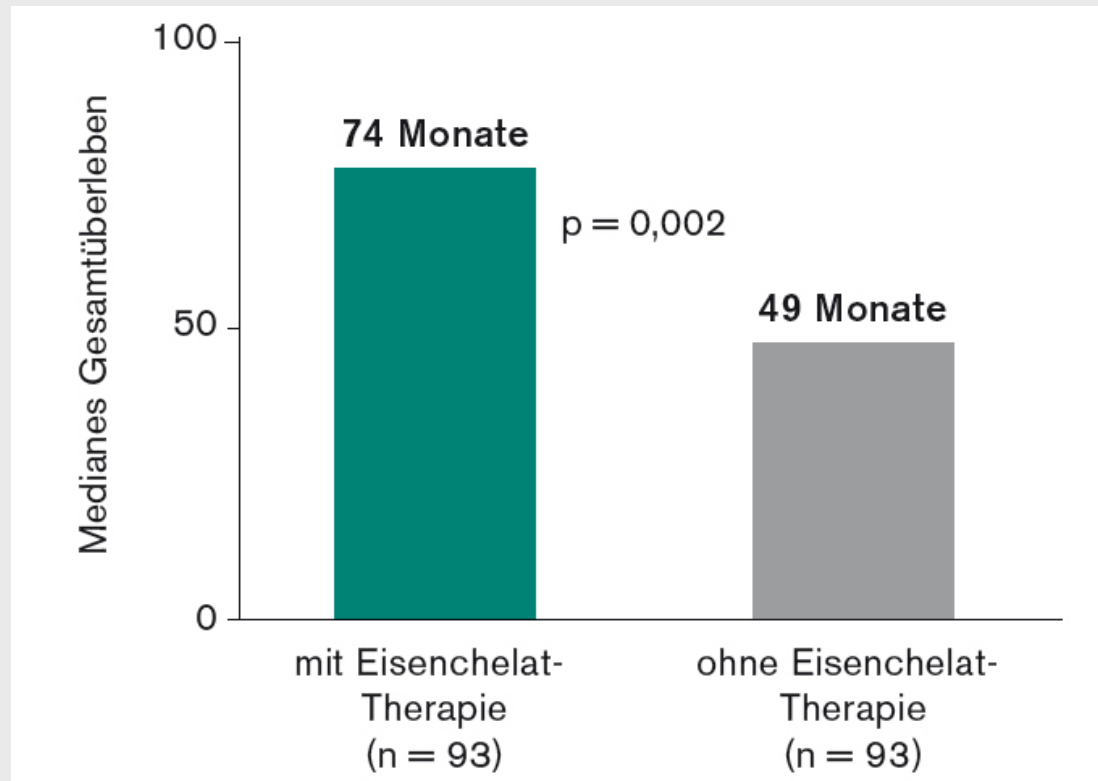
tin, ng/mL

ASH 07, # 249¹; ASH 08, # 640², 633³, 634³

Eisenchelation beim MDS

Retrospekt. matched-Pair-Analyse, je 93 kompl. gematchte (WHO + IPSS) Pat. aller Subtyp.

Unterschiedliche Chelatoren appliziert.



Kein Unterschied bzgl. AML-Entwicklung!



Fox et al., ASH 09, # 1747

Eisenchelation beim MDS- wen behandeln?

- Pat. die ≥ 2 RBC pro Monat für ≥ 1 Jahr benötigen
- Ferritin level $> 1000\text{ng/mL}$

UKT: Studie für MDS-Pat. mit transfusionspflichtiger Anämie,

Low risk MDS: IPSS Low, INT1, WHO FA, RA/RB, 3q-

Lebenserwartung > 1 Jahr / keine erheblichen Begleiterkrankungen
welche nicht kurativ behandelt werden kann,

- SCT Kandidaten
nach Behandlung mit mind. 20 EK

- Organschutz besonders dringlich

Korrelation Ferritin im Serum mit Lebereisenmessung mittels MRT unter

- Ferritin nicht durch andere Therapien beeinflussbar

Deferasirox

Kontakt: H. Salih, H.-G. Kopp



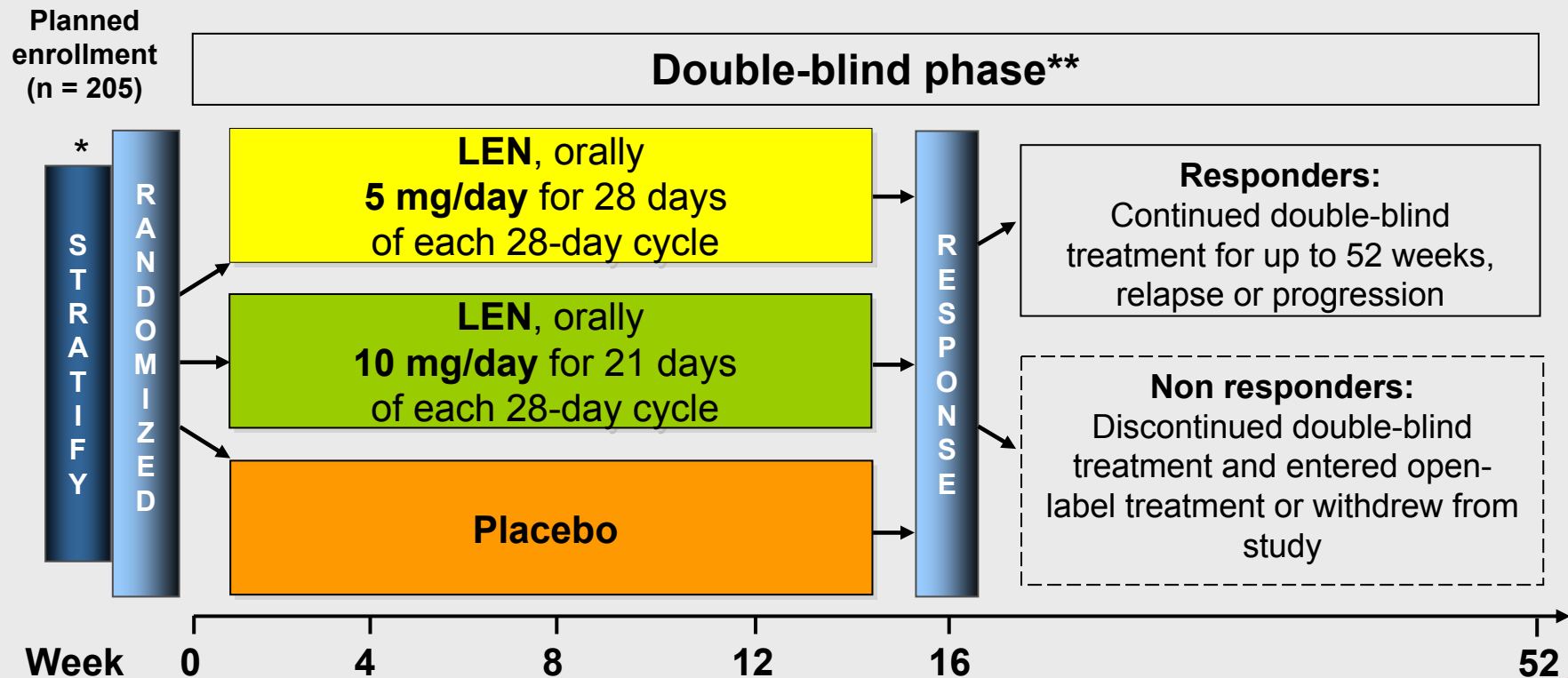
Leitch and Vickars, ASH 09, Educational

Del(5q) MDS: Lenalidomid

Multizentr. Phase III; IPSS Low/Int-1, LEN-naive, transfusionsabh. Pat. (+/- weitere Aberr.)

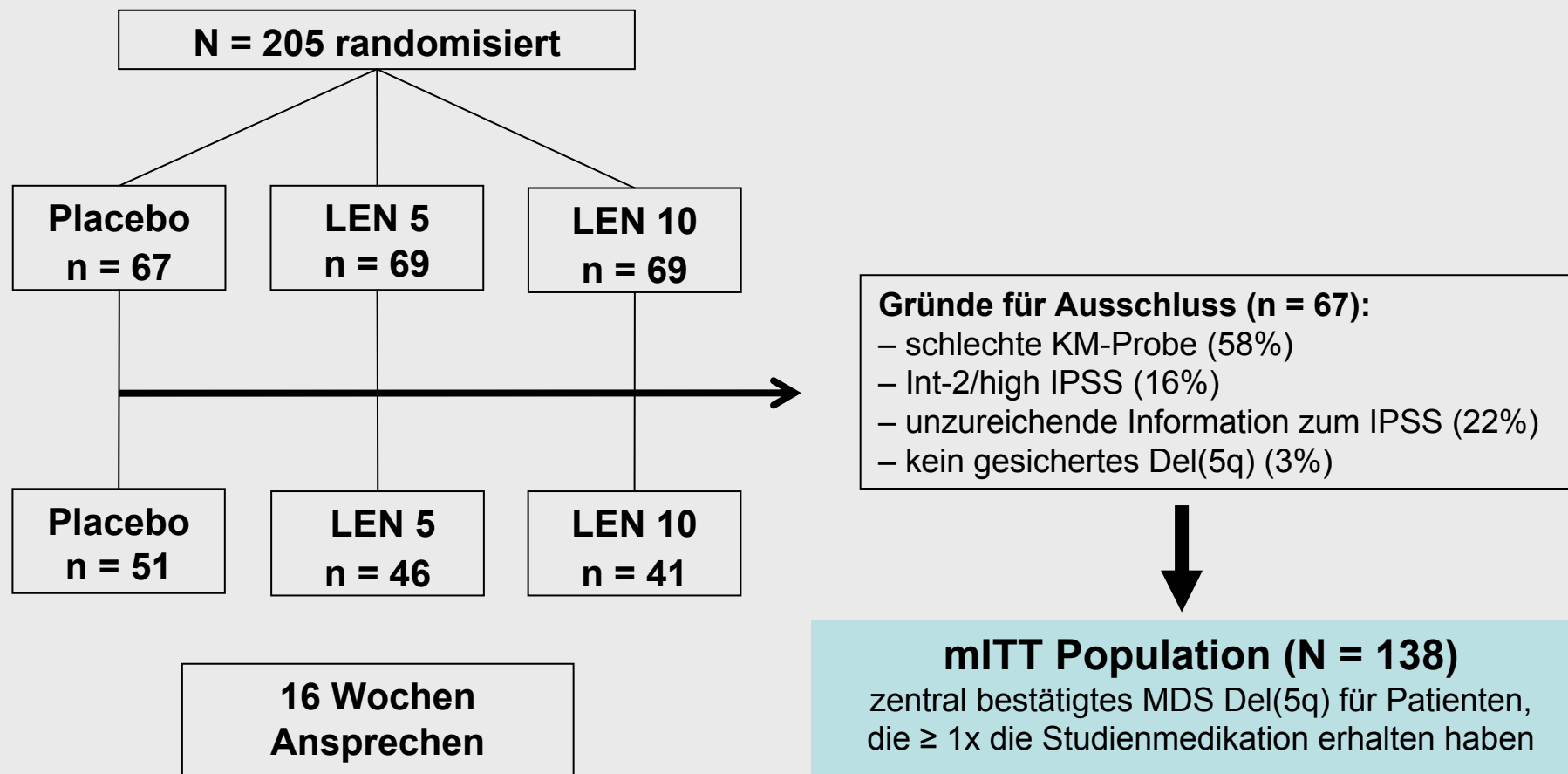
Hauptausschlusskriterien: ANC < 500/ μ L, Thrombozyten < 25.000/ μ L

MDS-004 – study design



Fenaux et al., ASH 09, # 944

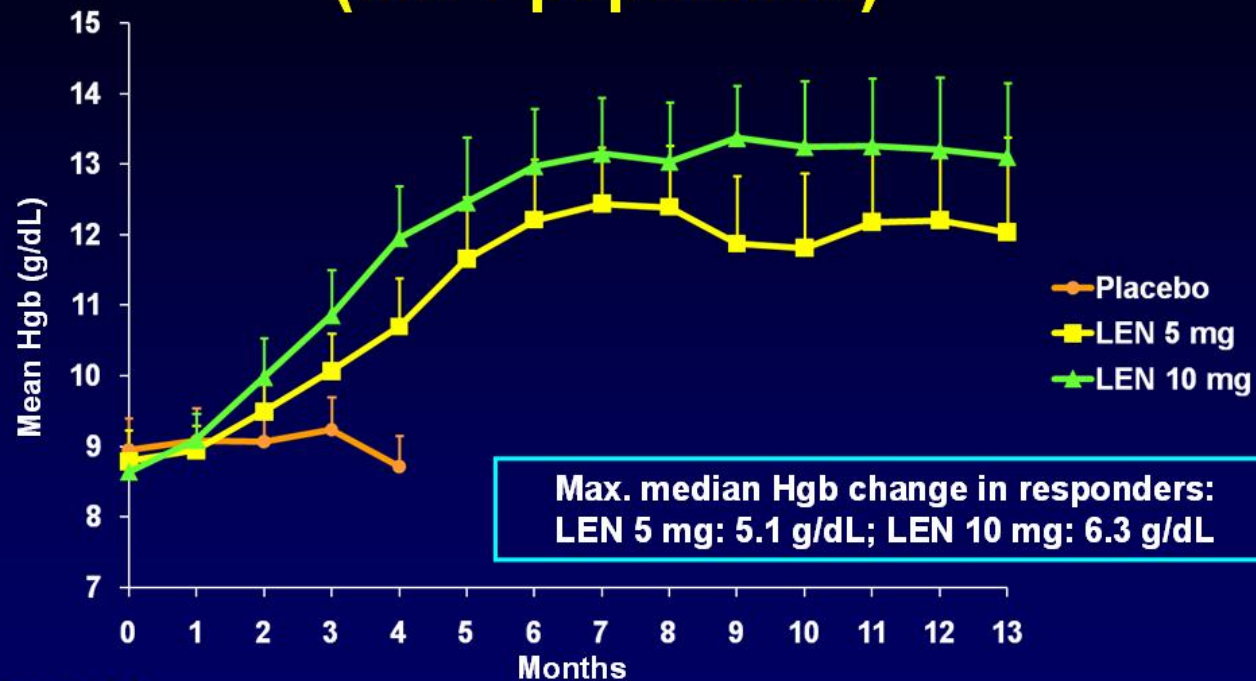
Del(5q) MDS: Lenalidomid



Fenaux et al., ASH 09, # 944

Del(5q) MDS: Lenalidomid

MDS-004: hemoglobin over time (mITT population)



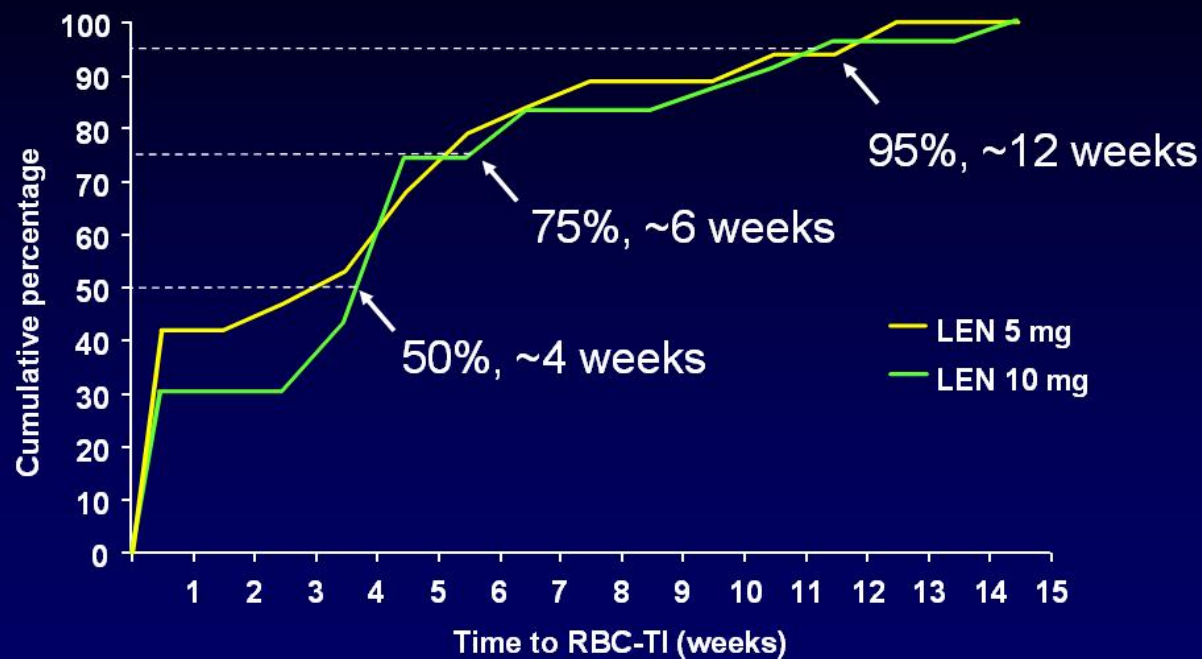
Number at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Placebo		51	51	50	49	47									
LEN 5 mg		46	46	45	42	41	28	23	22	22	22	21	19	17	10
LEN 10 mg		41	40	38	37	36	29	26	24	24	24	24	23	23	19

Fenaux et al., ASH 09, # 944



Del(5q) MDS: Lenalidomid

MDS-004: time to RBC-TI \geq 26 weeks in LEN groups (mITT population)



Initial RBC-TI achieved at median of 1 cycle (4 weeks) of LEN (5 mg: 3.3 weeks; 10 mg: 4.3 weeks) for patients with RBC-TI \geq 26 weeks

Fenaux et al., ASH 09, # 944

Del(5q) MDS: Lenalidomid

Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen (≥ 5% der Patienten in jeder Gruppe)	Plazebo (n = 67)	LEN 5 mg (n = 69)	LEN 10 mg (n = 69)
Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	29 (43)	62 (90)	65 (94)
Neutropenie	10 (15)	51 (74)	52 (75)
Thrombozytopenie	1 (2)	23 (33)	28 (41)
Leukopenie	0 (0)	9 (13)	6 (9)
Anämie	6 (9)	4 (6)	2 (3)
DVT	1 (2)	1 (1)	4 (6)
Modifikationen, n (%)			
Abbruch	3 (5)	11 (16)	6 (9)
Dosisreduktion	0 (0)	36 (52)	40 (58)
Therapieunterbrechung	4 (6)	19 (28)	28 (41)

Fenaux et al., ASH 09, # 944



Del(5q) MDS: Lenalidomid

	Plazebo (n = 51)	LEN 5 mg (n = 46)	LEN 10 mg (n = 41)
Zytogenetisches Ansprechen, %			
Komplette Remission (CR)	0	10.9*	24.4**
Partielle Remission (PR)	0	6.5	17.1
CR + PR	0	17.4**	41.5**

* $P = 0.01$ vs. Plazebo

** $P < 0.001$ vs. Plazebo

2-Jahres AML-Inzidenz bei LEN behandelten Patienten: 7,7%, Placebo: 9%

Beide Dosierungen gut verträglich, signifikantes häm. und zytogen. Ansprechen vs. Plazebo

10mg Dosis erbringt bessere Transfusionsunabhängigkeitsrate/ zytogen. Ansprechen bei vergleichbaren Nebenwirkungen und Sicherheitsprofil.

Keine erhöhte Inzidenz einer AML-Progression im Vergleich zu Plazebo (2-Jahres-Inzidenz: 7,7%).

Fenaux et al., ASH 09, # 944

Del(5q) MDS: AML Entwicklung

303 unbehandelte Patienten mit IPSS low/Int-1 risk MDS del(5q) weltweit.

Die stärksten prognostischen Parameter für eine Progression sind:

- **Transfusionsabhängigkeit**
- **zusätzliche zytogenetische Anomalien**
- **Blastenzahl**

Risiko einer AML-Transformation beträgt 7% nach 2 Jahren und 18% nach 5 Jahren

-> vgl. 7,7% bei Fenaux et al. unter Lenalidomid nach 2 Jahren!

Alemtuzumab in Intermediate-Risk MDS

Pilot Phase II; IPSS int-1 und int-2;

N = 31; medianes Alter: 57 a (range: 23-72), 61% HLA DRB15 positiv

Th: Alemtuzumab 1 mg iV Test Dosis, dann 10 mg iV/d für 10 d

Outcome	Patienten
ORR (CR + PR), %	83
• CR	21
ORR by IPSS stratification, %	
• Intermediate-1 (n = 18)	89
• Intermediate-2 (n = 6)	67
ORR by bone marrow cellularity, %	
• Normal/hypercellular (n = 15)	87
• Hypocellular (n = 9)	78
Median time to response, days (range)	96 (9-364)

12 von 16 transfusionsabhängigen Pat. wurden transfusionsunabhängig;

Häufig Reakt. auf AK-Gabe, prolongierte CD4+ Lymphopenie und subklin. Virusreakt. (n = 5)

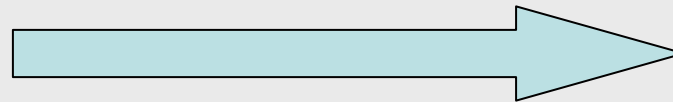
Sloand et al., ASH 09, # 116

Higher risk MDS / AML: Azacitidine oral

Phase I Studie

- MDS/AML
- ECOG PS 0-2
- Aza/Dec
Vortherapie
erlaubt

- Zyklus 1: sc Aza 75mg/m²/x7d
- Zyklus 2 und spätere: po Aza x 7 d
- 28 Tage Zyklus



**Behandlung
bis Progress**

- Nach 6. Behandlungszyklus:
 - Evaluation des Ansprechens
 - Cross-Over nach sc erlaubt bei Nichtansprechen

Garcia-Manero et al., ASH 09, # 117

Azacitidine oral in MDS / AML

Bestes Ansprechen	MDS n=29 N (%)	CMML n=4 N (%)	AML n=8 N (%)
CR/mCR/Hi	10 (34)	1 (25)	0
CR	5 (17)	0	0
mCR	2 (7)	0	0
HI-E	2 (7)	0	N/A
HI-P	1 (3)	1 (25)	N/A
SD ≥6 Monate	10 (34)	2 (50)	2 (25)[§]

[§]weder Erfüllung der Kriterien für SD noch für Progression laut IWG

- **Verträglich, relative Bioverfügbarkeit oral 13 +/-9% (47 +/-42% sc) bei 480 mg po (MTD)**
- **Biologisch aktiv**
 - **Induziert Hypomethylierung**
- **Klinisch aktiv**
 - **induziert Remissionen im KM und HI**

Garcia-Manero et al., ASH 09, # 117

Azacitidine oral in MDS / AML

Bestes Ansprechen	MDS n=29 N (%)	CMML n=4 N (%)	AML n=8 N (%)
CR/mCR/Hi	10 (34)	1 (25)	0
CR	5 (17)	0	0
mCR	2 (7)	0	0
Hi-E	2 (7)	0	N/A
Hi-P	1 (3)	1 (25)	N/A
SD ≥6 Monate	10 (34)	2 (50)	2 (25) [§]

[§]weder Erfüllung der Kriterien für SD noch für Progression laut IWG

- **MTD bei oralem AZA beträgt 480 mg po (7d alle 4 Wochen)**
 - **Verträglich, relative Bioverfügbarkeit oral 13 +/-9% (47 +/-42% sc) bei 480 mg po**
- **Biologisch aktiv**
 - **Induziert Hypomethylierung**
- **Klinisch aktiv**
 - **induziert Remissionen im KM und HI**

Garcia-Manero et al., ASH 09, # 117

AML Unfit / Refraktär / Rezidiv

Azacitidine Monotherapie

(OSHO-Multicenter Phase 1/2 Studie)

- Kollektiv: de novo, rezidiert / refraktär ohne Option auf Intensive Cx
 - n=40 [20x de novo, 20x refraktär/rezidiert]
 - Medianes Alter 72 Jahre (32-84)
 - Mediane Nachbeobachtung: 13 Monate
- Therapie: 75mg/m² s.c. d1-5 Wdh. d29
- Ergebnisse:
 - 68% SD oder besser: 5% CR, 7,5% PR, 17,5% HI
 - Medianes OS für SD 4 Monate, OS für CR/PR/HI nicht erreicht



ASH 09, Cross # 2642

AML Elderly (Azacitidine)

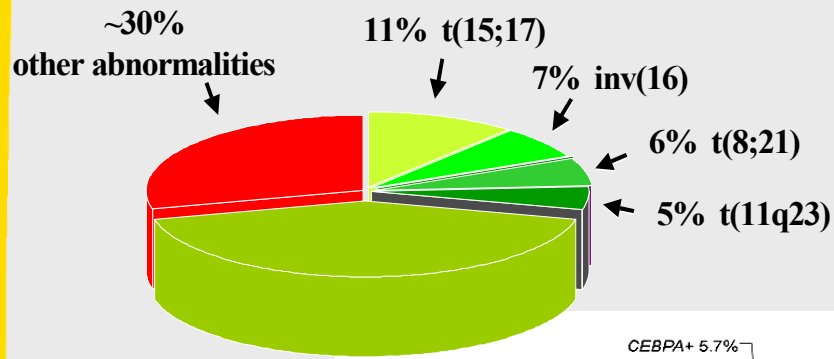
Erhaltungstherapie mit Low-Dose 5-Azacitidine s.c. in 1. Remission (Phase II Studie)

- **AZA-Gabe: (A) oder (B), maximal 12 Zyklen**
 - (A) 50 mg/m²/d d1-5, Wdh. d29
 - (B) 50 mg/m²/d d1-5 & d8-9 Wdh. d29
 - (C) 50 mg/m²/d d1-10 Wdh. d29 >> geschlossen (Logistik)
- **Zwischenauswertung:**
 - Medianes Alter: 68,5 J. [16 Patienten auswertbar: 7x (A), 7x (B), 2x (C)]
 - 2 Induktionen bis zur CR/CRp: 63%, *erlaubt 1-2 Zyklen Konsolidierung*
 - Zeit bis Start AZA: 13,6 Wochen (Median)
 - Erhaltene Zyklen (Median): 6 Zyklen, davon 7 Patienten mit \geq 6 Zyklen
 - **Mediane Dauer der CR/CRp: 54,9 Wochen**
 - >> kein Abbruch aufgrund von Toxizitäten oder Todesfällen
 - >> reversible Neutro-/Thrombopenie (Grad 3-4): 25%, 3 Pt. Dosisredukt.
 - >> nicht-hämatologische AE Grad 3/4: 2/16 Pt.(Kolitis, Kopfschmerz)

ASH 09, Lancet # 1029



Genetische Untergliederung der AML



~45% normal karyotype

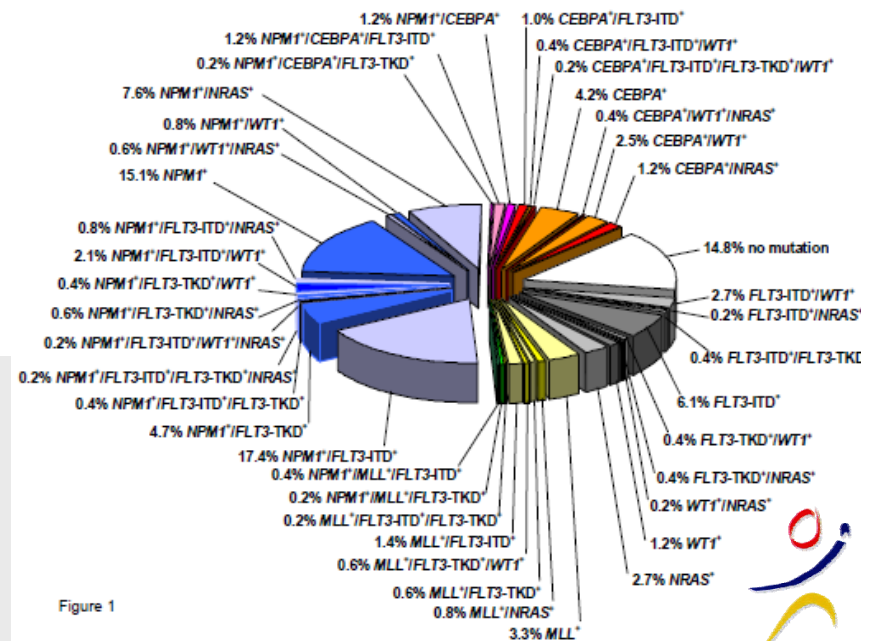
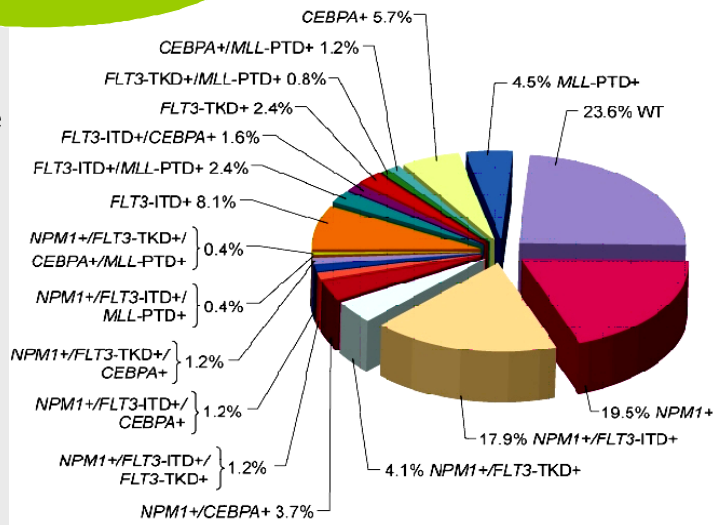
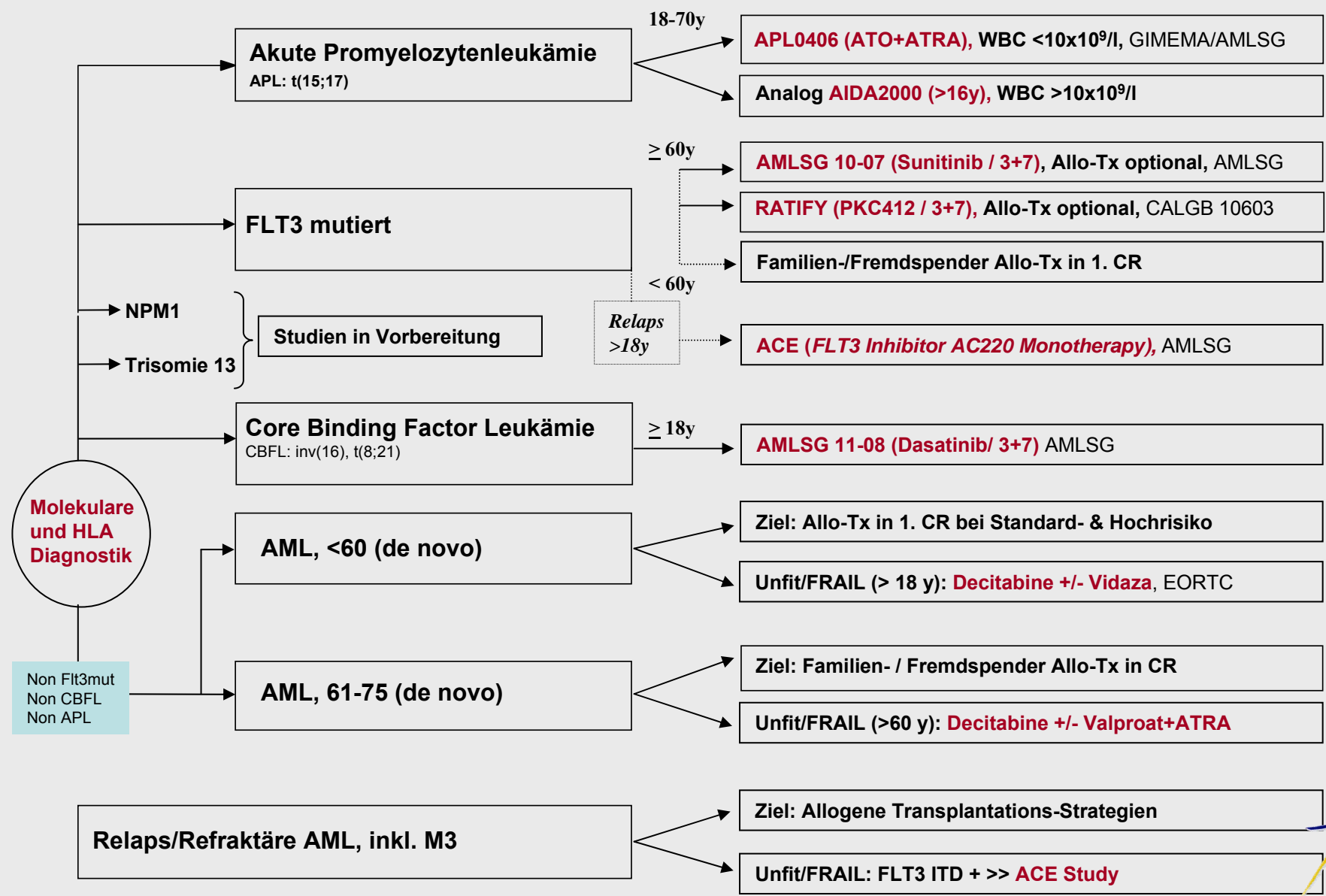


Figure 1

Döhner, BLOOD 2009

AML-Studienbaum am UKT

Studienübersicht: <http://www.med-onk.de>



Prädiktiver Wert von EVI1* bei AML <60y

- EVI1: Transkriptionsfaktor mit Assoziation zu schlechter Prognose²
- 1382 Pt. mit de novo AML¹
 - Medianes Alter: 46 Jahre (15-60)
 - HOVON 04/A, 28, 42 (n = 458)
 - AMLSG HD98A, 07/04 (n = 924)
- Ziel:
 - Evaluation der Assoziation von Expressionsstatus und Prognose
 - Korrelation zu (zyto)genetischen Subsets

Characteristic, %	EVI1 Negative (n = 1234)	EVI1 Positive (n = 148)	P Value
FLT3-ITD mutation	27	15	.002
NPM1 mutation	32	3	< .0001
▪ Favorable cytogenetics	23	1	.001
▪ Intermediate cytogenetics	67	46	
▪ Adverse cytogenetics	10	53	

>> EVI1 assoziiert mit Hochrisikogruppen und damit schlechter CR, RFS, EFS

*Ecotropic viral integration site 1

¹ASH 09 # 582; ²Lugthart, BLOOD 2008

HOVON/SAKK AML Prognosescore (< 60 y)

Risk (% of cases*)	From diagnosis			From start of consolidation		
	CR1†, %	EFS§ at 5 y, %	OS‡, %	EFS2‡ at 5 y, %	OS2‡, %	
Good (30)						
GR1	t(8;21), WBC ≤ 20	94 *	51	65	58	76
GR2	inv(16)/t(16;16)	94	59	68	66	75
GR3	no MK, <i>CEBPA</i> ^{mut}	93	44	68	50	77
GR4	no MK, <i>FLT3ITD</i> ^{neg} / <i>NMP1</i> ^{mut} , CRe	84	48	61	59	67
Intermediate (20)						
IR1	t(8;21), WBC > 20	100 *	51	51	48	55
IR2	CN -X -Y, WBC ≤ 100, CRe	99 *	42	46	35	50
Poor (30)						
PR1	CN -X -Y, WBC ≤ 100, not CRe	100 *	43	51	48	55
PR2	CN -X -Y, WBC > 100	75 *	19	25	27	
PR3	CA, non CBF, no abn3q26, <i>EVI1</i> -	69 *	17	23	24	31
Very Poor (20)						
VPR1	Monosomal karyotype (MK)	74 *	23	27	32	37
VPR2	abn3q26	79	20	25	27	33
VPR3	<i>EVI1</i> ⁺	60	3	7	7	12
		48	2	4	6	9
		65	8	19	8	12
		79	10	17	10	16

*, % distribution of each risk subgroup of all patients at diagnosis
 † % patients reaching a first CR after cycle I or cycle II
 § EFS actuarial probability of event-free survival 5 years from diagnosis
 ‡ OS actuarial probability of overall survival 5 years from diagnosis
 ‡EFS2 actuarial probability of event-free survival 5 years from start consolidation
 ‡ OS2 actuarial probability of overall survival 5 years from start consolidation

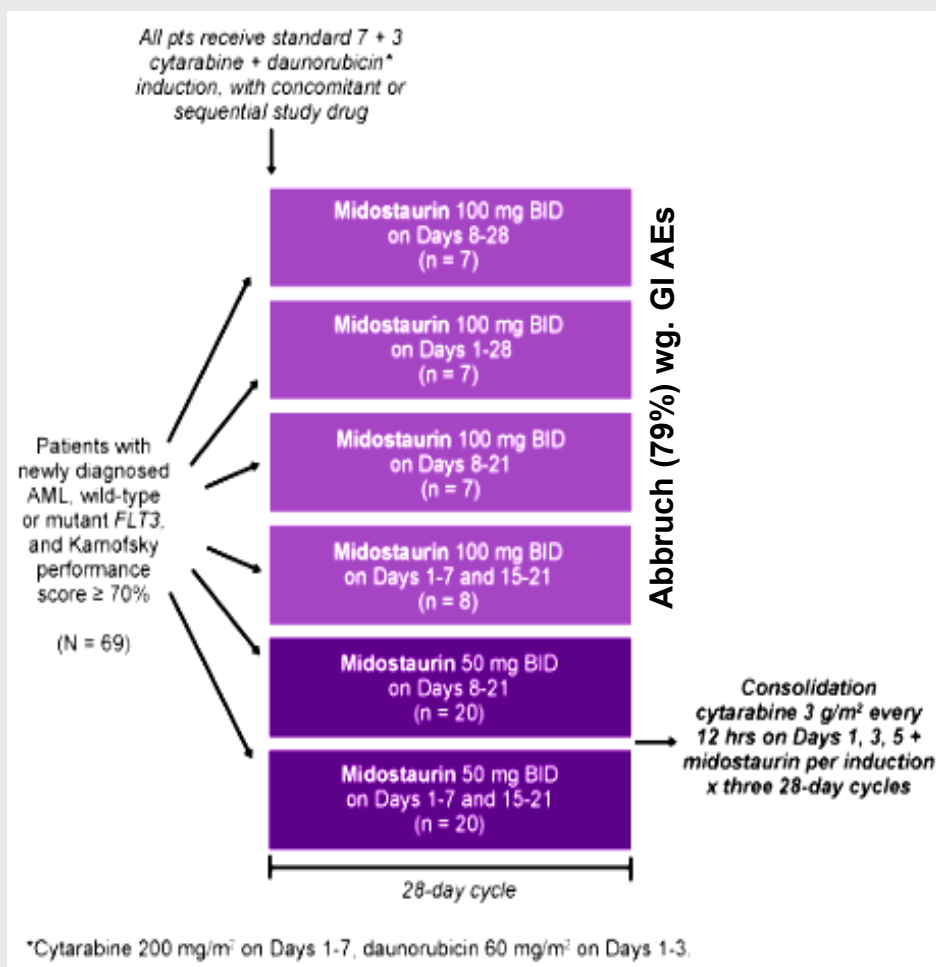
CBF core-binding factor (CBF): t(8;21)(q22;q22) or inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22)
CN -X -Y cytogenetically normal or only loss of X or Y chromosome as the sole cytogenetic abnormalities
CA cytogenetically abnormal
CRe attainment of early CR, i.e., after cycle I
EVI1+ high *EVI1* mRNA expression
FLT3ITDneg / NMP1mut no *FLT3*-internal tandem duplication but *NPM1*-mutant positive

Löwenberg, ASH 08
 Ham Wasserman Lecture



mutant-FLT3 AML

Midostaurin (PKC412) plus 3+7 und HD-Arac (<60y) (Phase 1b Studie - follow up)



Characteristic	Wild-Type FLT3 (n = 27)	Mutated FLT3 (n = 13)
Median age, yrs	50	46
Male, n (%)	17 (63)	7 (54)
Karnofsky performance score, n (%)		
■ 100%	7 (26)	1 (8)
■ 90%	11 (41)	3 (23)
■ 80%	4 (15)	3 (23)
■ 70%	3 (11)	3 (23)
■ Unknown	2 (7)	3 (23)
Dosing, n (%)		
■ Sequential	13 (48)	7 (54)
■ Concomitant	14 (52)	6 (46)
FLT3 ITD mutation, n (%)	NA	9 (69)
FLT3 point mutation, n (%)	NA	4 (31)

NA, not applicable.

ASH 09, Stone # 634

mutant-FLT3 AML

Midostaurin (PKC412) plus 3+7 und HD-Arac (<60y)

(Phase 1b Studie - follow up)

- AE \geq 10% aller Patienten
- Grad 3/4 Toxizitäten und Ansprechraten unabhängig vom Behandlungsarm

• Ansprechraten: CR 80% (32/40 Pt.)

> Wildtyp FLT3 (n = 27): **74%**

> Mutiertes FLT3 (n = 13): **92%**

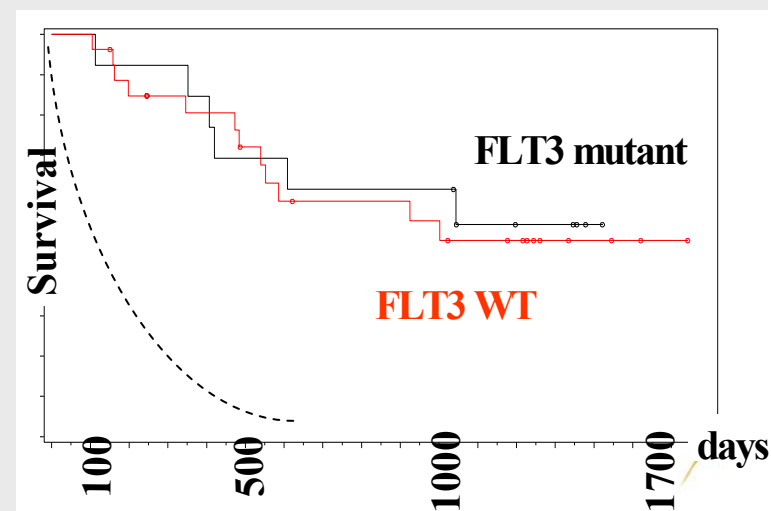
• OS und RFS gleich für *FLT3 WT* und *mutFLT3*

• Medianes OS nach Mutationsstatus

> ITD Mutation: OS (Median) 20 Monate (4-56 Mo.)

> TKD Mutation: OS (Median) 50 Monate (39-54 Mo.)

>> Prospective Phase III Studie (RATIFY), plus Erhaltungstherapie



ASH 09, Stone # 634; EHA 09, Stone # 2106



Refraktäre mutant-FLT3 AML und Rezidiv

AC220 FLT3 Tyrosinkinaseinhibitor als Monotherapie¹

(Phase 1 Dosisfindungsstudie)

Medianes Alter: 60y (23-86y)

FLT3 Mutationsstatus:

> ITD Mutation 18 (24)

> TKD Mutation 3 (4)

Vorherige Therapien: 4 (0-8)

Vorherige KMT: 15 (20%)

AML aus MDS: 16 (21%)

Response, n	FLT3-ITD Positive (n = 18)	FLT3-ITD Negative* (n = 45)
CR	1	0
CRi	4	1
CRp	0	2
PR	5	6

Medianes Ansprechen: 14 Wochen (*einige > 67+ Wo.*)

Dosislimitierung: QTc Verlängerung bei 300 mg

>> Vgl. konkurrierender Inhibitor (Lestaurtinib): Kein Benefit bei Kombination mit Cx²

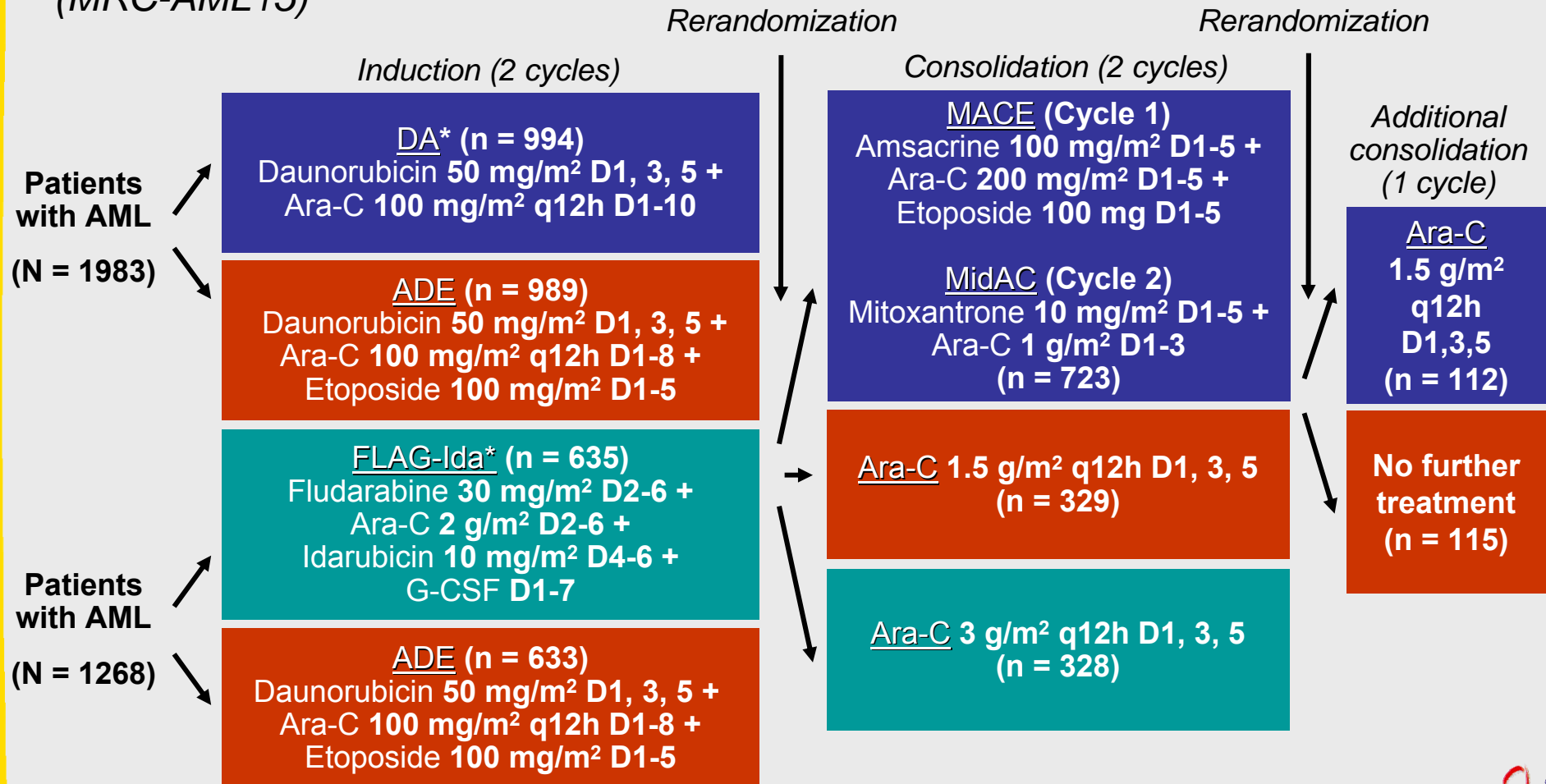
>> Phase II Studie als Monotherapie bei mutFLT3 AML (Rezidiv/Refraktär)

ASH 09, ¹Cortes # 636, ²Levis, # 788



AML < 60y

Vergleich unterschiedlicher Induktions- und Konsolidationstherapien (MRC-AML 15)



ASH 09, Burnett # 484



AML < 60y

Characteristic	ADE (n = 633)	FLAG-Ida (n = 635)	ADE (n = 989)	DA (n = 994)
Induction				
Age, %				
▪ Younger than 14 yrs	8	8	0	0
▪ 15-59 yrs	80	79	87	87
▪ 60 yrs or older	12	13	13	13
Male, %	54	53	54	53
de novo ALL, %	92	92	92	91
WHO grade, %				
▪ 0	67	67	68	68
▪ 1	27	26	26	26
▪ 2	3	3	3	4
▪ 3	3	3	2	3
▪ 4	< 0.5	< 0.5	< 0.5	< 0.5
Prognostic group, %				
▪ Favorable	15	17	13	15
▪ Intermediate	72	69	72	71
▪ Adverse	13	13	14	15
SCT in first CR, n	123	110	209	214

SCT, stem cell transplantation; WHO, World Health Organization.

Characteristic	MACE/MidAC (n = 723)	Ara-C (n = 722)	4 Courses (n = 115)	5 Courses (n = 112)
Consolidation				
Age, %				
▪ Younger than 14 yrs	8	8	23	21
▪ 15-59 yrs	82	83	75	77
▪ 60 yrs or older	10	9	2	2
Male, %	52	49	56	49
de novo ALL, %	95	96	98	99
WHO grade, %				
▪ 0	70	69	72	77
▪ 1	25	26	20	19
▪ 2	3	4	4	3
▪ 3	2	1	4	0
▪ 4	< 0.5	< 0.5	0	1.0
Prognostic group, %				
▪ Favorable	24	25	31	26
▪ Intermediate	72	70	66	68
▪ Adverse	4	5	3	6
SCT in first CR, n	34	25	0	2

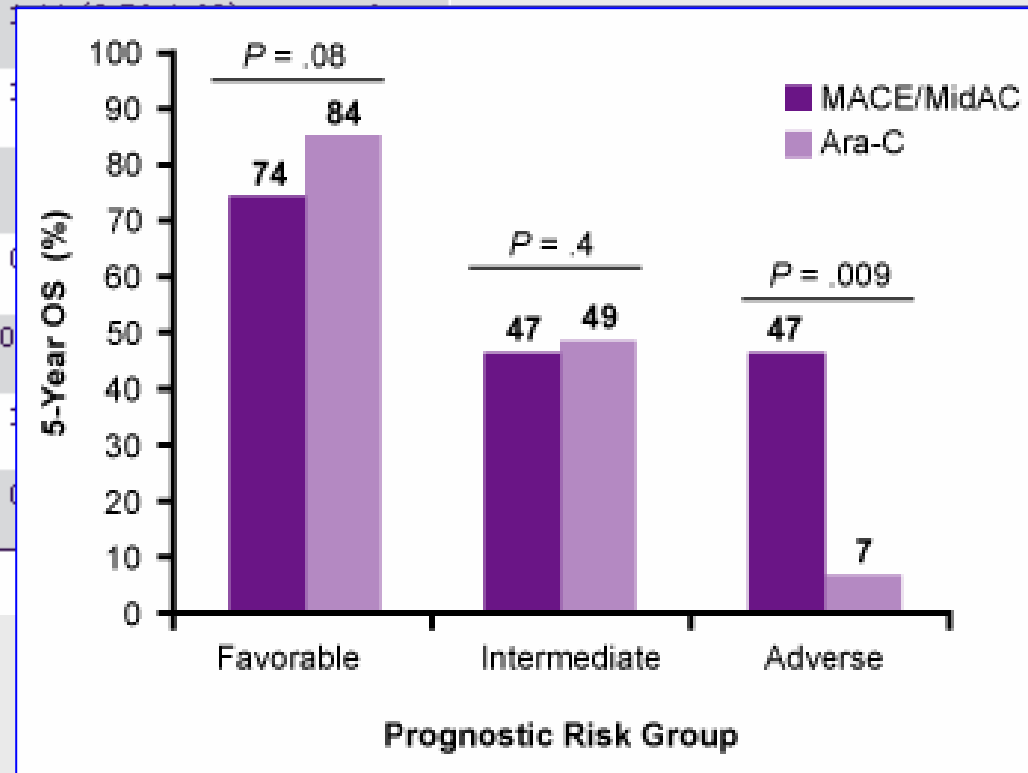
ASH 09, Burnett # 484



AML < 60y

Outcome, %	Treatment Arms		OR/HR (95% CI)	P Value
	DA	ADE		
CR	77	81	1.25 (1.01-1.56)	.04
CRi	6	5	1.26 (0.98-1.60)*	.07
Induction death	5	5		
Resistant disease	11	9		
	FLAG-Ida	ADE		
CR	84	81		
CRi	2	4		
Induction death	7	7		
Resistant disease	7	8		

CRi, CR with incomplete blood count recovery.



ASH 09, Burnett # 484

ALL (Ph-)

Rasches Erreichen einer MRD-Negativität: starker prognostischer Prädiktor (Zwischenanalysen aus GRAALL 2003/05 Studien)

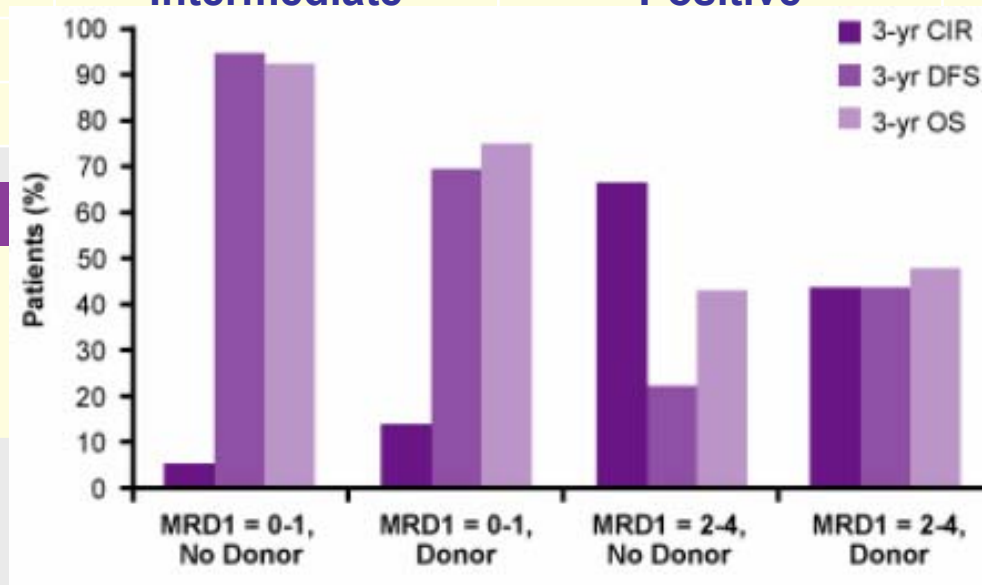
- MRD-Evaluation in CR nach Induktion 1 (Woche 6 = MRD1*) (n = 212)

MRD Classification Levels

Level	Classification	RQ-PCR Result	Transcript vs Baseline
0	Favorable	Negative	--
1	Favorable	Positive	$< 10^{-4}$
2	Intermediate	Positive	$= 10^{-4}$ and $< 10^{-3}$
3			$= 10^{-3}$ and $< 10^{-2}$
4			$= 10^{-2}$

Outcome, %

3-yr CIR
3-yr DFS
3-yr OS



*MRD1 = 3-4

56

ASH 09, Beldjord # 577

MDS/Akute Leukämien



ALL (Ph+)

Evaluation der Rolle von Imatinib und allo-Tx bei Ph+ ALL (NILG 09/00 und JALSG PH+ALL202 Studie)

Outcome, % NILG	Imatinib + (n = 59)	Imatinib - (n = 35)	P Value
CR	92	80	.08
5-yr OS	38	23	.0096
5-yr DFS	39	25	.045

Outcome, % JALSG	Patients \leq 55 Yrs of age		Patients $>$ 55 Yrs of Age	
	SCT (n = 55)	No SCT (n = 19)	SCT (n = 6)	No SCT (n = 18)
Relapse rate	16	80	0	65
3-yr OS	75	36	100	50

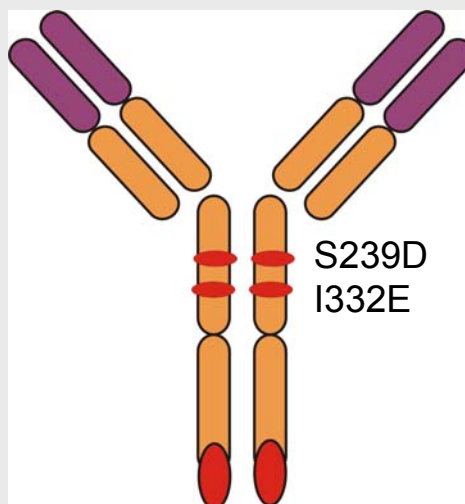
>> *Modell für die Behandlung der mut-FLT3 AML ??*

ASH 09, Hata # 3090, Bassan # 2029



Experimentelle Therapie

4G8-SDIEM



myc/IgA-tag
(M-tag)

Fc ADCC-optimized (ADCC*):
(Lazar et al. 2006)

*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity

In Tübingen entwickelter, gentechnisch optimierter (Abt. Immunologie) Antikörper gegen AML mit deutlich verbesserter biologischer Aktivität (Jung/Große-Hovest/Bühring)

Verbesserung der ADCC¹ gegen CLL durch humanen Fc-Teil mit 2 Aminosäuremodifikationen und einem M-tag

>> **Anwendung auf "compassionate need"-Basis möglich (Salih/Jung)**

ASH 09, ¹Schmiedel et al. # 411

