

Thérapies ciblées dans les LAM : Enjeux et perspectives en première intention

Pr Tony Marchand & Dr Christophe Willekens

Modération: Dr Célestine Simand & Dr Stéphane De Botton

Critères d'éligibilité et avancées thérapeutiques

Dr Christophe Willekens (IGR – Villejuif)

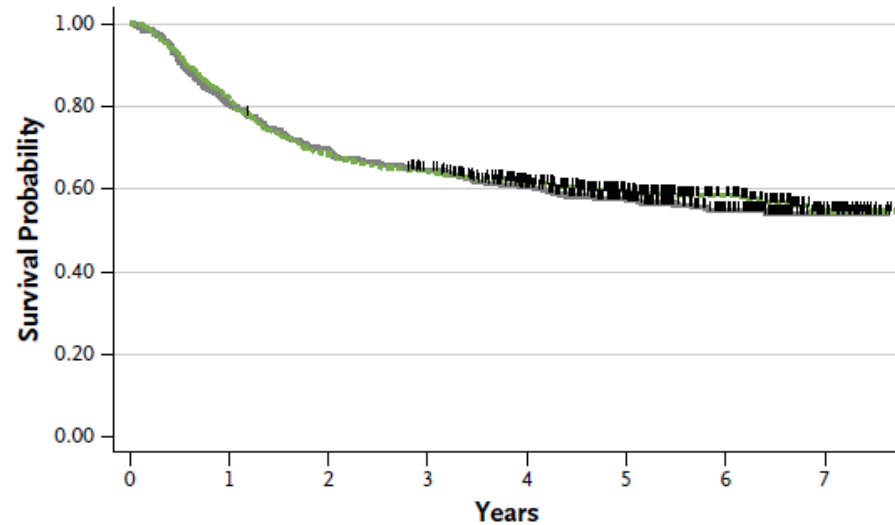
Liens d'intérêt

Servier, BMS, Abbvie.

Les limites de la chimiothérapie intensive

Essai phase III BIG-1

Multicentrique / Randomisé / Ouvert



No. at Risk

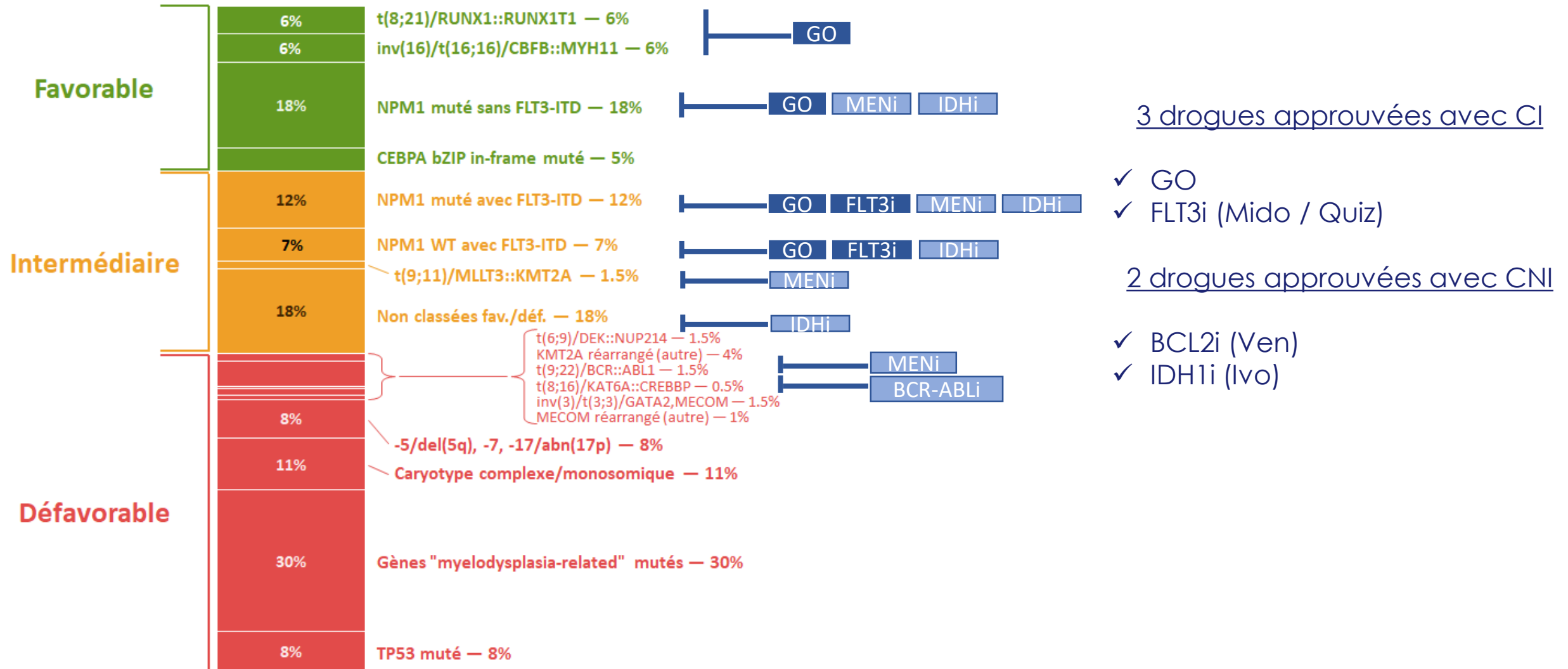
HDAC group	572	460	396	365	298	205	121	42
IDAC group	560	462	383	356	295	202	115	37

LAM chez patient <60ans

- ✓ Taux de RC après induction $\approx 70\%$
- ✓ MRD phénotypique indétectable $<0,1\%$ post conso 1-2 $\approx 70\%$
- ✓ Allogreffe chez 71.8% de patients (44.2% en RC1)
- ✓ Survie globale: 59.3% à 5 ans

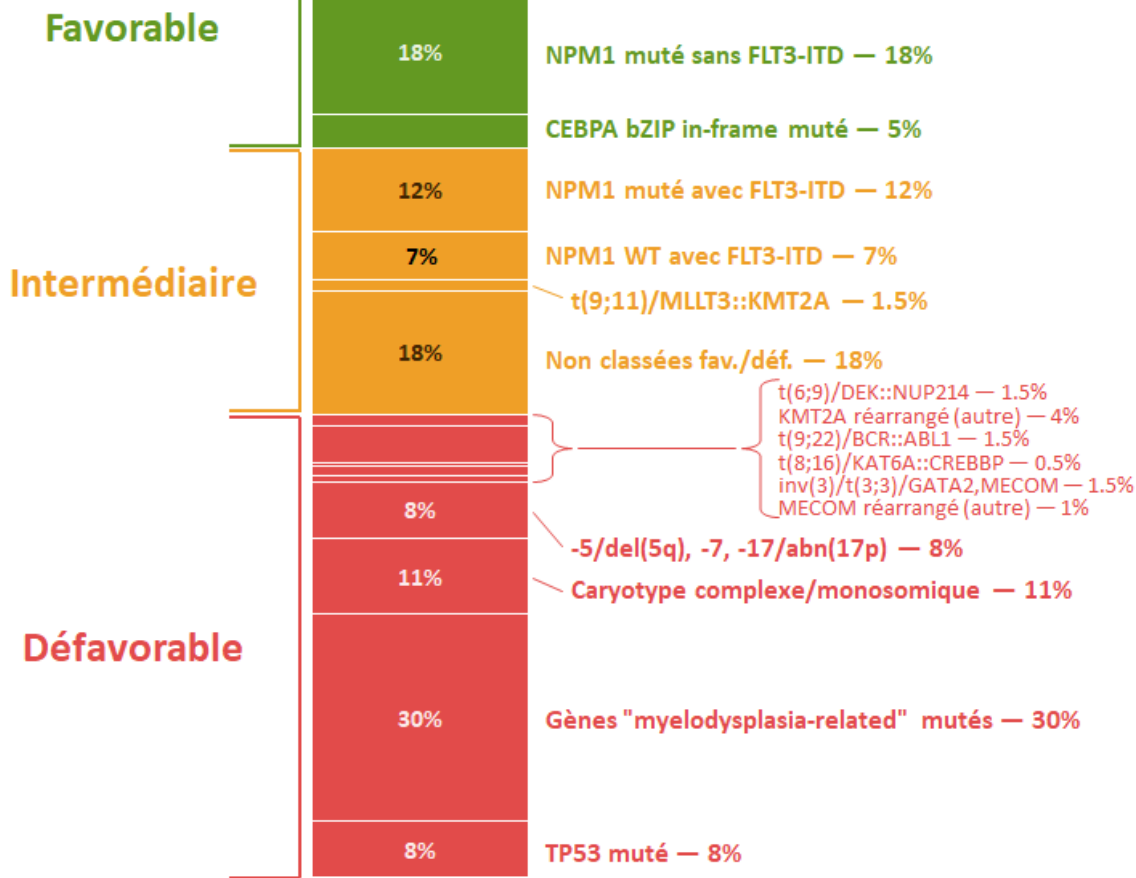
L'optimisation des protocoles de chimiothérapies cytotoxiques a atteint ses limites

La génétique des LAM permet un ciblage thérapeutique

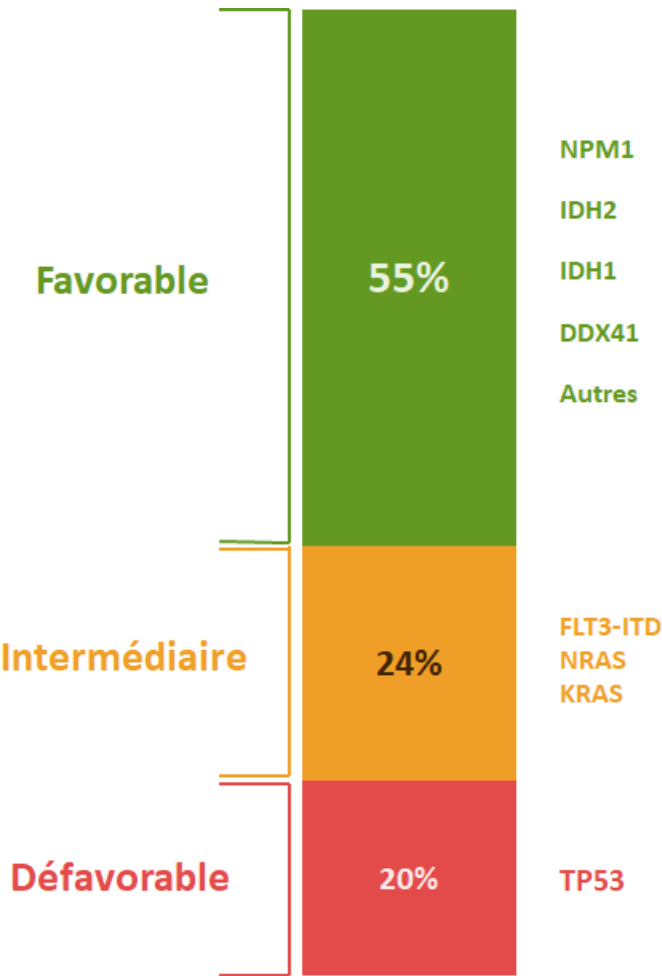


Les thérapies ciblées modifient les classifications pronostiques

ELN-2022
Intensif



ELN-2024
Non intensif



Les thérapies ciblées complexifient les décisions thérapeutiques

Approche binaire



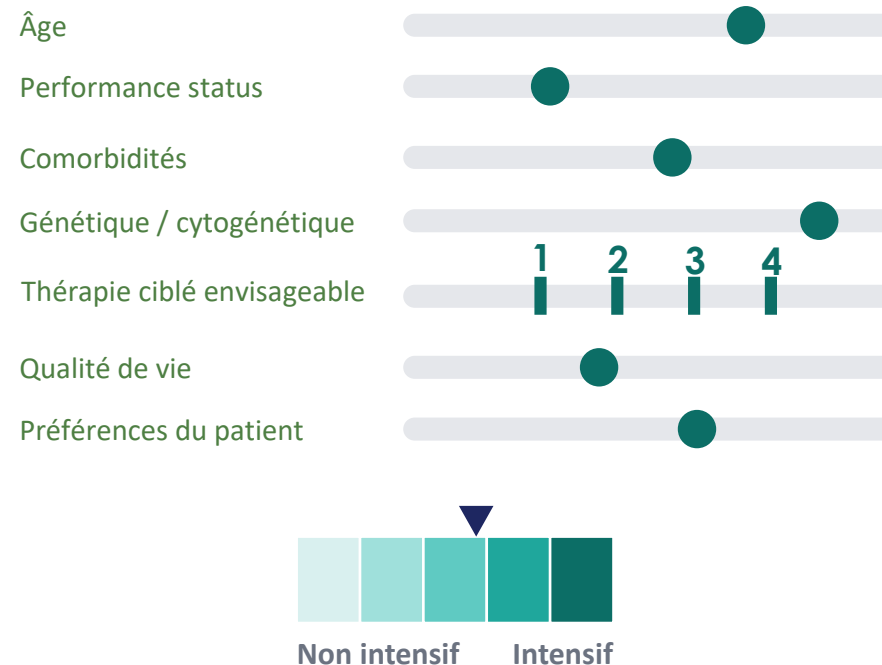
NON

OUI

Patient fit pour
chimiothérapie intensive



Approche multiparamétrique



Patient fit pour
quel traitement ?

Une approche simple avant 2021...



En l'absence de chimio intensive
(et de thérapie ciblée)
→ AZACITIDINE en monothérapie
(ou soins palliatifs ?)

Une approche multiparamétrique au quotidien



AMM Venetoclax
« Traitement des patients adultes
atteints d'une LAM
nouvellement diagnostiquée
et inéligibles à une chimiothérapie
intensive »

La « **fitness** »
influence le choix du traitement
(y compris chez les « unfit » +++)

Une approche multiparamétrique au quotidien



AMM Venetoclax
« Traitement des patients adultes
atteints d'une LAM
nouvellement diagnostiquée
et inéligibles à une chimiothérapie
intensive »

La **génétique**
influence le choix du traitement
(y compris chez les « unfit » +++)

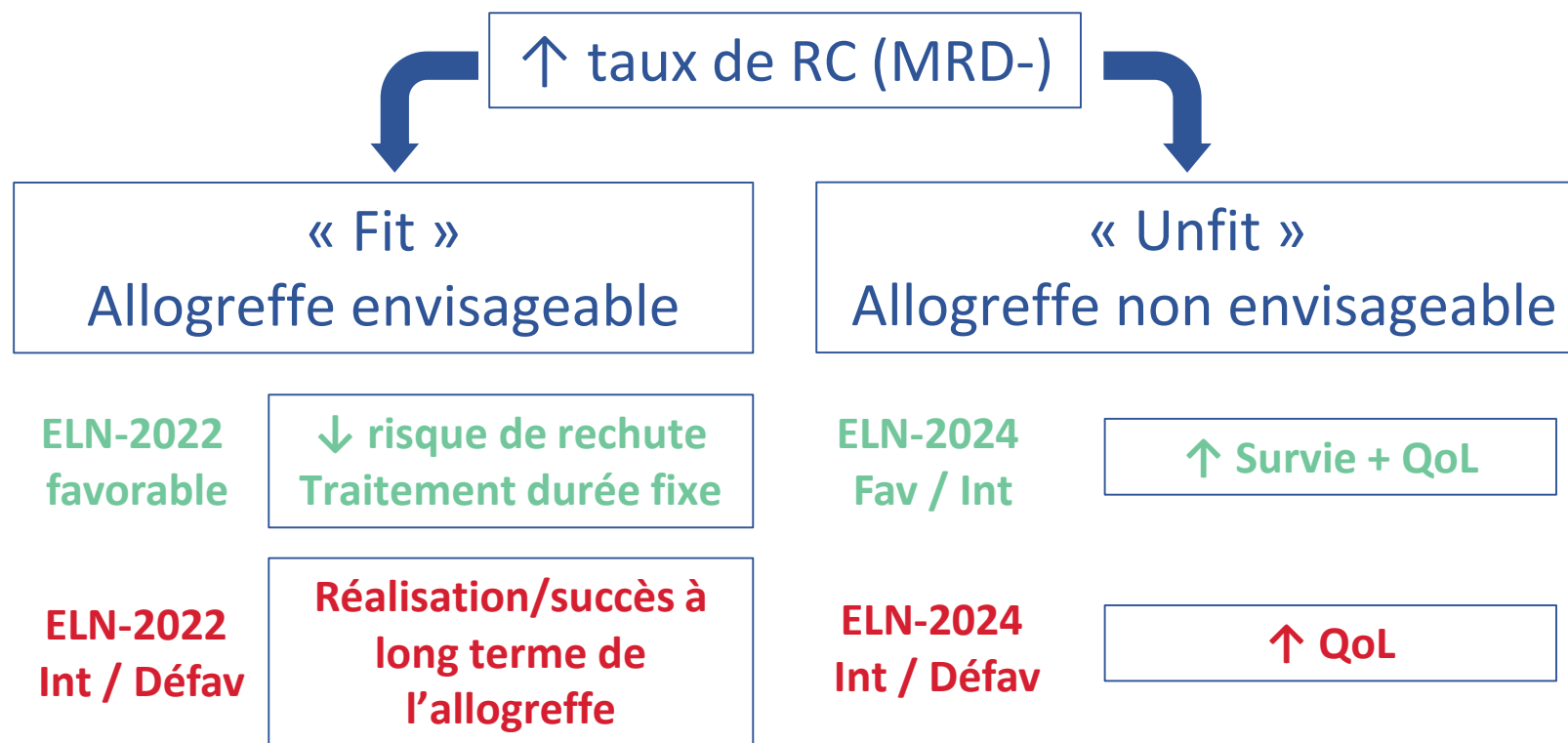
Une approche multiparamétrique au quotidien



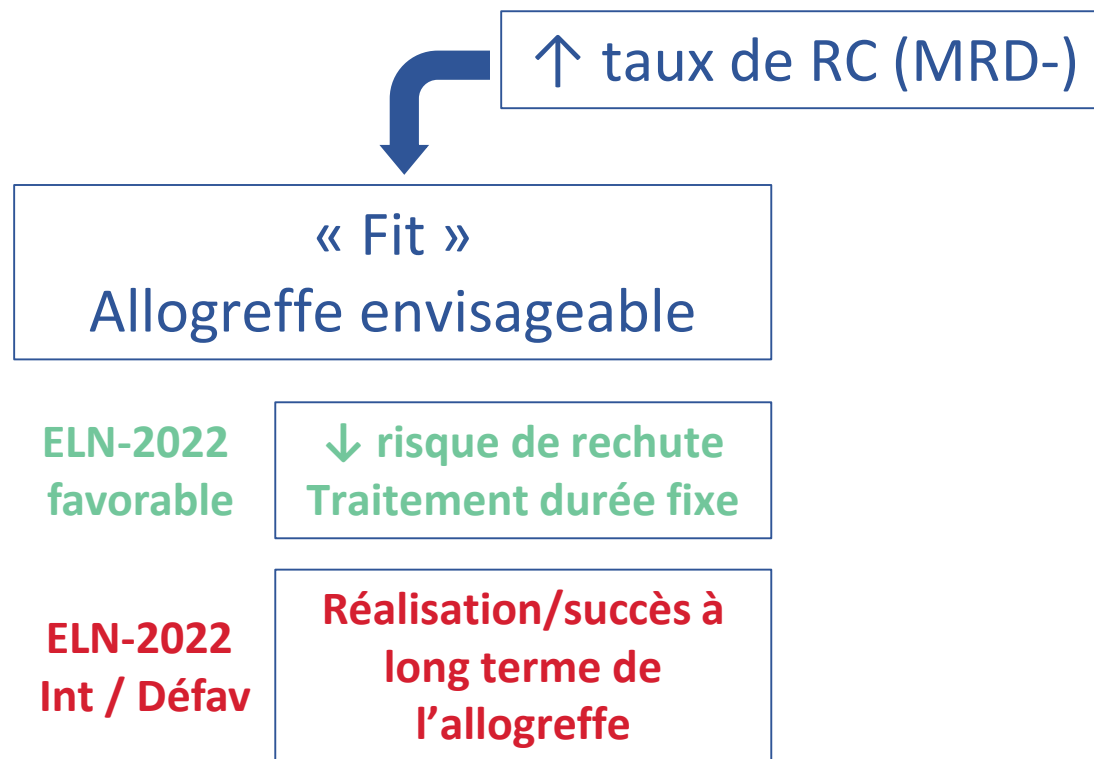
AMM Ivosidenib
« Traitement des patients adultes
atteints d'une LAM
nouvellement diagnostiquée
avec une mutation IDH1 R132
et inéligibles à une chimiothérapie
intensive »

Les **caractéristiques des
traitements**
influencent le choix du traitement
(en particulier chez les « unfit »
+++)

Objectifs des traitements en 2026



Objectifs des traitements en 2026



Thérapie ciblée avec stratégie intensive

- **FLT3 : le modèle de réussite, à améliorer ?**
-

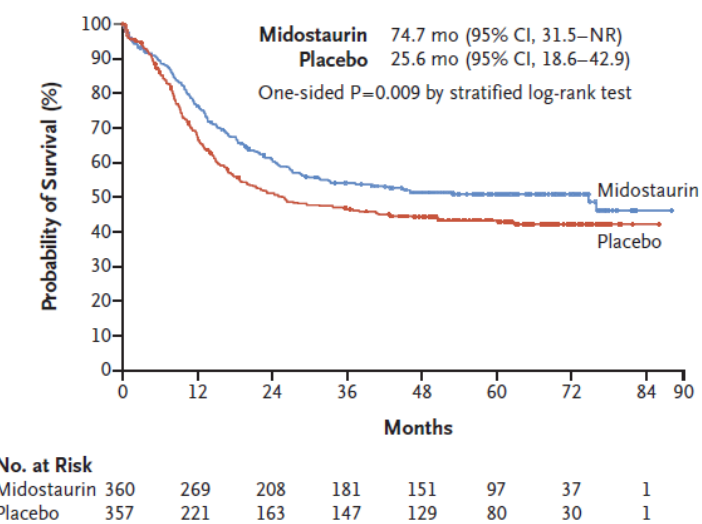
Thérapie ciblée avec stratégie intensive – FLT3

Essai phase III RATIFY

Multicentrique / Randomisé / Double aveugle / Contrôlé par placebo

Réponse	Mido vs Placebo
Taux de RC	59% vs 54% (p=0.15)
Allogreffe CSH	28% vs 22% (RC1)

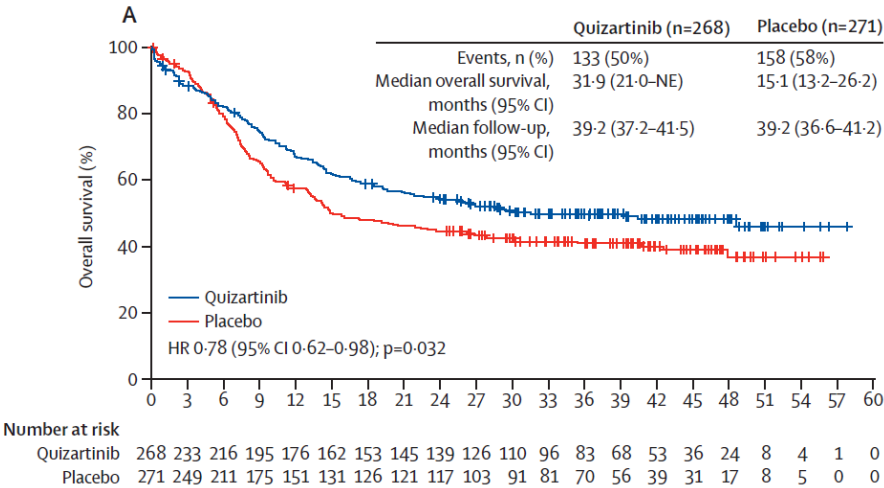
Median Overall Survival



Essai phase III QuANTUM-First

Multicentrique / Randomisé / Double aveugle / Contrôlé par placebo

Réponse	Quiz vs Placebo
Taux de RC	54.9% vs 55.4%
Allogreffe CSH	57.1% vs 48.7% (RC1)



Stone R.M. et al., N Engl J Med 2017.

Erba H.P. et al., Lancet 2023.

Levis M.J. et al., Blood Adv 2026

Thérapie ciblée avec stratégie intensive – FLT3

Essai phase III HOVON-156

Multicentrique / Randomisé / Ouvert

Patients ≥ 18 ans
LAM/SMD
FLT3-ITD/TKD
en 1ere ligne

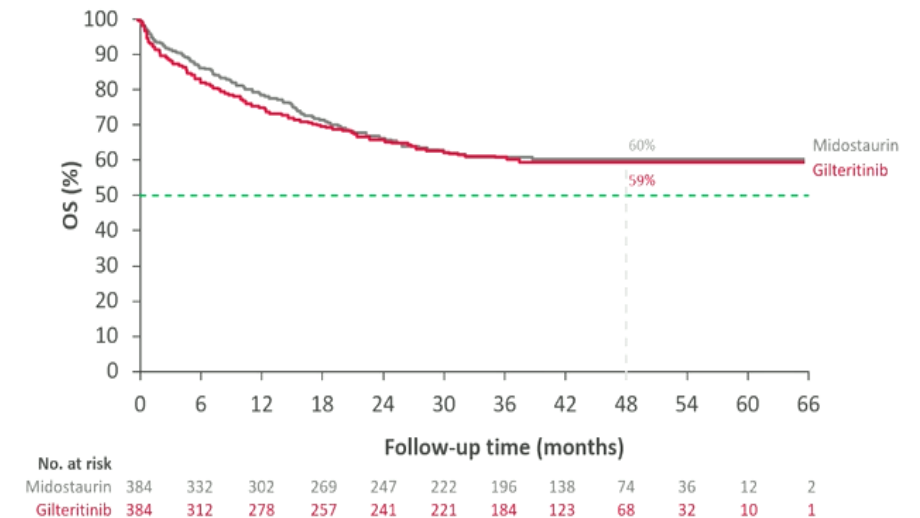
1:1

N=777 patients

3+7 Dauno 60
+ **Midostaurin** 50mgx2/j J8-J21

3+7 Dauno 60 (ou Ida12)
+ **Gilteritinib** 120mg/j J8-J21

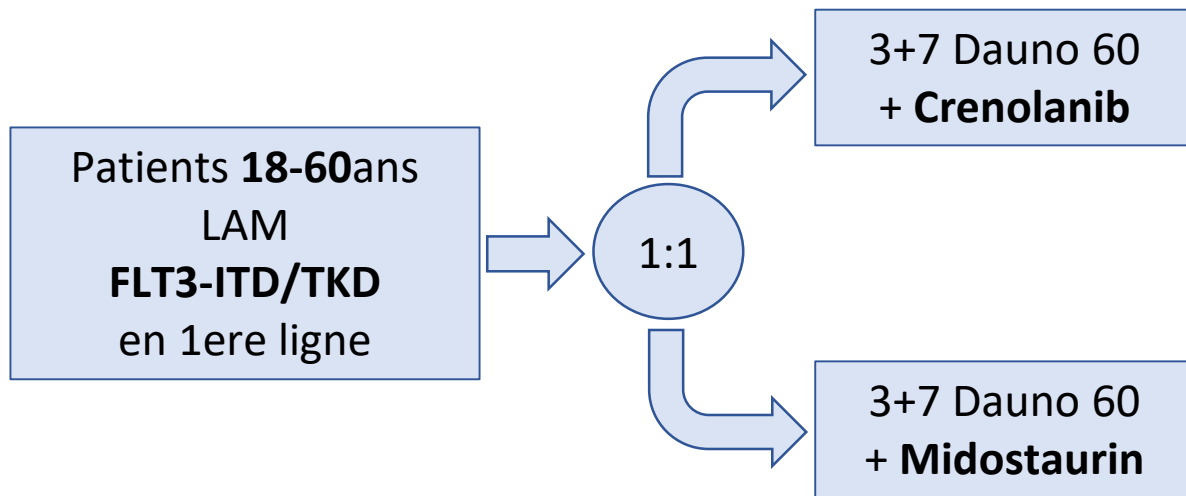
Critère de jugement principal : survie globale



Thérapie ciblée avec stratégie intensive – FLT3

Essai phase III ARO-021

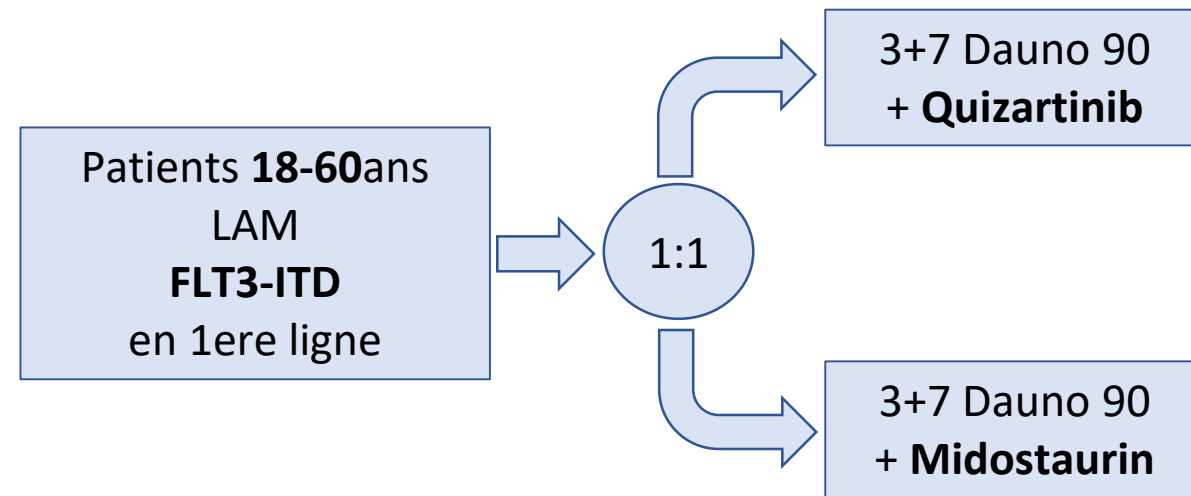
Multicentrique / Randomisé



Critère de jugement principal : EFS

Essai phase III BIG-2

Multicentrique / Randomisé

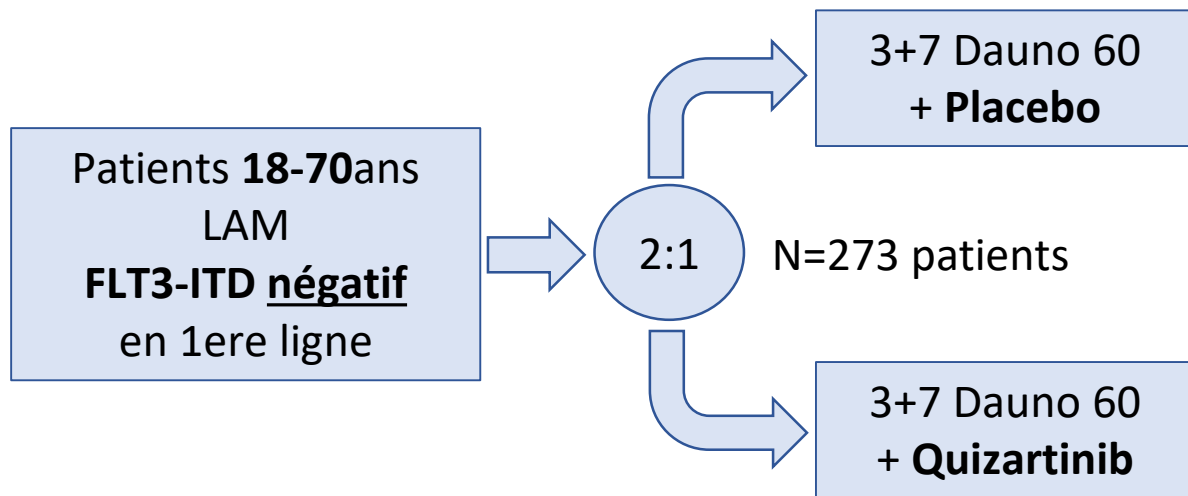


Critère de jugement principal : MRD

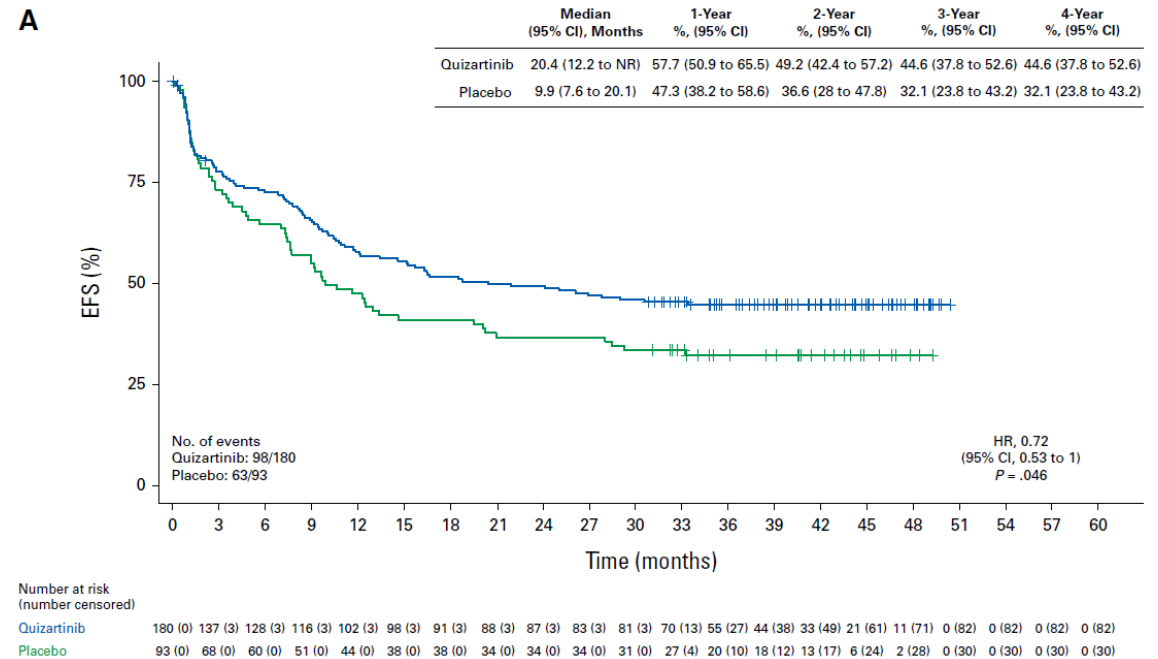
Thérapie ciblée avec stratégie intensive – FLT3

Essai phase II QUIWI

Multicentrique / Randomisé



A

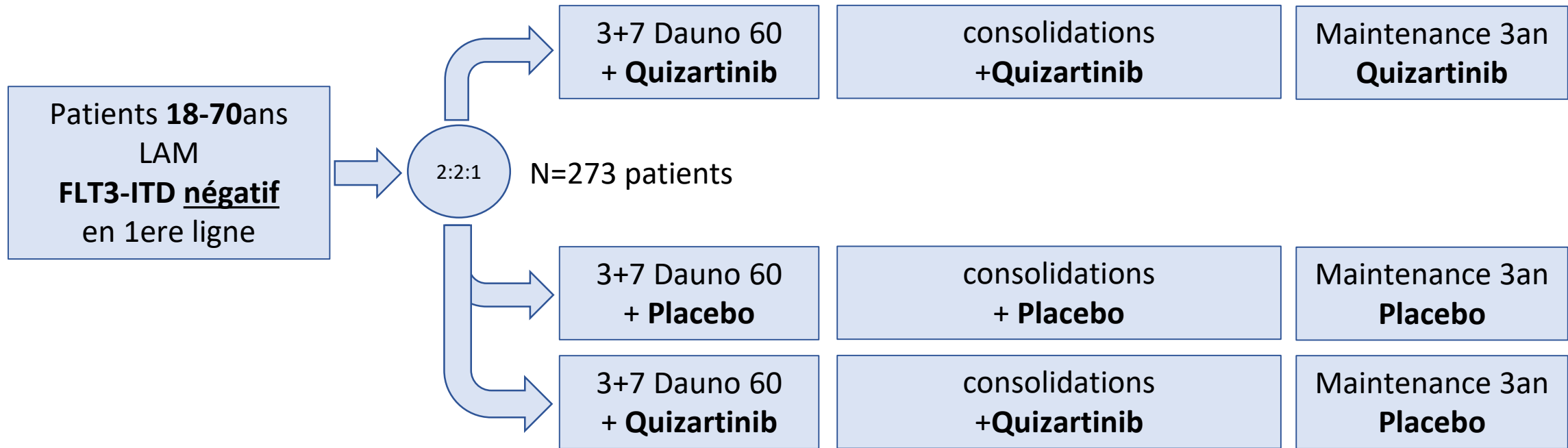


Critère de jugement principal : EFS

Thérapie ciblée avec stratégie intensive – FLT3

Essai phase III QuANTUM-Wild

Multicentrique / Randomisé / Contrôlé par placebo

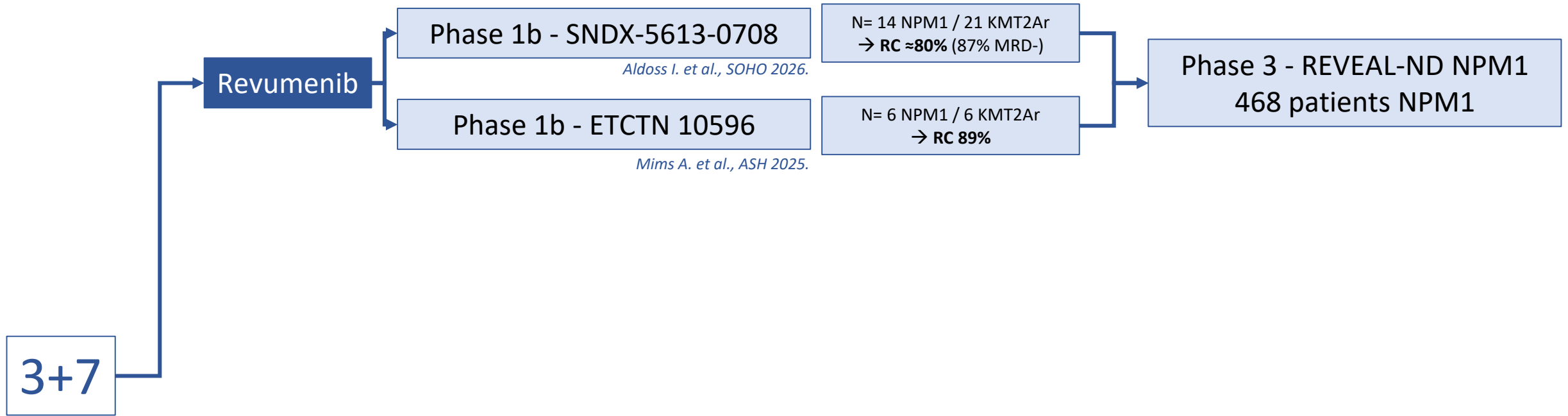


Critère de jugement principal : survie globale

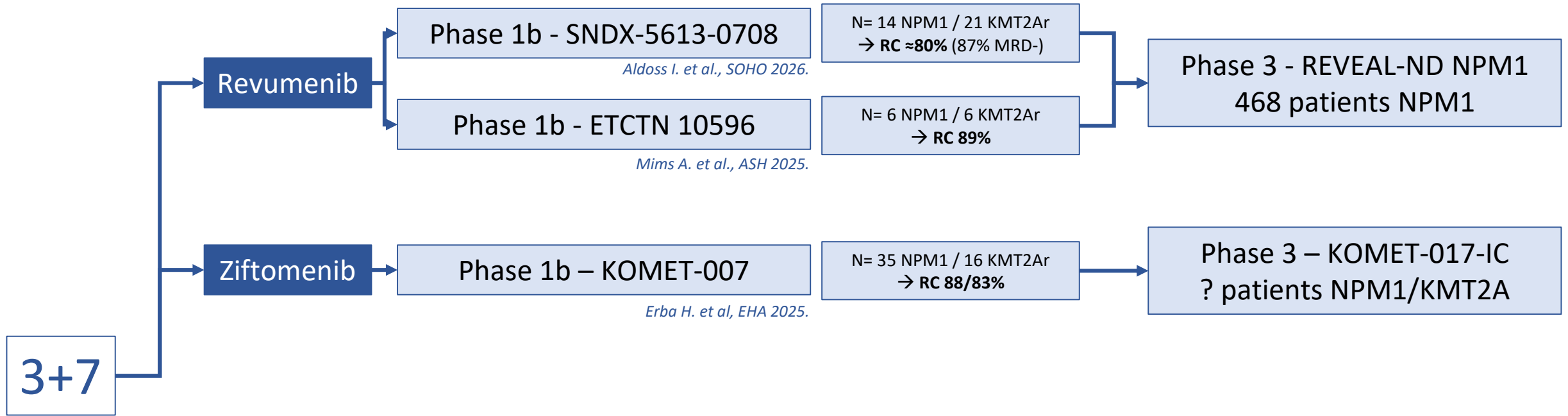
Thérapie ciblée avec stratégie intensive

- FLT3 : le modèle de réussite, à améliorer ?
 - **Inhibiteur de menin (NPM1/KMT2A) : la révolution potentielle**
-

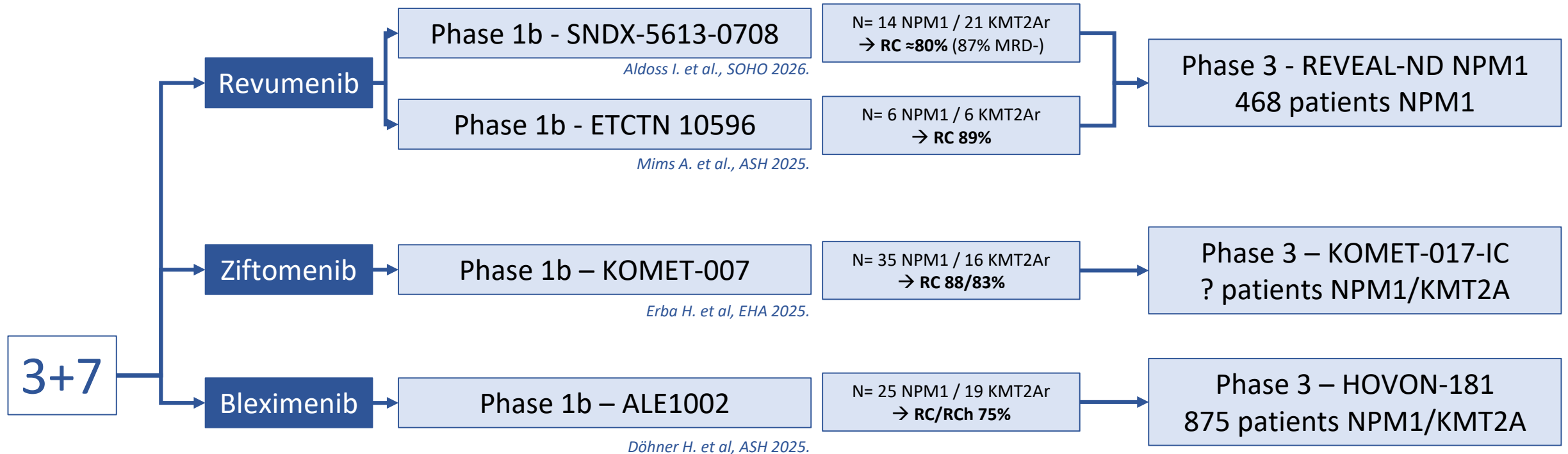
Thérapie ciblée avec stratégie intensive – NPM1/KMT2Ar



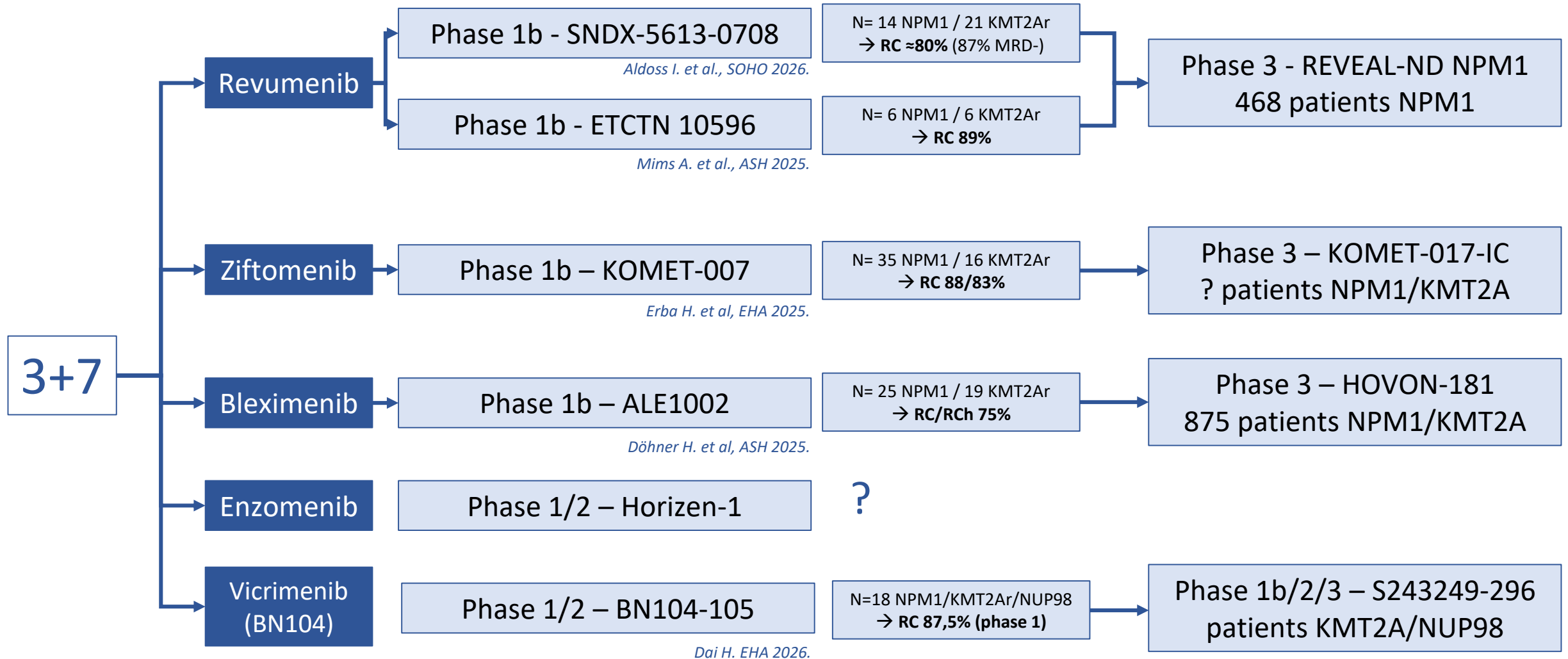
Thérapie ciblée avec stratégie intensive – NPM1/KMT2Ar



Thérapie ciblée avec stratégie intensive – NPM1/KMT2Ar



Thérapie ciblée avec stratégie intensive – NPM1/KMT2Ar



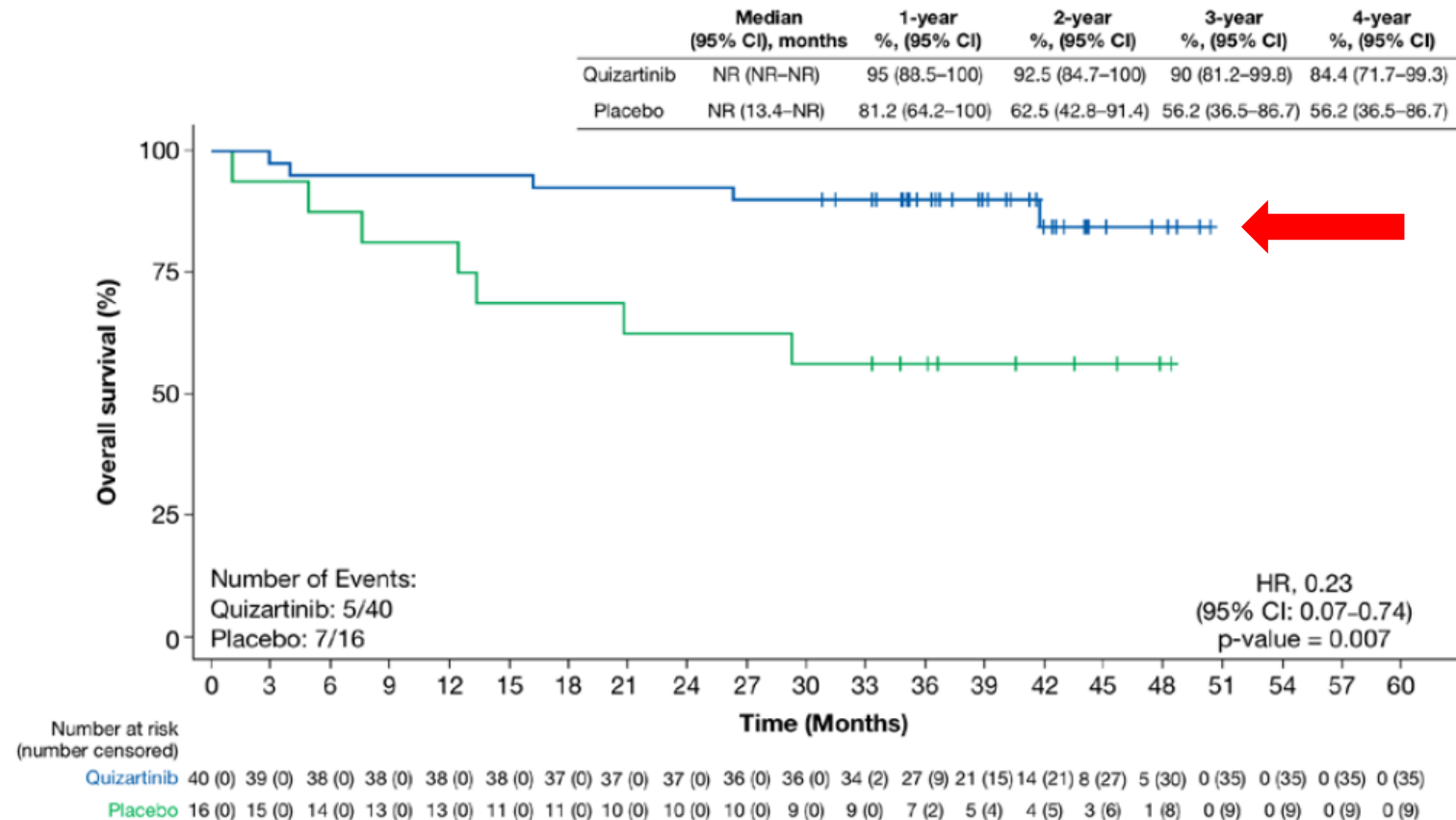
Thérapie ciblée avec stratégie intensive – NPM1/KMT2Ar

Essai phase II QUIWI

Multicentrique / Randomisé

Sous-groupe **NPM1** (N=40 vs 16)

FLT3i vs MENi ???



Thérapie ciblée avec stratégie intensive

- FLT3 : le modèle de réussite, à améliorer ?
 - Inhibiteur de menin (NPM1/KMT2A) : la révolution potentielle
 - **Inhibiteur IDH1/2**
-

Thérapie ciblée avec stratégie intensive – IDH1/2

Essai phase I Multicentrique / Ouvert

N= 60 patients IDH1 inclus
N= 93 patients IDH2 inclus

Patients ≥**18** ans
LAM
IDH1 ou IDH2
en 1ere ligne



3+7 Dauno 60 (ou Ida12)
+ **IVO** 500mg/j si IDH1
Ou **ENA** 100mg/j si IDH2

(2^e induction et) consolidations
+ **IVO** 500mg/j si IDH1
Ou **ENA** 100mg/j si IDH2

Maintenance
IVO si IDH1
Ou **ENA** si IDH2

NPM1 : 34% des IDH1
15% des IDH2

Critère de jugement principal : Sécurité / Tolérance

Thérapie ciblée avec stratégie intensive – IDH1/2

Essai phase I Multicentrique / Ouvert

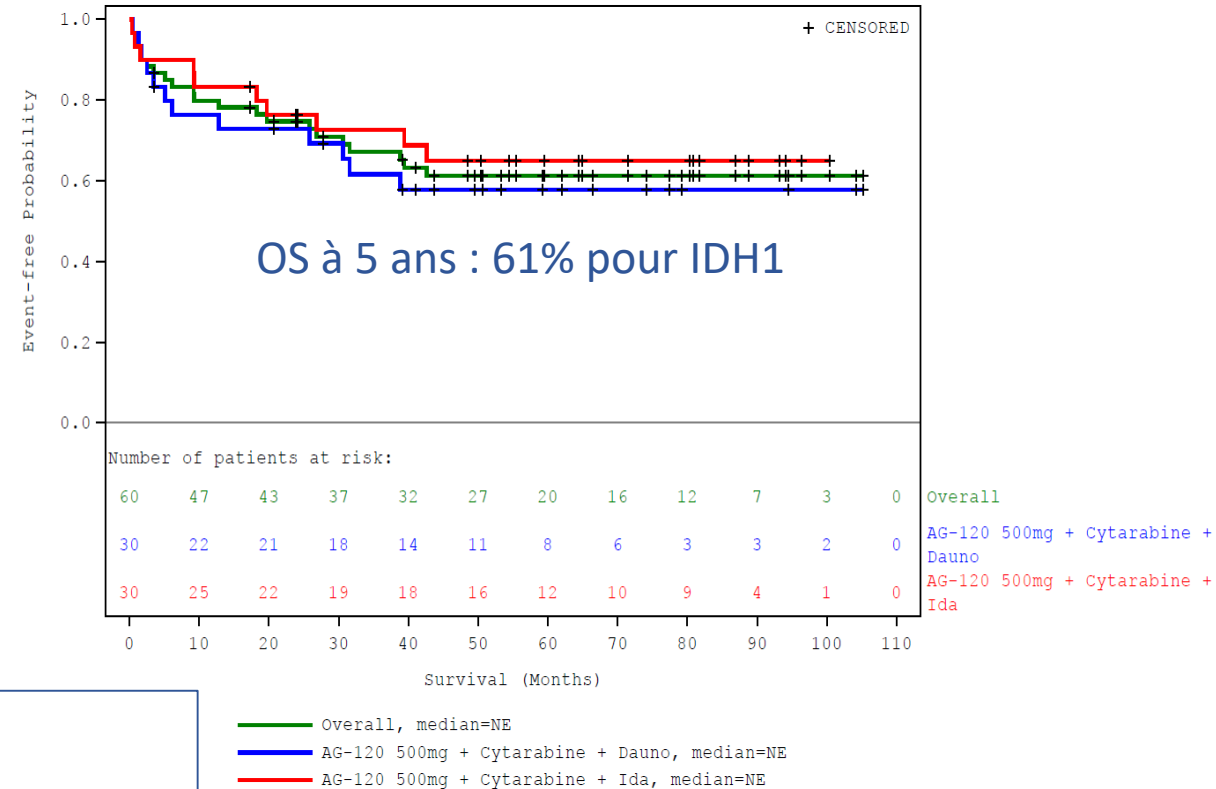
	IDH1 (N=60)	IDH2 (N=93)
Taux de RC	68%	55%
MRD IDH ddPCR indétectable	39%	23%
Allogreffe CSH	47%	46%

Bonne tolérance

Update cohorte IDH1 :

- Maintenance chez 32% des patients (N=19)
- Durée médiane de maintenance 19 mois

OS across IVO cohorts



Thérapie ciblée avec stratégie intensive – IDH1/2

Essai phase III HOVON-150

Multicentrique / Randomisé / Ouvert

Patients ≥18 ans
LAM/SMD
IDH1 ou IDH2
en 1ère ligne

1:1

N= 968 patients

3+7 Dauno 60
+ **Placebo**

2^e induction et consolidations
+ **Placebo**

Maintenance 2y
Placebo

3+7 Dauno 60 (ou Ida12)
+ **IVO** 500mg/j si IDH1
Ou **ENA** 100mg/j si IDH2

2^e induction et consolidations
+ **IVO** 500mg/j si IDH1
Ou **ENA** 100mg/j si IDH2

Maintenance 2y
IVO si IDH1
Ou **ENA** si IDH2

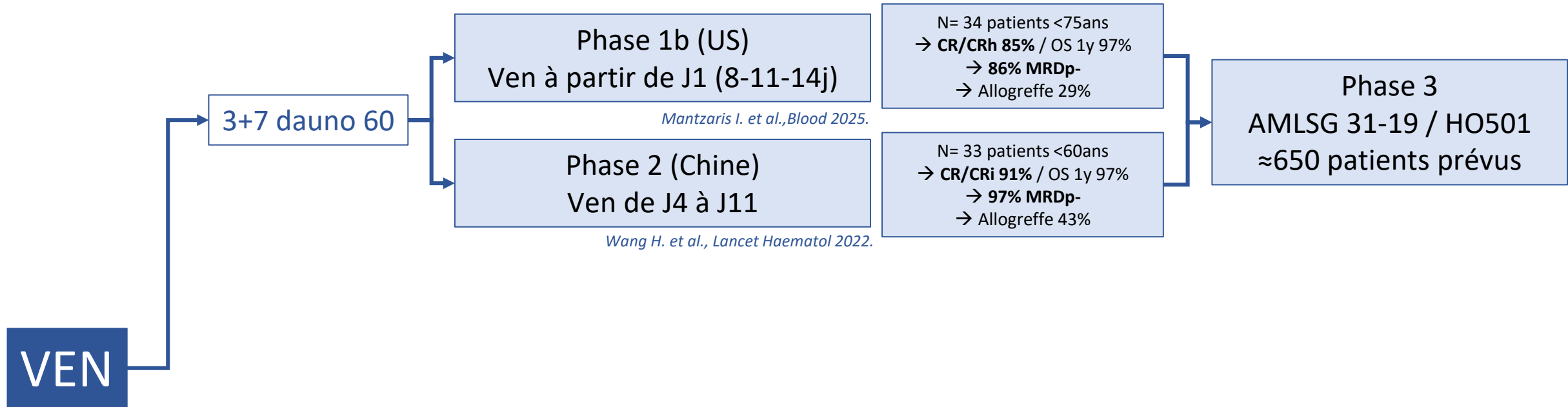
Critère de jugement principal : EFS
Critère de jugement secondaire clé : OS

ASH 2026 ?

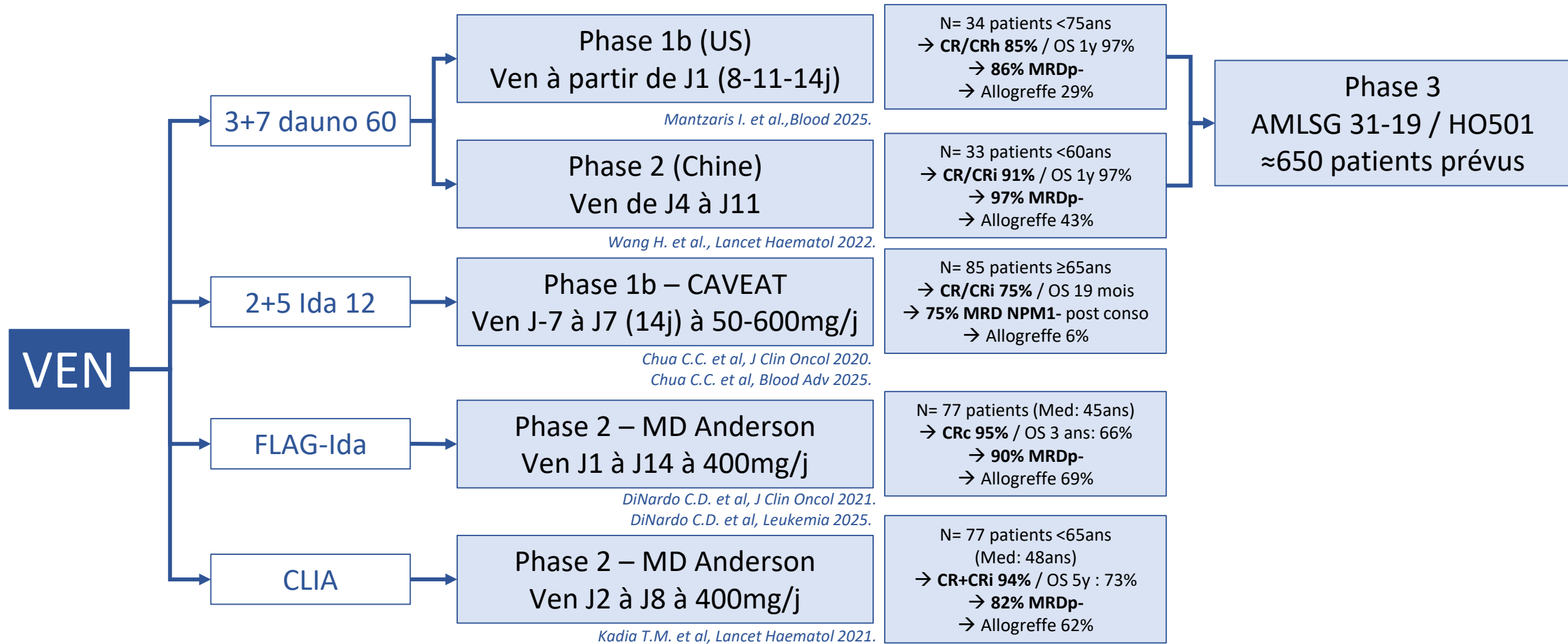
Thérapie ciblée avec stratégie intensive

- FLT3 : le modèle de réussite, à améliorer ?
 - Inhibiteur de menin (NPM1/KMT2A) : la révolution potentielle
 - Inhibiteur IDH1/2
 - **Inhibiteur de Bcl-2**
-

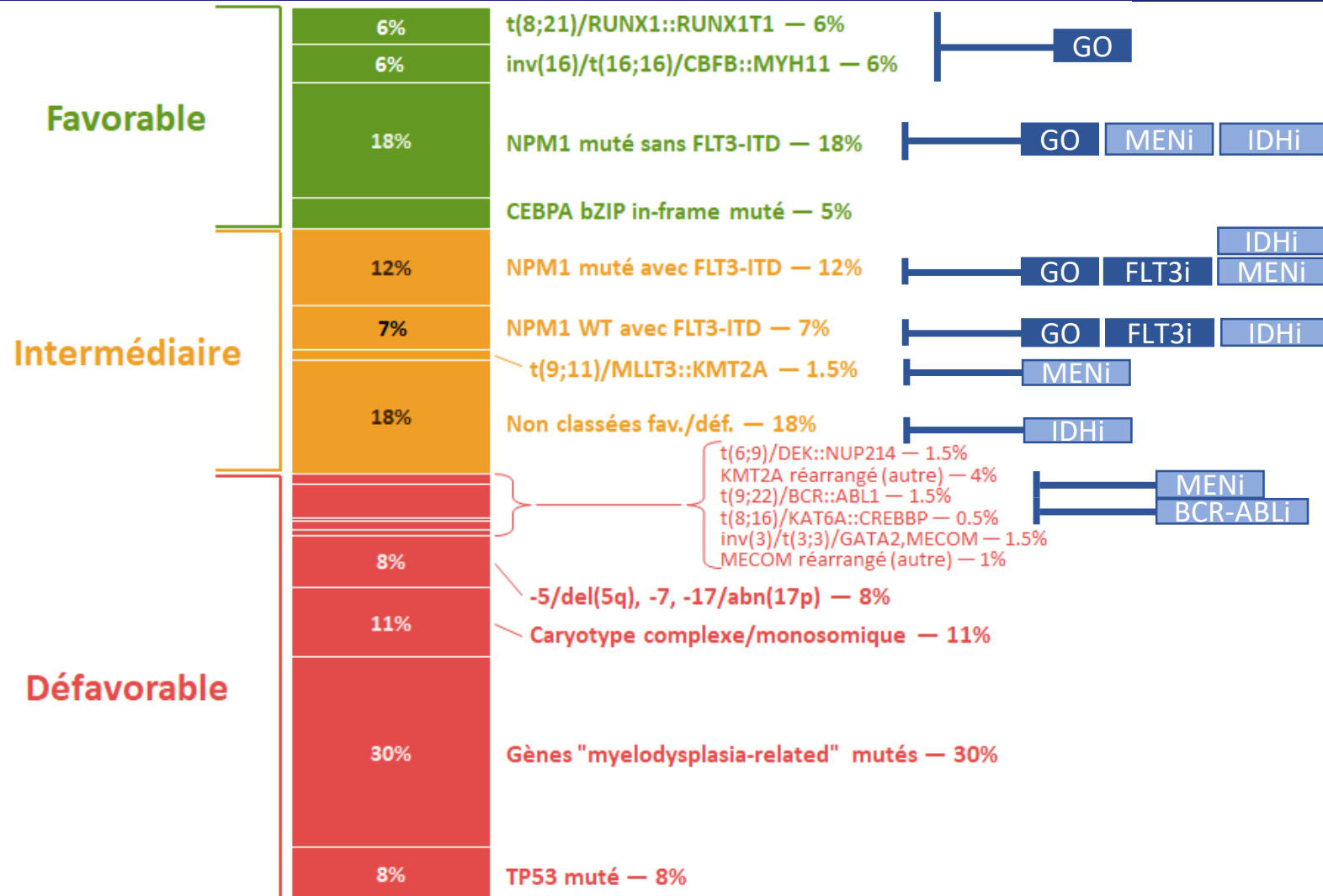
Thérapie ciblée avec stratégie intensive – Bcl2i



Thérapie ciblée avec stratégie intensive – Bcl2i



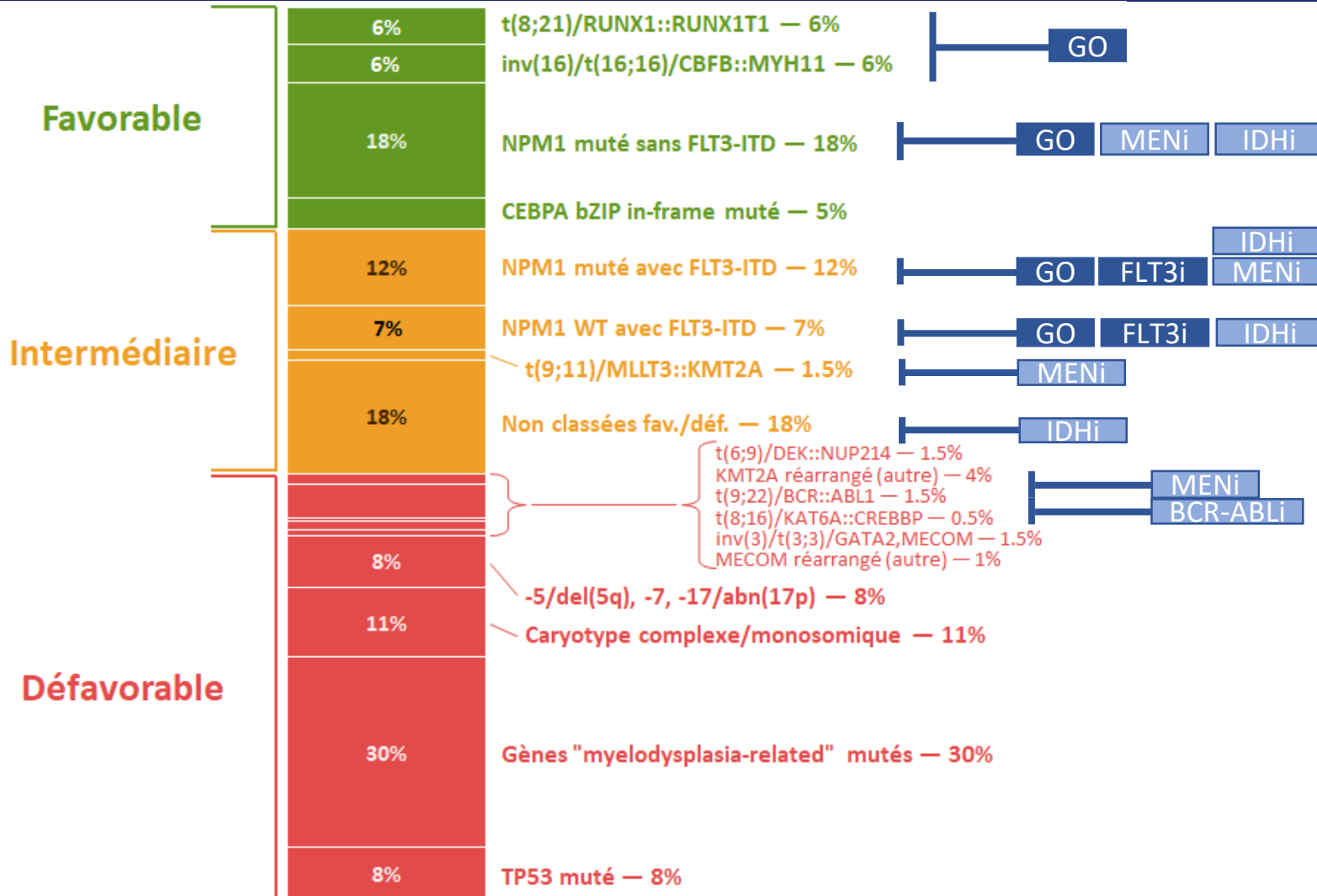
Des avancées...



La génétique définit le traitement +++

- FLT3 : 3+7+midostaurine (ITD/TKD) ou 3+7+quizartinib (ITD)
- IDH1/2 : 3+7+IDHi ???
- NPM1 / KMT2Ar : 3+7+MENi ???

Des avancées...des questions...

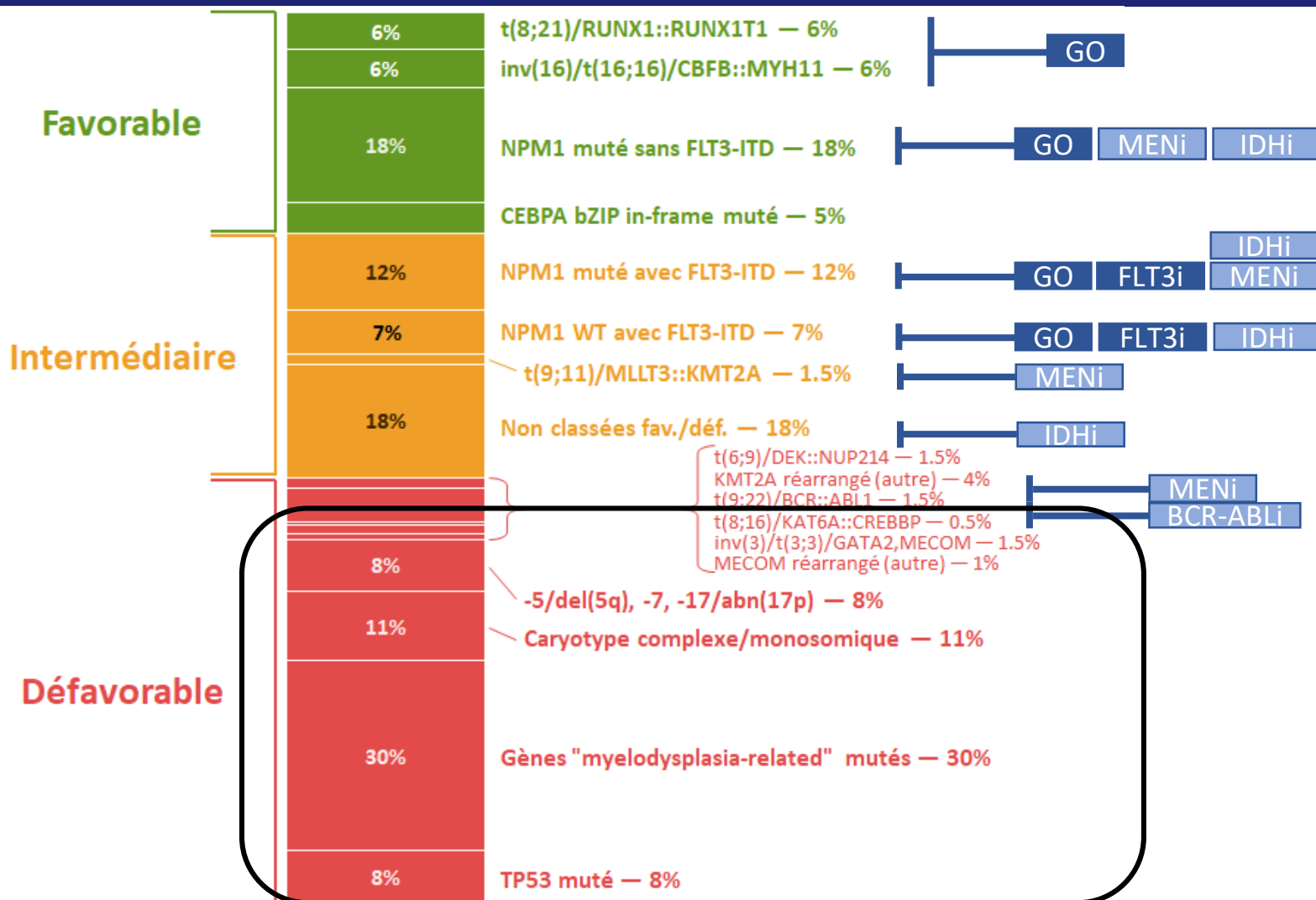


La génétique définit le traitement +++

- FLT3 : 3+7+midostaurine (ITD/TKD) ou 3+7+quizartinib (ITD)
- IDH1/2 : 3+7+IDHi ???
- NPM1 / KMT2Ar : 3+7+MENi ???

- Quel inhibiteur utiliser ?
- Faciliter/éviter l'allogreffe ?
- Maintenance ?
- Quel impact de la MRD ?
- Combinaisons de mutations (NPM1/IDH/FLT3)
 - Combinaison de thérapies ?
 - Privilégier une thérapie ?

Des avancées...des questions...des besoins non couverts...



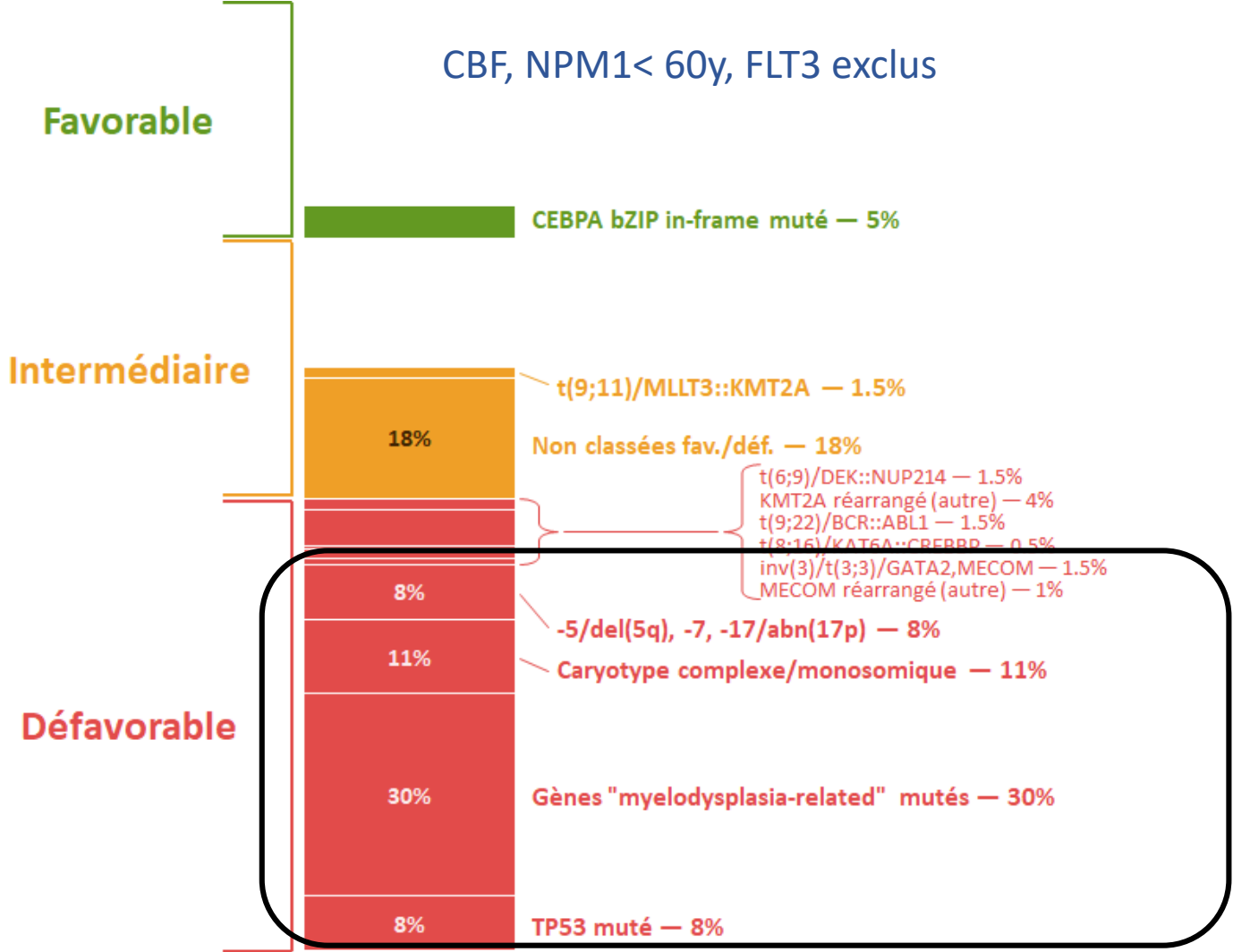
La génétique définit le traitement +++

- FLT3 : 3+7+midostaurine (ITD/TKD) ou 3+7+quizartinib (ITD)
- IDH1/2 : 3+7+IDHi ???
- NPM1 / KMT2Ar : 3+7+MENi ???

- Quel inhibiteur utiliser ?
- Faciliter/éviter l'allogreffe ?
- Maintenance ?
- Quel impact de la MRD ?
- Combinaisons de mutations (NPM1/IDH/FLT3)
 - Combinaison de thérapies ?
 - Privilégier une thérapie ?

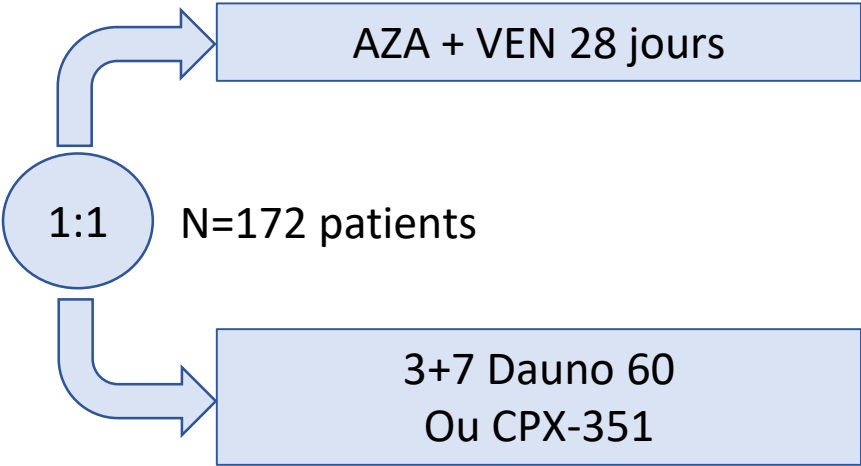
Pas de thérapie ciblée = 50-60% des cas (AML-MR / MECOM / TP53)

Les thérapies ciblées brouillent les frontières



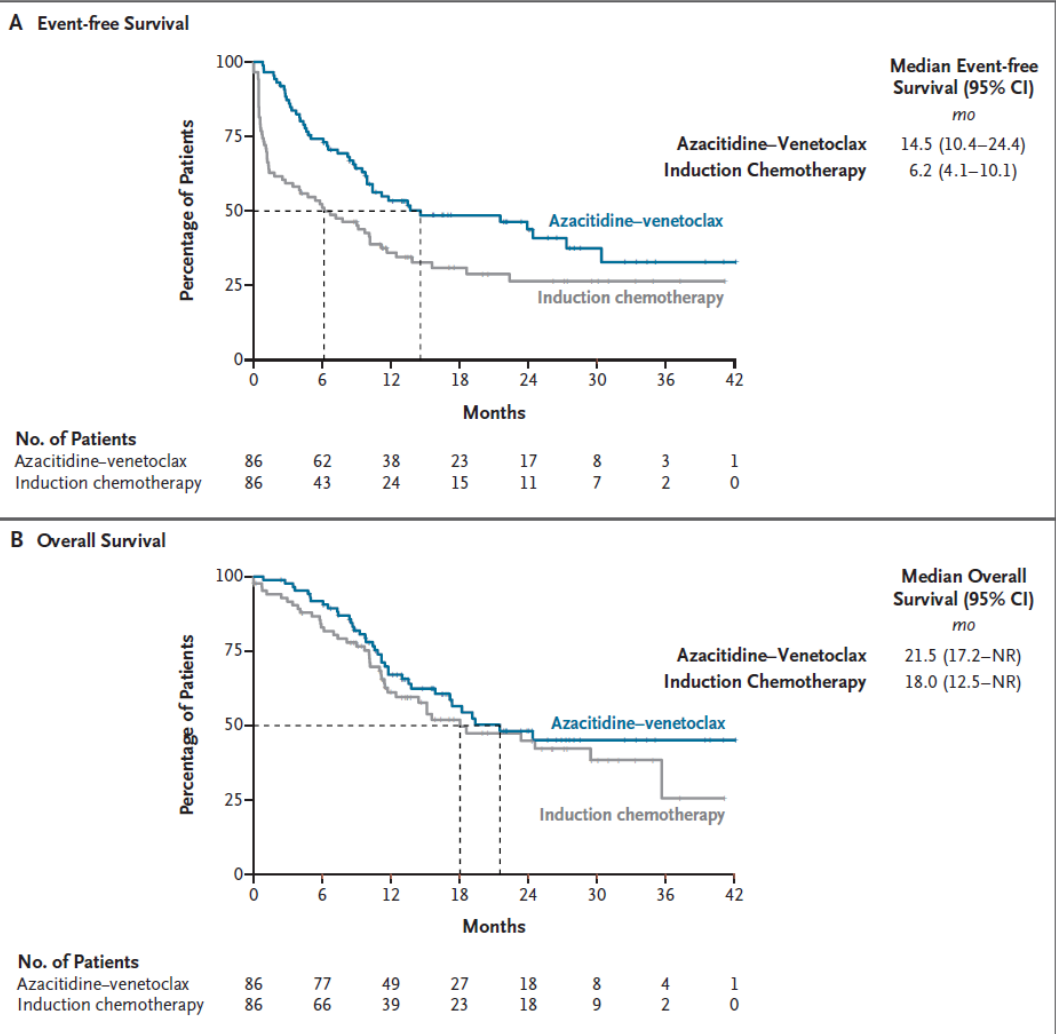
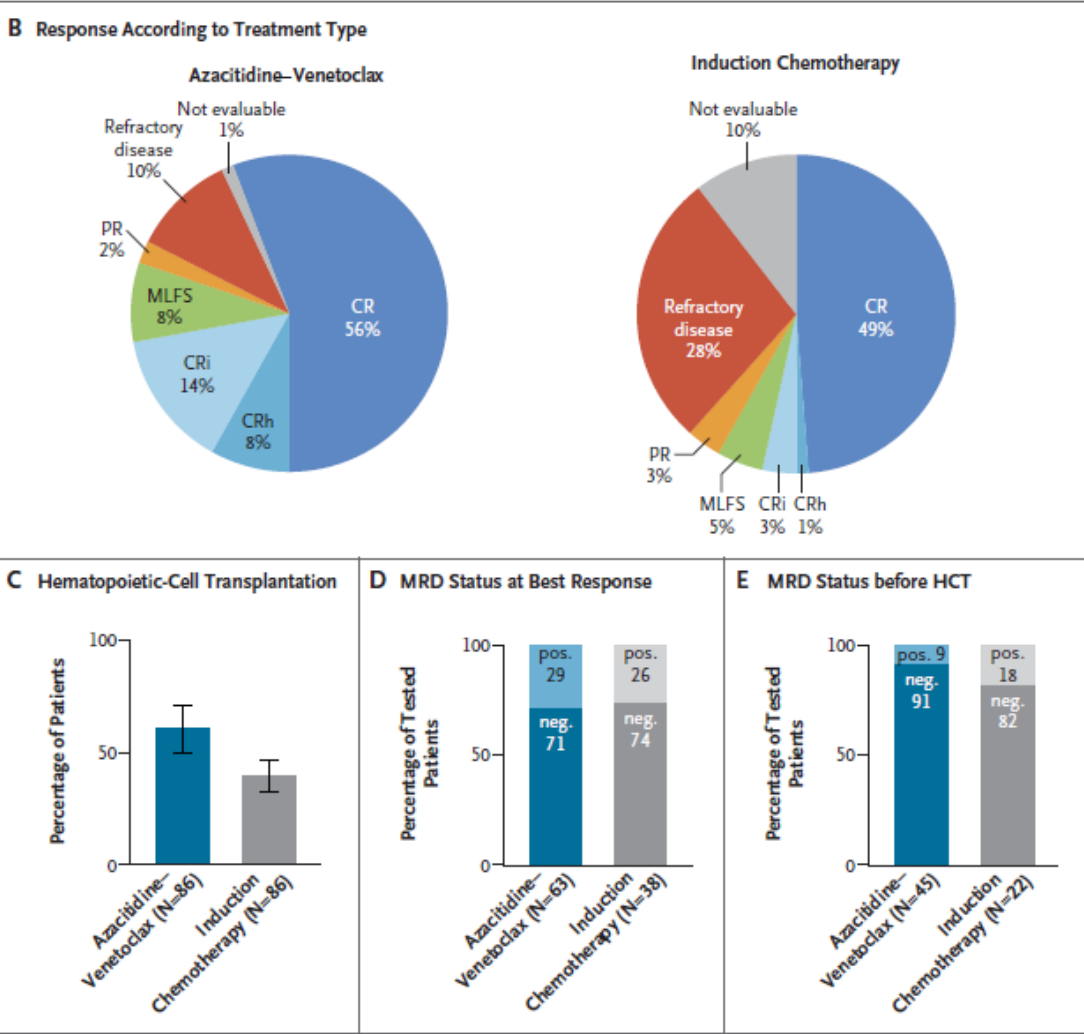
Essai phase II PARADIGM

Multicentrique / Randomisé / Ouvert



Critère de jugement principal : **EFS**

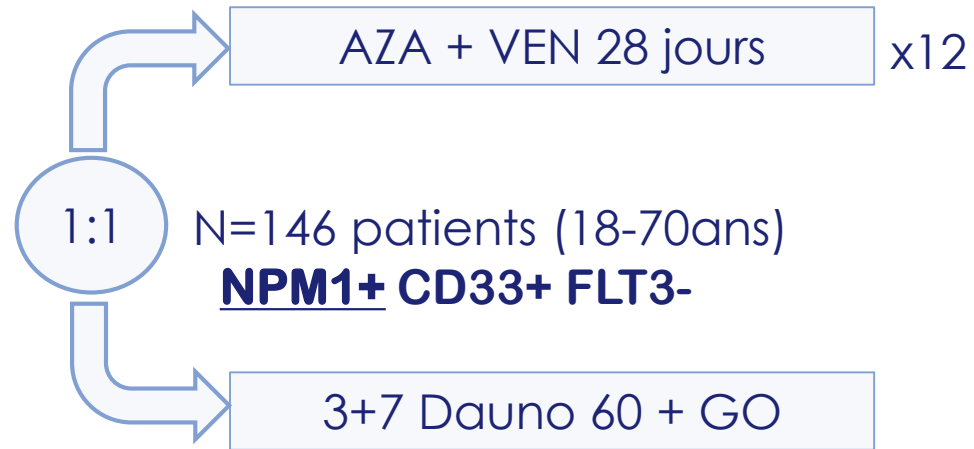
Les thérapies ciblées brouillent les frontières



Les thérapies ciblées brouillent les frontières

Essai phase II VINCENT

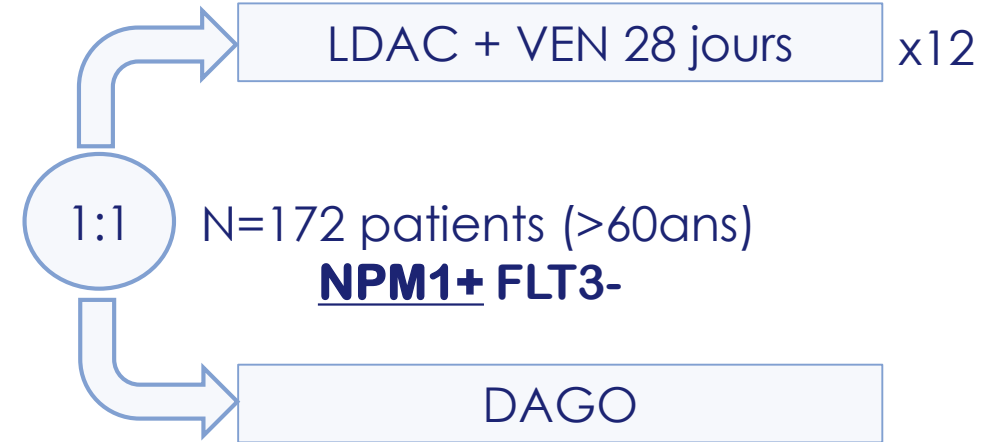
Multicentrique / Randomisé / Ouvert



Critère de jugement principal : **EFS**

Essai phase II VICTOR

Multicentrique / Randomisé / Ouvert



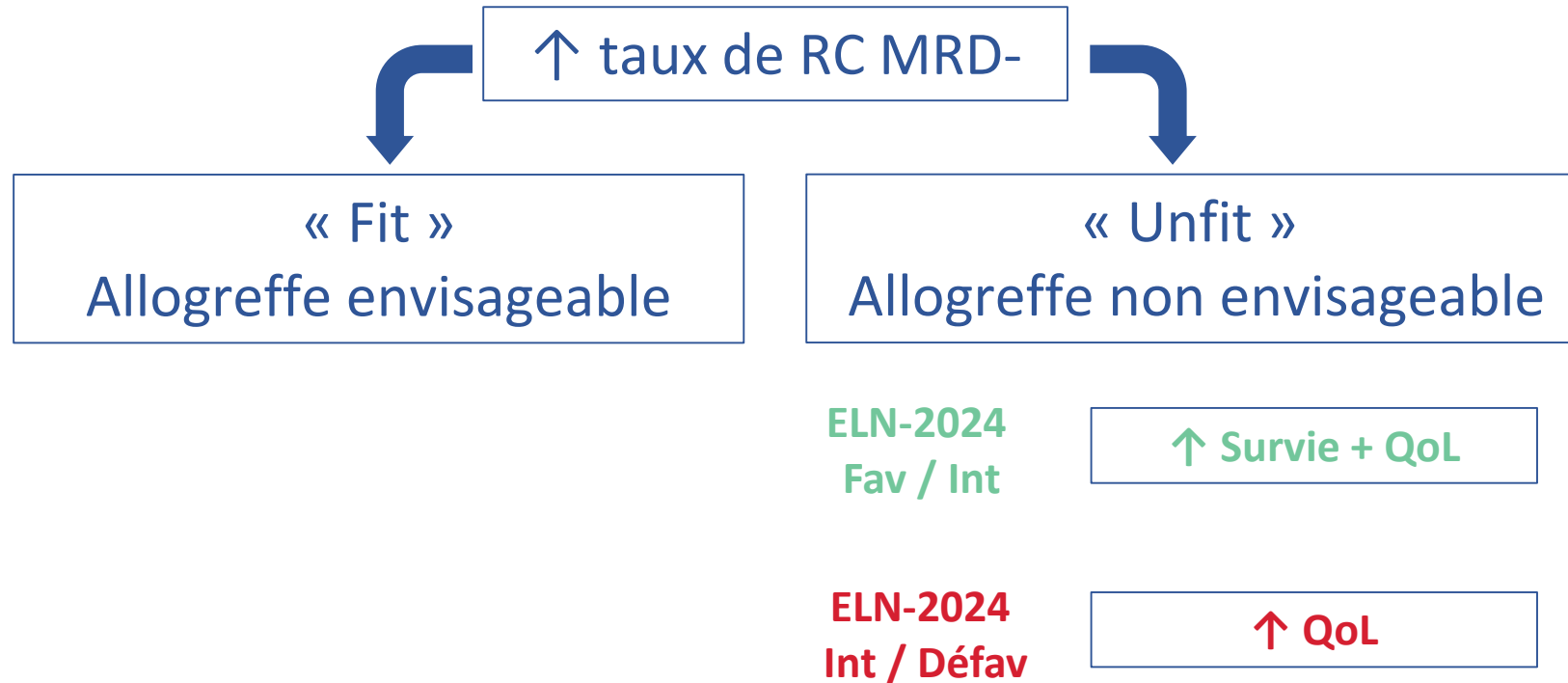
Critère de jugement principal : **EFSmol**

Les thérapies ciblées brouillent les frontières



L'objectif final (allogreffe ?)
influence le choix du traitement initial
(y compris chez les « fit » +++)

Objectifs des traitements en 2026

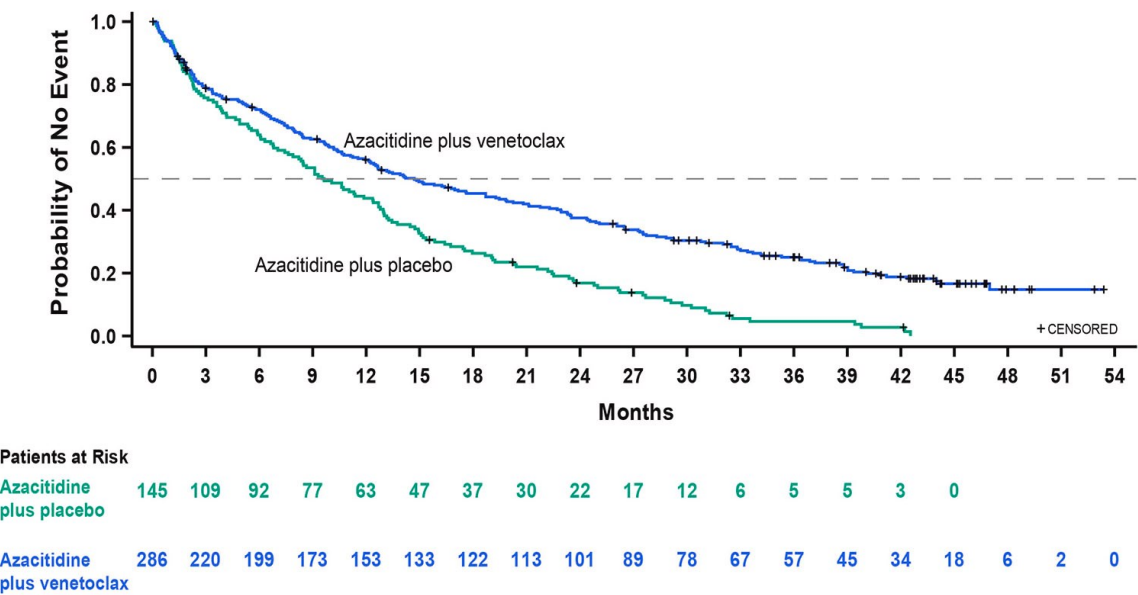


Les fondamentaux de la stratégie non intensive

Essai phase III VIALE-A

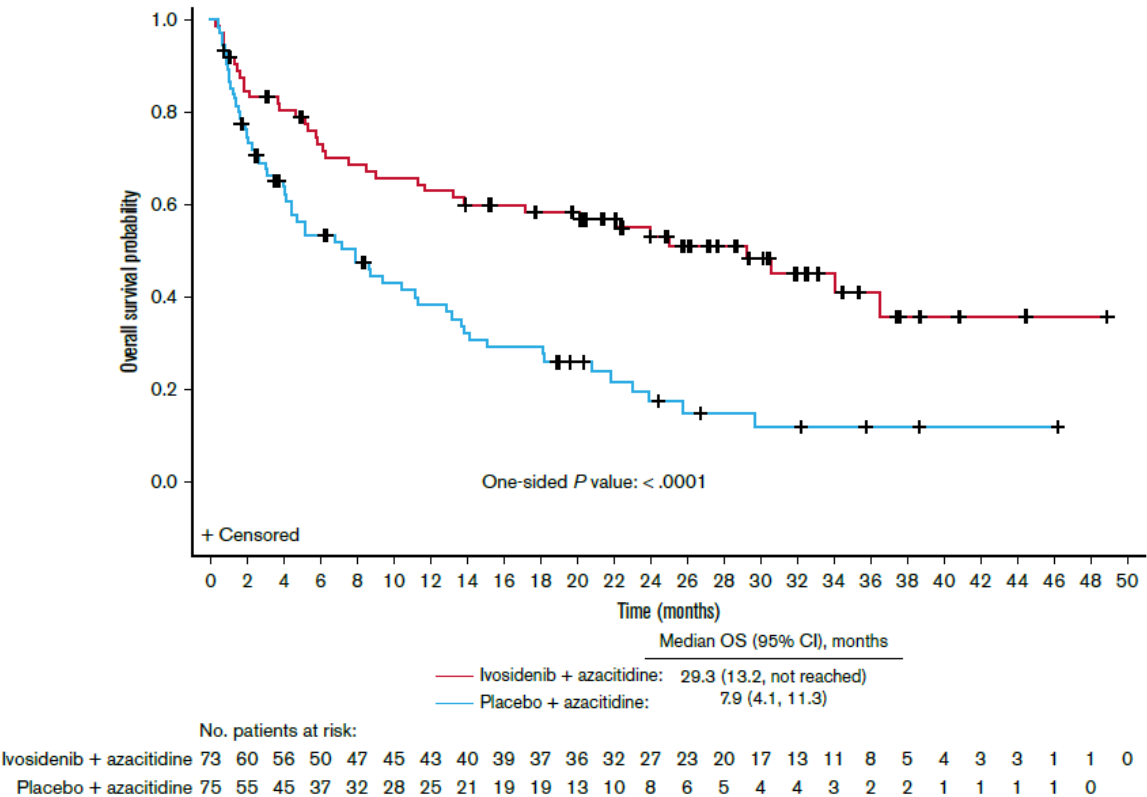
Multicentrique / Randomisé / Double-aveugle

Figure 1. Overall Survival



Essai phase III AGILE

Multicentrique / Randomisé / Double-aveugle



DiNardo CD et al., N Engl J Med 2020.
Pratz K.H. et al., Am J Hematol 2022
Montesinos P. et al., N Engl J Med 2022.
Montesinos P. et al., Blood Adv 2025

Étude IVOOBS de l'intergroupe français

Critères d'inclusion :

- Tous les patients traités en France avec IVOSIDENIB dans le cadre du programme d'accès précoce
- Entre 2017 et 2024
- **31 centres participants ALFA/FILO**
- **49 patients LAM ND** (16 traités par IVO monothérapie et 33 traités par IVO+AZA)
- 127 patients LAM R/R



IVOOBS 1L – Caractéristiques des patients

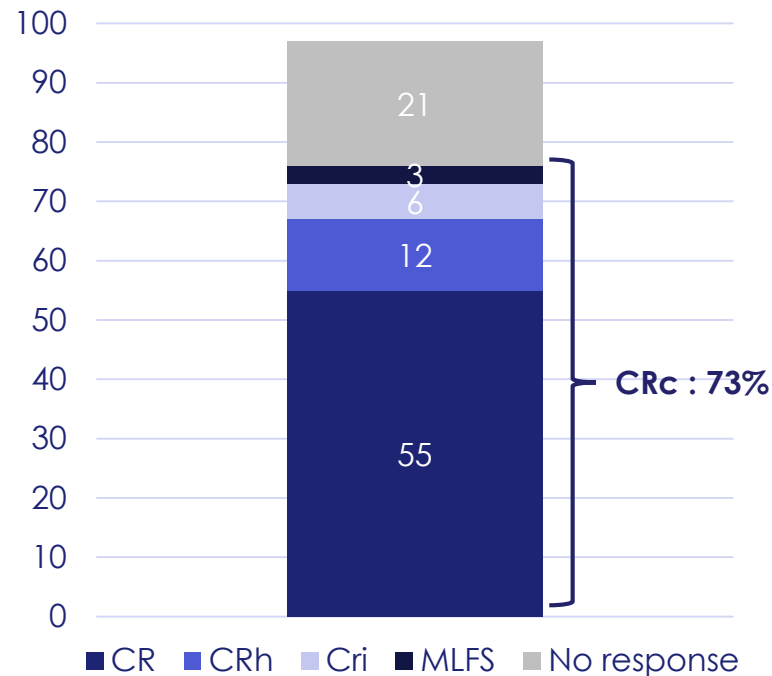
	IVO+AZA (n=33)
Âge median (IQR)	78 (75-80)
Hommes (%)	60
PS ≥ 2 (%)	22%
PS 0-1 (%)	78%
LAM secondaires (%)	27
ELN-2022 (int/def) (%)	83/17
ELN-2024 (fav/def/non disponible) (%)	67/6/27
Dose initiale d'IVO (250mg/j/500mg/j) (%)*	18/82

- La **durée médiane** d'IVO était de **13,1 mois** (IQR : 8,4-18,4).
- 26 % (n=5) des **arrêts d'IVO sont survenus en moins de 4 mois** (3 progressions, 2 décès).
- Le **nombre médian de cycles d'AZA était de 6** (plage : 1 ; 28).

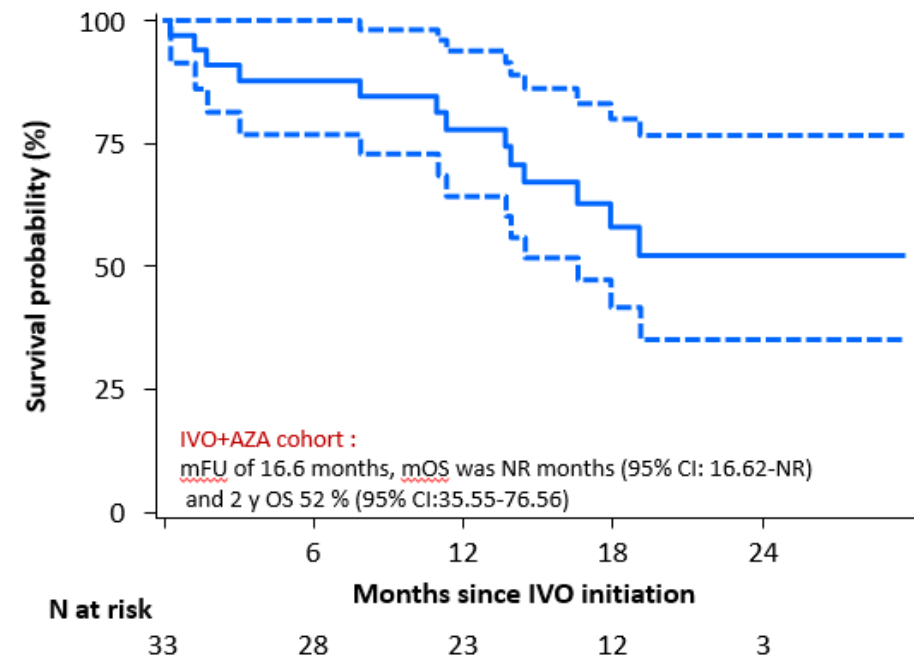
Table 1. Caractéristiques patients

IVOOBS 1L - Résultats d'efficacité avec IVO+AZA

- La **CRc** était de **78 %** (56 % / 15 % / 7 %, RC, CRh, CRi, respectivement) pour les patients (**n=27**) recevant **IVO à 500 mg/j**
- La **CRc** était de **50 %** (50 % / 0 % / 0 %, RC, CRh, CRi, respectivement) pour les patients (**n=6**) recevant **IVO à 250 mg/j**
- La **médiane OS n'a pas été atteinte** après un **suivi médian de 16,6 mois**
- La **survie globale à 2 ans** était de **52 %**



Graph 1. Réponses poolées selon les critères ELN2024 (n=33 patients)



Graph 2. Survie Globale

IVOOBS 1L - Sécurité et mortalité précoce

	IVO+AZA (n=33)
QTp (tout grade)	2 (7%)
Grade 3-4 AE (infection)	5 (15%)

Table 2. Résultats de sécurité

	IVO+AZA (n=33)
Jour 60	3/33 (9%) incluant 1 patient traité avec IVO à 250 mg/j

Table 3. Mortalité précoce

→ **IVOOBS-2: en cours**

Inclusions poursuites pour la période de traitement du 19/01/2024 au 30/06/2025 pour les patients atteints de LAM IDH1 traités en 1L par IVO+AZA

Les fondamentaux de la stratégie non intensive

AZACITIDINE + VENETOCLAX

- ✓ Standard de traitement chez IDH1-
- ✓ Base pour ajout d'une 3^e drogue

RC+RCi 66%

MRD- 41%

Des questions non résolues...

- Dose/durée d'exposition au Venetoclax ?
- Intervalle des cures ?
- Toxicité acceptable pour tous les patients ?
- Arrêt de traitement envisageable ?



Optimisation
du schéma d'administration ?

Bénéfice très variable selon fitness/génétique

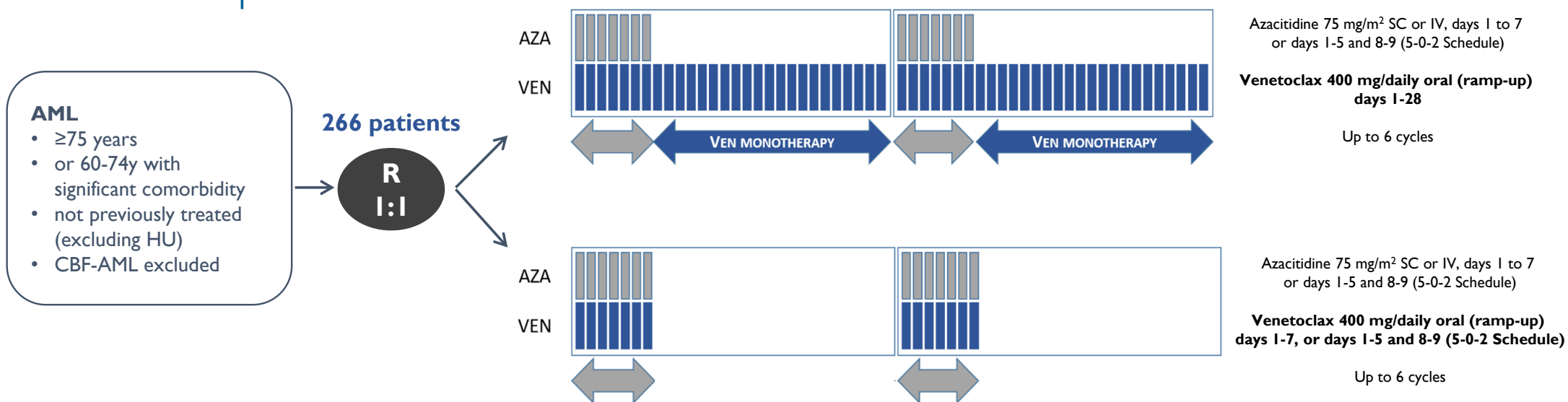
Optimisation du schéma d'administration

Essai phase III SEVENAZA

Multicentrique / Randomisé / Ouvert



Older/unfit adults ($\geq 60y$) non eligible for standard intensive chemotherapy



- **Primary endpoint:** Overall response rate (ORR= CR/CRi) up to 6 cycles (non-inferiority with a 10% margin)
- **Secondary endpoints:** day 60 mortality, time to first and best response, response duration, EFS, OS, safety in CR/CRi patients
- **Exploratory objectives:** flow and molecular MRD, AML subgroup analysis, BAX mutation incidence, geriatric and QoL evaluation

Des fondamentaux bouleversés par les HMA oraux

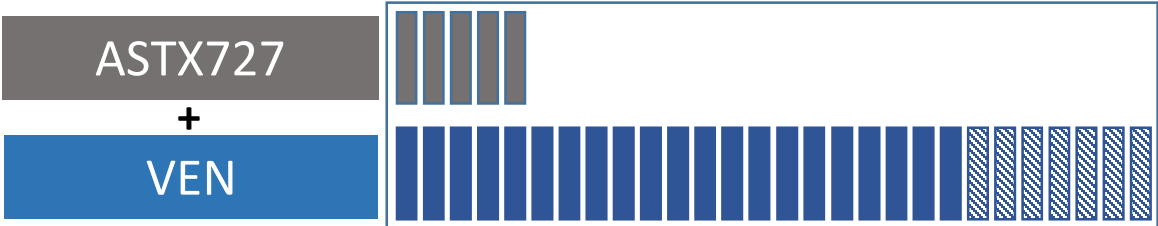
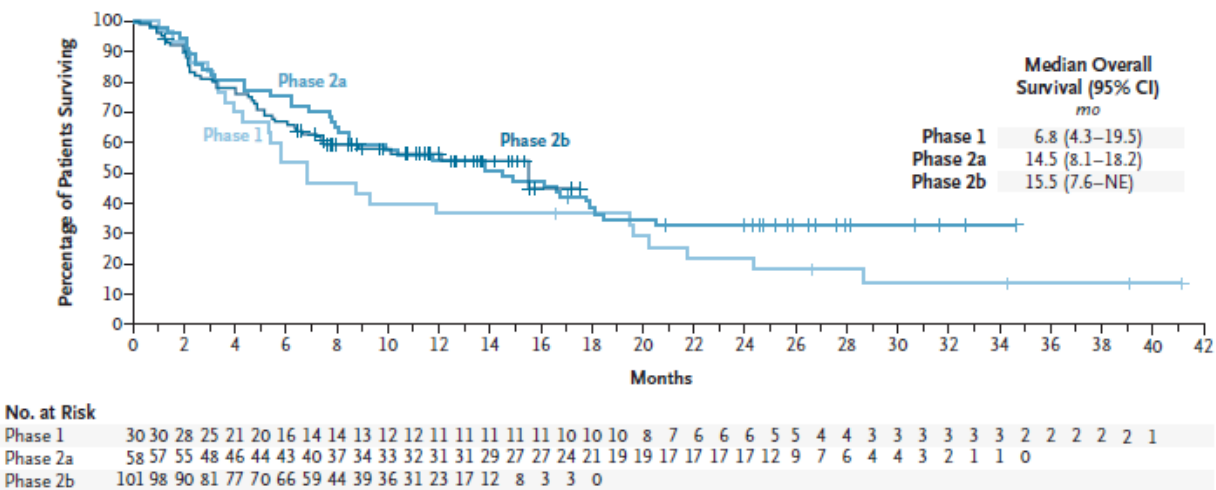


Table 2. Summary of Responses (All-Treated Population).*

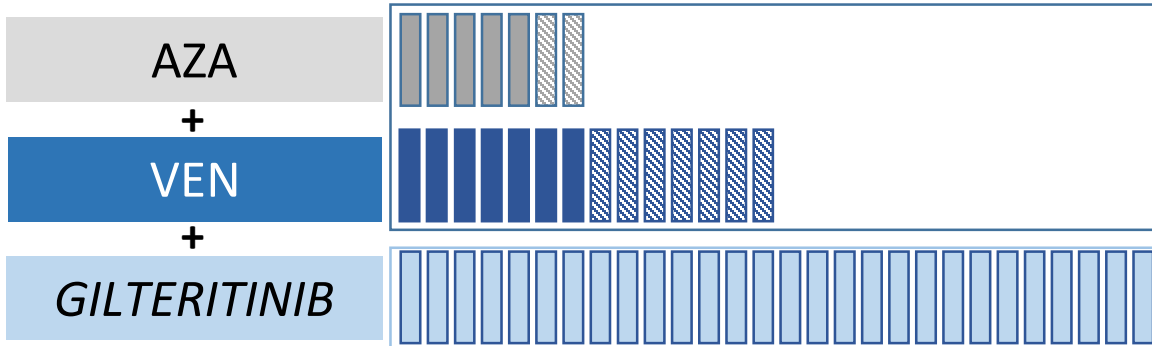
Variable	Phase 1 (N=30)	Phase 2a (N=58)	Phase 2b (N=101)
Complete response — % (95% CI)	40 (23–59)	38 (26–52)	47 (36–57)
Complete response with incomplete hematologic recovery — % (95% CI)	23 (10–42)	28 (17–41)	17 (10–26)
Complete response with partial hematologic recovery — % (95% CI)	17 (6–35)	21 (11–33)	5 (2–11)
Complete response or complete response with incomplete hematologic recovery — % (95% CI)	63 (44–80)	66 (52–78)	63 (53–73)
Complete response or complete response with partial hematologic recovery — % (95% CI)	57 (37–74)	59 (45–71)	51 (41–62)
Complete response, complete response with incomplete hematologic recovery, or complete response with partial hematologic recovery — % (95% CI)	63 (44–80)	66 (52–78)	63 (53–73)
Complete response that was sustained at 12 mo — % (95% CI)	75 (41–91)	71 (47–86)	75 (57–87)
Median time to complete response (range) — mo	1.9 (0.9–9.6)	2.4 (0.8–12.2)	2.4 (0.7–15.3)

Phase I/II
ND AML (N=101 in Phase IIb)



Median OS: 15.5 months (IC95: 7.6-NR)
Median DOR: NR (>12 months in 75%)

Thérapie ciblée non intensive – FLT3



Phase 1 – MD Anderson
RP2D Gilt 80mg/j

*Short N.J. et al., J Clin Oncol 2024.
Short N.J. et al., Blood Adv 2026.*

Phase 1/2 – VICEROY
AZA + Ven 200/400 + Gilt 80

Altman J. et al., ASH 2025.

Phase 2 – MyeloMATCH
MM10A-EA02

N= 30 patients 1^e ligne
→ RC/RCi 96%
→ 93% MRDp-
→ Median OS 29,7 mois

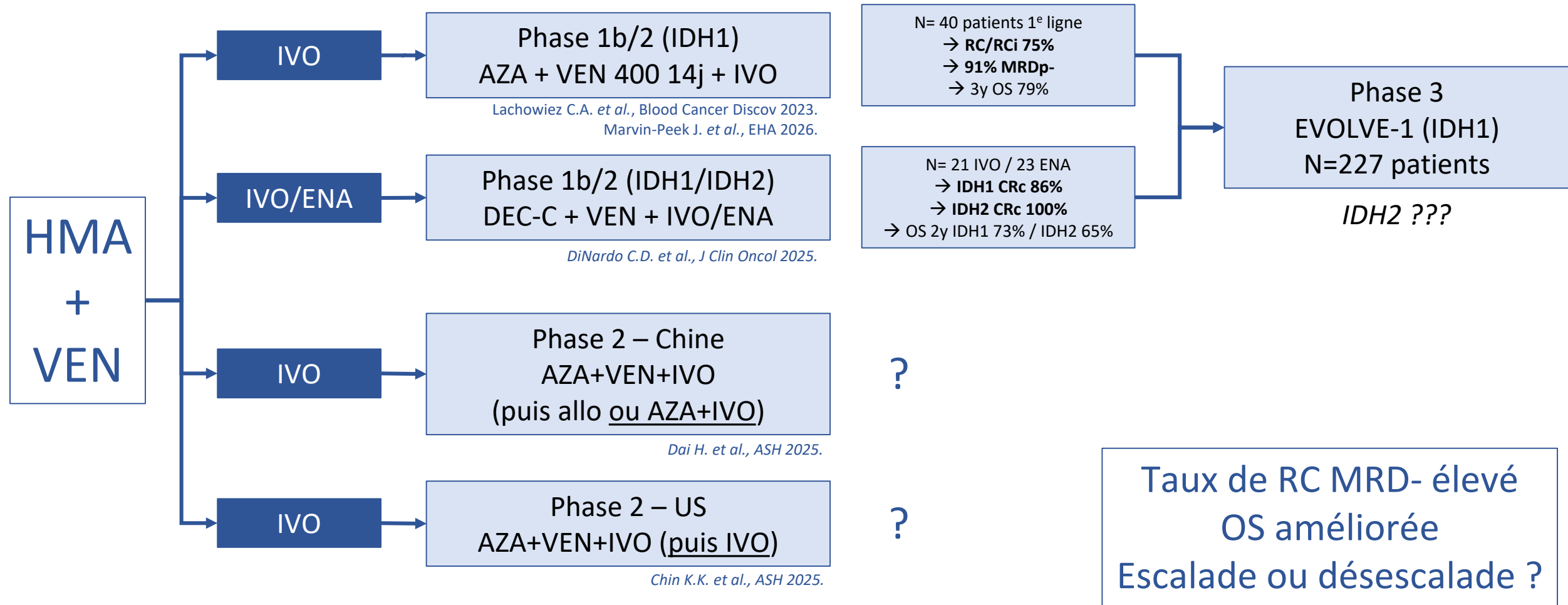
N= 44 patients 1^e ligne
→ RC/RCi 90%
→ 70% MRDp-
→ OS 1y 64-77%

?

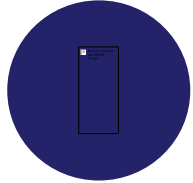
Phase 3
???

Taux de RC MRD- élevé
OS impressionnante
Toxicité (hématologique) prolongée

Thérapie ciblée non intensive – IDH1/2



EVOLVE-1: IVO + AZA ± VEN en 1L chez les patients LAM IDH1m ou SMD/LAM



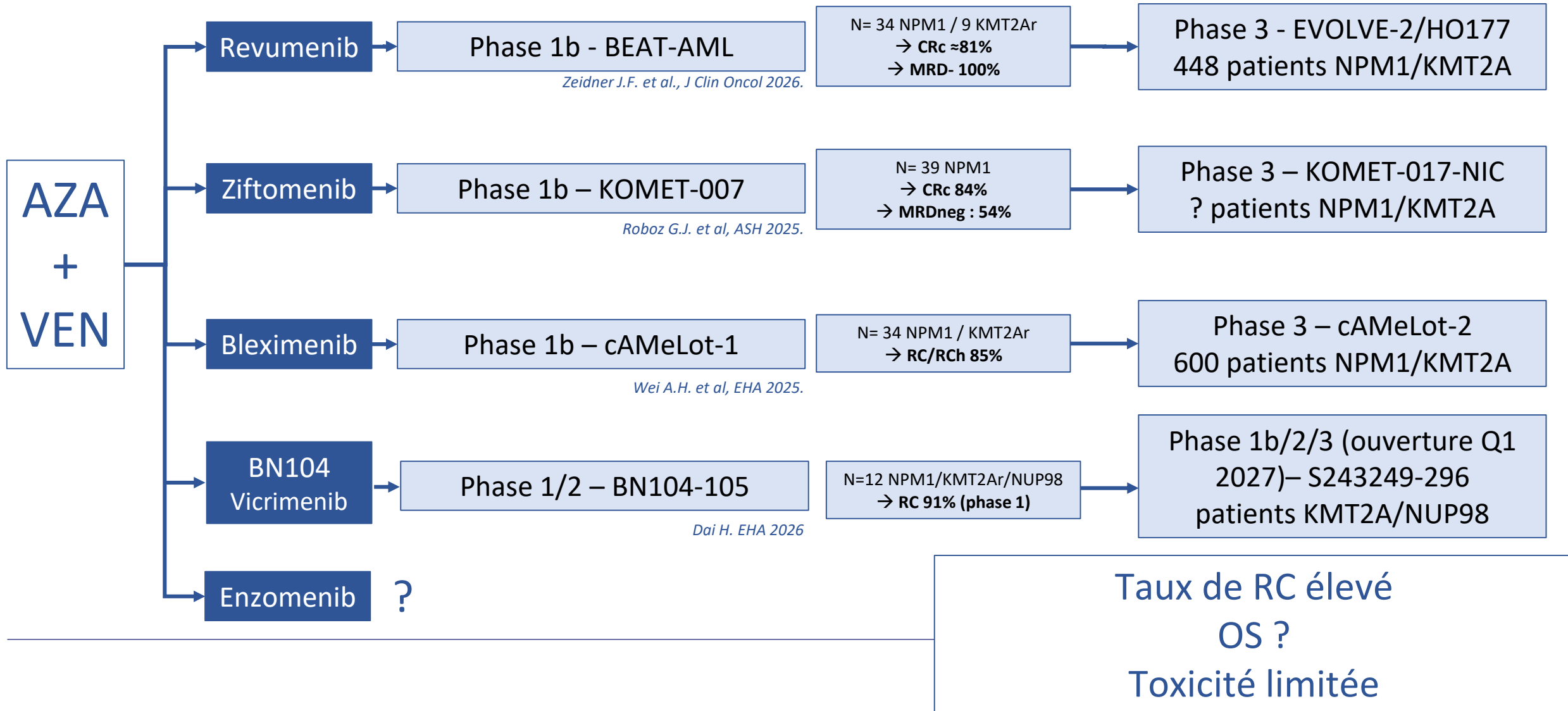
Phase 3, Essai prospectif, multicentrique, randomisé, contrôlé par placebo pour les patients atteints de LAM ND IDH1m inéligibles à la chimiothérapie intensive



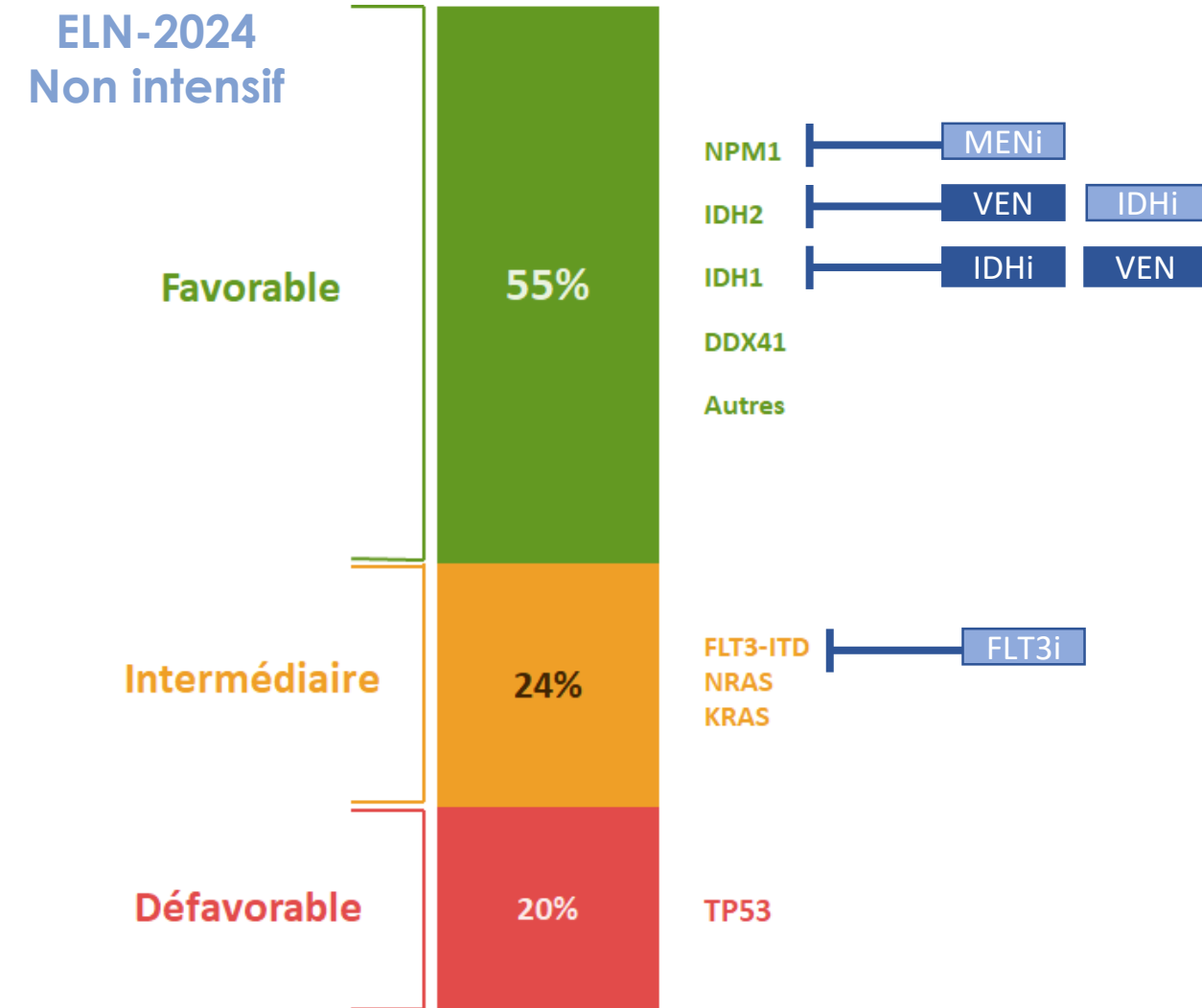
EVOLVE-1: 14 centres



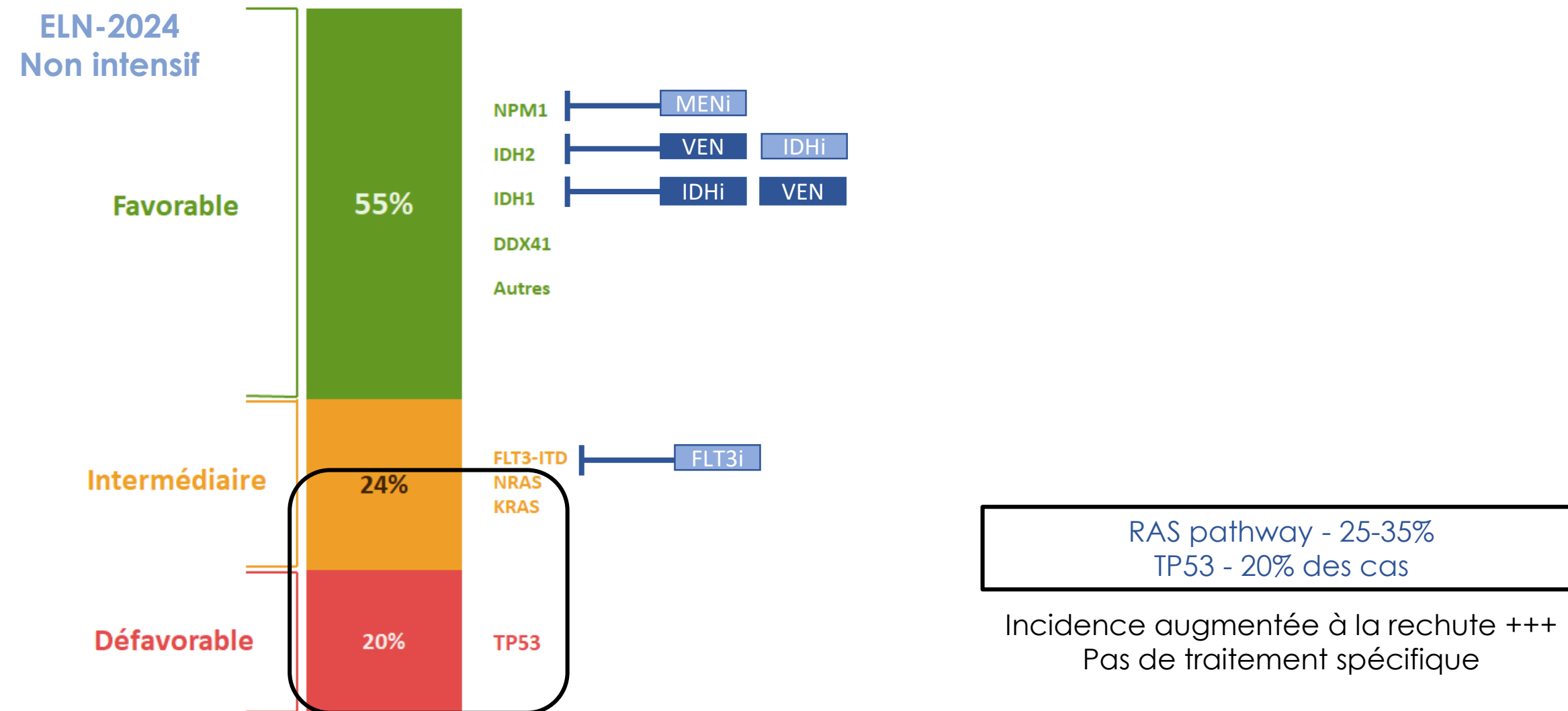
Thérapie ciblée non intensive – NPM1 / KMT2Ar



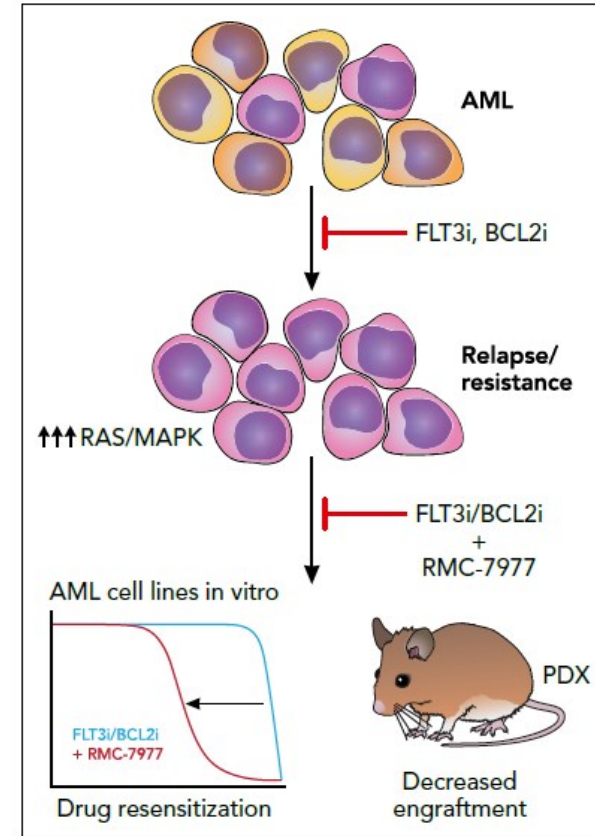
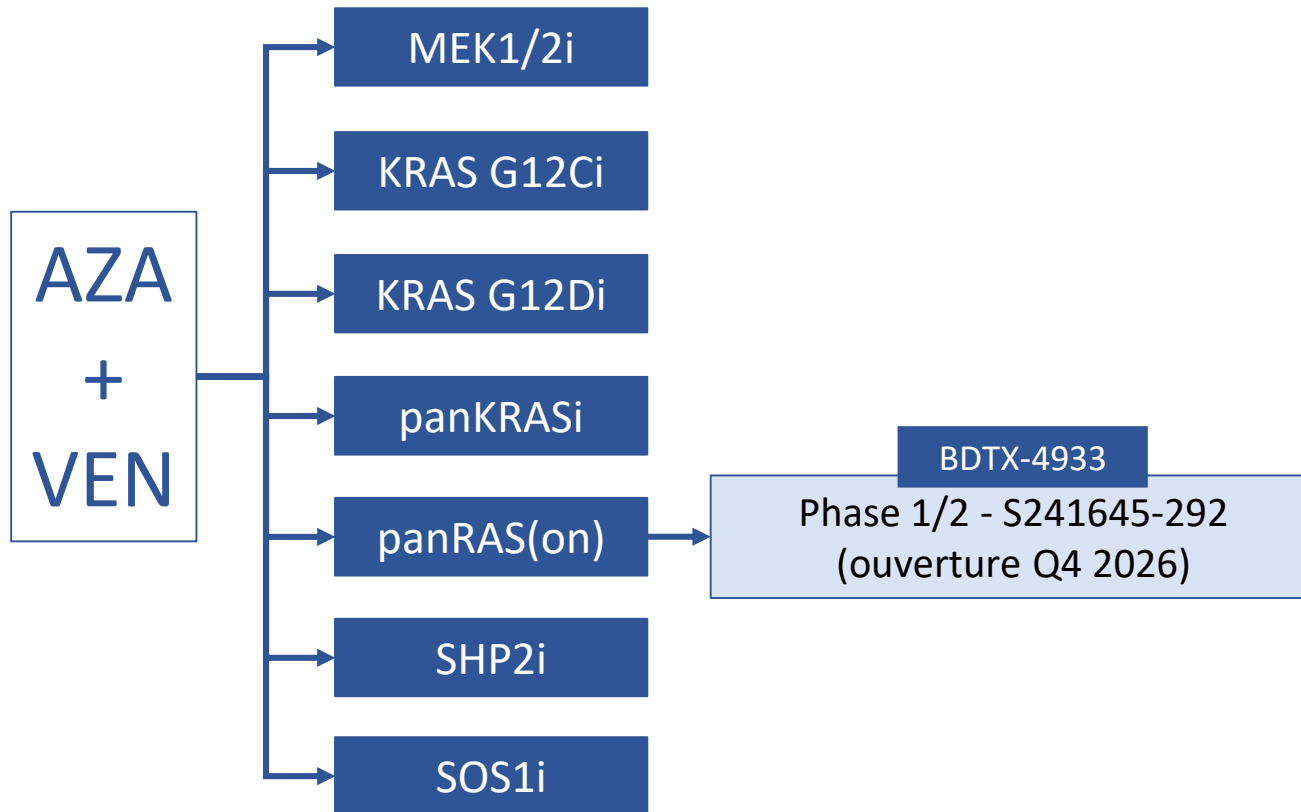
Des avancées...



Des avancées... et des besoins non couverts...



Thérapie ciblée non intensive – Ciblage voie RAS



Données précliniques uniquement

Thérapie ciblée non intensive – Ciblage TP53



Conclusions

- Les thérapies ciblées bouleversent les prises en charge
 - Décision thérapeutique = biologie moléculaire + « fitness » + choix du patient
→ Personnalisation des traitements
 - Vers une classification thérapeutique des LAM selon les thérapies ciblées
→ Au lieu de « intensive » vs « non intensive »
→ On tend vers « FLT3-mutée »
vs « IDH-mutée »
vs « NPM1/menin dépendante »
vs « TP53-mutée »
vs sans cible identifiable...
-

Merci

Discussions

Thérapies ciblées dans les LAM : Enjeux et perspectives en première intention

Modération: Dr Célestine Simand & Dr Stéphane De Botton

- **Critères d'éligibilité et avancées thérapeutiques**
Dr Christophe Willekens
- **Retour d'expérience et étude de cas cliniques**
Pr Tony Marchand