

Référentiel régional v-12.2023

**Référentiel Régional ARS PACA**  
**LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES**

**Groupe expert régional**  
P a c a - C o r s e  
**ONCO-HÉMATOLOGIE**



## TABLE DES MATIERES

I. MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES AIGUES .....	3
STRUCTURES HABILITEES .....	3
PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES AIGUES AVEC CRITERES D'URGENCE .....	4
Définition des services de réanimation appartenant à la filière « hématologie PACA » .....	4
Critères de demande d'avis des urgences à une réanimation appartenant à la filière « hématologie PACA » .....	4
Critères de demande d'avis d'une réanimation n'appartenant pas à la filière « hématologie PACA » à une réanimation appartenant à la filière « hématologie PACA » .....	5
II. LES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES .....	7
DIAGNOSTIC DES LAM .....	7
SUIVI DE LA MALADIE RESIDUELLE (MRD) .....	7
BIOLOGIE DE LA RECHUTE .....	8
TRAITEMENT DES LAM .....	8
Traitement des LAM3 .....	9
Traitement des LAM (sauf LAM3) .....	9
ANNEXES .....	13

## I. MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES AIGUES

La prise en charge en urgence au diagnostic est une priorité.

### STRUCTURES HABILITEES

---

Les patients doivent être pris en charge dans des structures répondant aux critères ci-dessous :

- Unité ou service dédié à l'hématologie disposant d'un secteur protégé
- Garde médicale sur site
- Astreinte opérationnelle d'hématologie séniorisée 7j/7 24h/24
- Visite d'un sénior compétent en hématologie 7j/7
- Service d'hématologie avec au moins deux médecins qualifiés par l'ordre en hématologie
- Protocoles de collaborations avec un service de réanimation appartenant à la filière « hématologie PACA »
- Unité de préparation centralisée des cytotoxiques avec informatisation du circuit du médicament
- Accès à une plateforme de biologie spécialisée (cytogénétique, biologie moléculaire et microbiologie)
- Accès à une consultation de greffe allogénique : les services référents pratiquant la greffe allogénique s'engagent à mettre en place une consultation avancée sur place dans les structures prenant en charge des LAM/LAL ET respectant les critères qualités mentionnés dans ce document sous un délai maximum de 3 ans
- Affiliation à un groupe coopérateur national ET inclusion des patients dans des essais cliniques de première ligne
- RCP dédiée aux Leucémies Aigues ET aux Adolescents Jeunes Adultes

## PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES AIGUES AVEC CRITERES D'URGENCE

Les patients présentant des critères de gravité doivent être évalués conjointement par un hématologue et un réanimateur spécialisé (cf critères ci-dessous) en vue d'une prise en charge en réanimation d'hématologie compétente ou référente en hématologie.

Possibilité pour un service d'urgence ou de réanimation tout venant d'avis formel à une réanimation basée sur des critères définis partagés.

Un établissement répondant aux critères de réanimation hématologique s'engage à pouvoir fournir un avis réanimation séniorisé 24h/24 et 7j/7 et un avis téléphonique hématologique 24h/24, 7j/7 pour les LA.

### Définition des services de réanimation appartenant à la filière « hématologie PACA »

Collaboration étroite entre réanimateurs et hématologues de l'établissement, et réanimateurs postés (permanence des soins séniorisée formalisée), hématologues séniorisés d'astreinte opérationnelle

- Réanimation (garde séniorisée en réanimation disponible pour avis 24 h/24) ET Service hémato, 7 j/7 (hématologue sénior physiquement présent le week-end et jour férié pour la visite), avec astreinte opérationnelle et visite en réanimation 7 j/7 j de l'hématologue
- Critères de qualité de la collaboration entre hématologues et réanimateurs :
  - Réunions communes >1/mois, ou ≥ 3 RMM communes par an ou publications communes (≥ 1/an),
  - Engagement dans les 5 ans de l'obtention d'un diplôme universitaire en lien avec la réanimation hématologique d'au moins un réanimateur (REAMID)
- Activités hématologiques obligatoires dans l'établissement :
  - Autogreffe, LA, LNH
  - Expérience de la chimiothérapie d'induction en réanimation
  - Prise en charge régulière en réanimation de patients hématologiques (> 40/an)
  - Compétence en Immunothérapie Cellulaire/ciblée

### Critères de demande d'avis des urgences à une réanimation appartenant à la filière « hématologie PACA »

- Tout patient allogreffé justifiant un avis ou transfert, doit être adressé à une réanimation appartenant à la filière « hématologie PACA » et dont l'équipe d'hématologie pratique l'allogreffe de CSH (IPC, CHU de Nice réanimation médicale de l'Archet)
- Toute hémopathie maligne avérée ou au diagnostic ET défaillance vitale débutante définie selon les critères suivants :
  - Critères respiratoires :
    - SpO2 < 95% sous O2 ≥ 3 L/mn
    - OU dyspnée avec FR > 30 par minutes
    - ET infiltrats pulmonaires
  - Critères circulatoires
    - Hypotension artérielle confirmée avec PAS < 85mmHg (ou moins 30% des chiffres habituels)
    - OU Lactate > 3 mmol/l

- Autres complications
  - Syndrome de lyse tumorale biologique ou clinique : retenir les critères cliniques et biologiques

**Table 1. Definition and classification of TLS.**

LTLS (A)*	Two or more of the following abnormalities: Uric acid >7.5 mg/dL or 25% increase from baseline Potassium >5 meq/L or 25% increase from baseline Phosphate >5 mg/dL or 25% increase from baseline Calcium <8 mg/dL or 25% decrease from baseline
LTLS (B)*	Creatinine >1.4 mg/dL + ≥1 of the following abnormalities: Uric acid >7.5 mg/dL Potassium >5 meq/L Phosphate >5 mg/dL Calcium <8 mg/dL
CTLS*	LTLS (A) or (B) + one or more of the following clinical complications: Oliguria (urine output ≤800 mL/day) Dialysis Cardiac arrhythmia/sudden death Electrocardiographic signs of hyperkalemia Seizures Tetany

*\* These criteria must be met within 3 days before and 7 days after the initiation of chemotherapy in the absence of any other recognizable cause. For patients with antecedent of chronic renal failure or chronic hyperuricemia, >25% changes from baseline values of creatinine and uric acid serum levels were required as criteria for LTLS. LTLS: laboratory tumor lysis syndrome; CTLS: clinical tumor lysis syndrome.*

- Syndrome de compression : syndrome Cave Supérieur symptomatique / Compression neurologique
  - CIVD biologique
- Syndrome de relargage de cytokines : Tachycardie > 120/min et/ou TAS < 85 mmHg et/ou Glasgow < 12 dans contexte d'immunothérapie bispécifique ou d'immunothérapie cellulaire (CAR T-cell et Blinatumomab)
- Tableau de LA (avéré ou suspecté) avec hyperleucocytose >50 G/L et thrombopénie <50 G/L, ou avec hyperleucocytose > 100 G/L

### **Critères de demande d'avis d'une réanimation n'appartenant pas à la filière « hématologie PACA » à une réanimation appartenant à la filière « hématologie PACA »**

- Tout patient porteur d'une hémopathie maligne avérée et présentant :
- une détresse respiratoire aiguë débutante (> 3 L/min O2)
  - un choc septique notamment chez le neutropénique
  - ou une Insuffisance rénale aiguë débutante dont syndrome de lyse tumorale
  - une défaillance neurologique ou hépatique en l'absence de diagnostic étiologique
- Suspicion d'hémopathie au diagnostic :
- signes de gravités : Syndrome de lyse tumorale, Syndrome Cave Supérieur symptomatique, CIVD, DRA
  - LA (avérée ou suspectée) avec hyperleucocytose >50 G/L et thrombopénie <50 G/L ou avec hyperleucocytose > 100 G/L

Cela doit nécessiter un avis au minimum auprès d'une réanimation appartenant à la filière « hématologie PACA » dans les 6 heures

TOUTE DEMANDE D'AVIS PEUT SE CONCLURE OU NON PAR UN TRANSFERT SUR DECISION COLLEGIALE DES DEUX REANIMATEURS.

Tout patient allogreffé doit bénéficier de l'avis d'une réanimation pratiquant l'allogreffe (IPC, CHU de Nice réanimation médicale de L'Archet)

## II. LES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

### DIAGNOSTIC DES LAM

---

Bilan sanguin spécialisé (6 EDTA biopathologie + 2EDTA typage ESF)

- Cytologie sanguine
- Biologie moléculaire (selon cytologie)
- Typage HLA jusqu'à 75 ans

Bilan médullaire (lames + 1 tube hépariné + 3 EDTA + prélèvements protocolaires si inclusion protocolaire)

- Cytologie : MGG
- Immunophénotypage
- Cytogénétique : cytogénétique conventionnelle + FISH MLL/KMT2A et EVI1/MECOM
- Biologie moléculaire : mutations NPM1, FLT3-ITD, FLT3-TKD et IDH1 (en attendant résultats du NGS) et transcrits CBF $\beta$ -MYH11, AML1-ETO, PML-RARA
- NGS selon ELN 2022
- Classification : ELN 2022

Autres

- ETT avant anthracyclines
- TDM TAP pré thérapeutique (optionnel)
- Evaluation oncogériatrique chez les patients >70 ans (optionnel)
- Evaluation précoce par équipe de soins palliatifs/soins de support dès le diagnostic si projet thérapeutique palliatif (optionnel)

### SUIVI DE LA MALADIE RESIDUELLE (MRD)

---

**Obligatoire pour les LAM CBF, LAP et LAM NPM1 mutées, selon les recommandations ELN-MRD Blood 2021 (Annexe 1).**

- LAM CBF :
  - A faire sur sang ou moelle en fin d'induction, en fin de consolidation n°1 et en fin de traitement.
  - A faire sur sang en fin de traitement et tous les 3 mois pendant 2 ans minimum (obligatoire) puis tous les 4 mois la 3<sup>ème</sup> année puis tous les 6 mois la 4<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> année (optionnel).

→ LAP :

- A faire sur sang ou moelle en fin d'induction, et en fin de traitement si MRD non négative en post induction
- A faire sur sang en fin de traitement et tous les 3 mois pendant 2 ans- (obligatoire) puis tous les 4 mois la 3<sup>ème</sup> année puis tous les 6 mois la 4<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> année (optionnel pour les LAP risque standard).

→ LAM NPM1 muté :

- A faire sur sang ou moelle en fin d'induction, en fin de consolidation n°1 et en fin de traitement
- A faire sur le sang en fin de traitement et tous les 3 mois pendant 2 ans (obligatoire) puis tous les 4 mois la 3<sup>ème</sup> année puis tous les 6 mois la 4<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> année (optionnel).

## → Autres LAM (suivi MRD recommandé)

- Suivi par cytométrie de flux
- A faire sur moelle en fin d'induction, en fin de consolidation n°1 et en fin de traitement  
Après la fin de traitement : Selon le type de traitement et les habitudes du centre

## BIOLOGIE DE LA RECHUTE

---

- Bilan médullaire idem qu'au diagnostic
- Statut FLT3 et IDH1 à refaire
- Prélèvements protocolaires à la rechute si patient inclus dans un essai
- Inscription en RCP moléculaire régionale
- Inscription en RCP moléculaire Nationale : séquençage sur plateforme AURAGEN PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025.

## TRAITEMENT DES LAM

---

L'inclusion dans un essai thérapeutique doit être envisagée chaque fois que possible.

Les recommandations suivantes s'appliquent aux patients non protocolaires.

### **Tout patient a une indication de greffe en RC1 sauf :**

- LAM3
- LAM de pronostic favorable : en RC après une cure avec décroissance satisfaisante de la MRD selon les seuils suivants :
  - LAM NPM1 muté
    - NPM1 muté isolé : pas d'indication de greffe si MRD2 sur sang > 4 log réduction
    - NPM1 muté et FLT3-ITD :
      - <60 ans : idem NPM1 muté isolé
      - ≥60 ans : indication de greffe en RC1 quelle que soit la MRD NPM1.
  - LAM CBF : pas d'indication de greffe si MRD2 sur sang > 3 log réduction
  - LAM avec mutation CEBPA in-frame bZIP
  - *NB : ces patients nécessitent d'être inclus d'emblée dans le processus de greffe sans attendre le résultat de la MRD.*
- Patient unfit ou âge physiologique > 75 ans.



## Traitement des LAM3

---

Début du VESANOID ® en urgence dès la suspicion clinique, sans attendre les résultats du myélogramme, du caryotype et de la biologie moléculaire.

### → 1<sup>ère</sup> ligne

- Risque standard (GB<10 G/L) :
  - ATO-ATRA selon MRC
- Hyperleucocytaire (GB>10 G/L) :
  - Induction Idarubicine-ATO-ATRA selon TUD-APOLLO bras expérimental
  - Consolidations ATO-ATRA selon TUD-APOLLO bras expérimental (schéma Lo-Coco) ou selon MRC
  - PL-IT : 1 avant consolidation 1

### → 2<sup>ème</sup> ligne

- ATRA-ATO si non reçu antérieurement, selon MRC ou Lo-Coco
- Ou Gemtuzumab Ozogamycin + Cytarabine
- Allogreffe ou autogreffe à discuter en RC2.

## Traitement des LAM (sauf LAM3)

---

### Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne – Patients éligibles à la chimiothérapie intensive

- Essais thérapeutiques à privilégier.
- LAM CBF
  - <60 ans :
    - Selon protocole BIG-1 bras contrôle : induction avec daunorubicine, consolidations HDAC
  - ≥60 ans :
    - Selon LAMSA2020-VENCOSA bras standard
    - Selon ALFA1200
  - FLT3-ITD ou TKD : MIDOSTAURINE à l'induction et consolidations selon RATIFY
  - Allogreffe en RC1 après consolidation 2 si MRD2 sur sang <3 log réduction ou absence de RC en une cure
  - Maintenance
    - FLT3-ITD ou TKD : MIDOSTAURINE pendant 1 an
    - FLT3 WT : en l'absence d'allogreffe, patients en RC, possible maintenance par ONUREG® durée à discuter.
- LAM NPM1
  - <60 ans :
    - Selon protocole BIG-1 bras contrôle : induction avec daunorubicine, consolidations IDAC
  - ≥60 ans :
    - Selon LAMSA2020-VENCOSA bras standard

- Selon ALFA1200
  - FLT3-ITD ou TKD : MIDOSTAURINE à l'induction et consolidations selon RATIFY
  - Allogreffe en RC1 après consolidation 2 si MRD2 sur sang <4 log réduction ou absence de RC en une cure
  - Maintenance
    - FLT3-ITD ou TKD : MIDOSTAURINE pendant 1 an
    - FLT3 WT : en l'absence d'allogreffe, patients en RC, maintenance par ONUREG®, durée à discuter.
- LAM secondaires ≥ 60-75 ans
- VYXEOS LIPOSOM® : 1-2 inductions puis 1-2 consolidations
  - Allogreffe en RC1
  - Maintenance par ONUREG® en l'absence d'allogreffe chez les patients en RC, durée à discuter.
- Autres LAM
- <60 ans :
    - Selon protocole BIG-1 bras contrôle : induction avec daunorubicine, consolidations IDAC
  - ≥60 ans :
    - Selon LAMSA2020-VENCOSA bras standard
    - Selon ALFA1200
    - Selon ALFA0701
  - FLT3-ITD et TKD : ajout MIDOSTAURINE à l'induction et consolidations selon RATIFY
  - Allogreffe en RC1 après consolidation 2
  - Maintenance :
    - FLT3-ITD ou TKD : MIDOSTAURINE pendant 1 an
    - ONUREG® en l'absence d'allogreffe chez les patients en RC, durée à discuter.

**Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne – Patients non éligibles à la chimiothérapie intensive (âge, comorbidités, LAM>65ans avec cytogénétique défavorable)**

- Essais thérapeutiques à privilégier
- Indication d'allogreffe en RC1 si patient éligible à la greffe
- IDH1 non muté
  - AZACITIDINE – VENETOCLAX
- IDH1 muté
  - AZACITIDINE - IVOSIDENIB (option recommandée)
  - AZACITIDINE VENETOCLAX
- Autres options si non éligibilité
  - AZACITIDINE
  - Cytarabine sous cutané + VENETOCLAX
  - Cytarabine sous cutané

- Chimiothérapie orale palliative : HYDREA®, CELLTOP®, PURINETHOL®-METHOTREXATE, MELPHALAN
- Soins de support et soins palliatifs.

### **Traitement ≥ 2<sup>ème</sup> ligne**

#### - LAM CBF

- Patient fit :
  - Rattrapage par Gemtuzumab ozogamycin (GO) + Cytarabine
  - Allogreffe en RC2 si patient éligible
  - Autogreffe à discuter en l'absence de donneur
- Patient unfit : AZACITIDINE VENETOCLAX

#### - LAM non CBF

- Réfractaire à 2 inductions ou rechute précoce (< 6 mois de RC)
  - Essai thérapeutique à privilégier
  - IDH1 muté : IVOSIDENIB (accès précoce)
  - FLT3 ITD/TKD : GILTERITINIB ou discuter association GILTERITINIB-VENETOCLAX ou triplette AZACITIDINE-VENETOCLAX-GILTERITINIB
  - AZACITIDINE VENETOCLAX
  - AZACITIDINE
  - Allogreffe en RC2 si patient éligible
  - Allogreffe séquentielle si patient réfractaire primaire
  - Traitement personnalisé après validation en RCP moléculaire régionale
  - Soins de support et soins palliatifs
- Rechute > 6 mois de RC
  - Chimiothérapie intensive si patient fit et cytogénétique non défavorable : MEC, GO-Cytarabine, 3+7
  - Autres options : idem rechute précoce
- Rechute post allogreffe
  - <6 mois : AZACITIDINE à doses diminuées + DLI
  - >6 mois : idem rechute > 6 mois de RC
  - 2eme allogreffe en RC2 à discuter

### **Spécificités de la prise en charge initiale des LAM hyperleucocytaires**

- Prise en charge initiale en réanimation : si patient éligible à un traitement de LAM
  - Préventive sur critères (GB>50 G/L et Plaquettes<50 G/L ou GB>100 G/L)
  - Ou sur défaillance d'organes
- Cytoréduction initiale par HYDREA® (75 mg/m<sup>2</sup>/j max)

- DEXAMETHASONE 10 mgx2/jour
- Prévention du syndrome de lyse tumoral par hyperhydratation et FASTURTEC®.

### **Prophylaxie neuroméningée**

- Indications
  - o LAM hyperleucocytaire (>50 G/L)
  - o LAM4 et LAM5
  - o Localisations extra médullaires
- Prophylaxie : 4 injections intrathecales (IT) triples :
  - o 2 IT triple pendant l'induction
  - o 1 IT triple à la sortie d'aplasie des consolidations

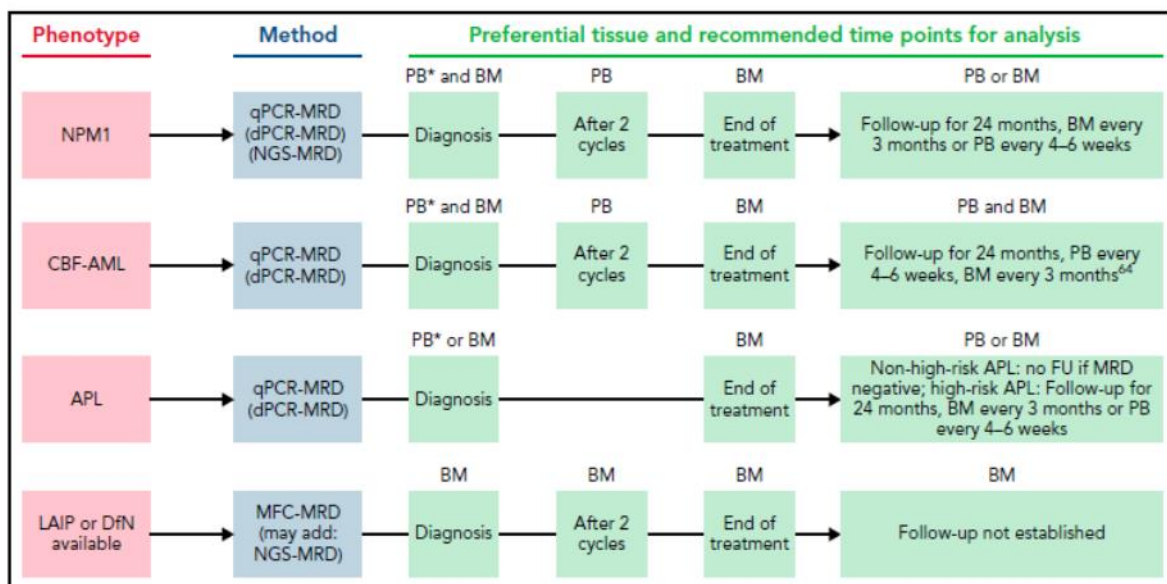
### **LAM avec atteinte du SNC**

Si une atteinte du système nerveux est mise en évidence (présence de blastes dans le LCR) ou fortement suspectée mais non-documentée cytologiquement (signes cliniques typiques d'une infiltration neuro-méningée à type de signe de la houppe du menton, par exemple), les patients recevront :

- 2 IT triples par semaine (comme définies dans le paragraphe ci-dessus) jusqu'à disparition des blastes au niveau du LCR et des signes cliniques associés.
- Au minimum 6 IT seront réalisées en cas d'atteinte neuro-méningée.
- Ce traitement sera complété par une irradiation de l'encéphale de 24 Grays, soit après la fin des cures de consolidations si une allogreffe n'est pas indiquée en première rémission, soit avant l'allogreffe si cette dernière est indiquée.

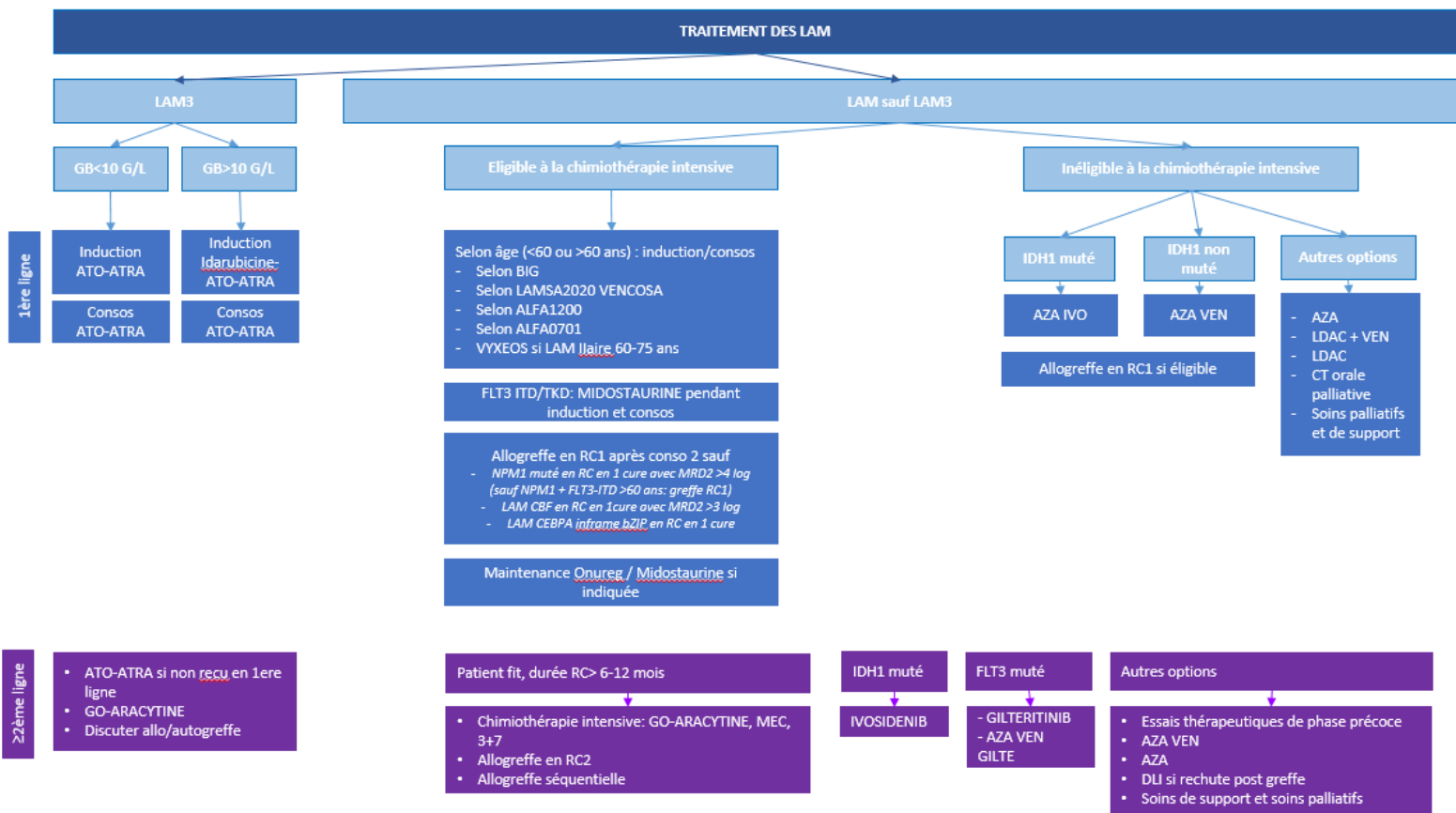
## ANNEXES

## Annexe 1: Suivi MRD selon ELN MRD working party (Heuser, Blood 2021)



**Figure 1. MRD assessment algorithm for different subtypes of AML.** \*For NPM1 and CBF AML, PB may be used for MRD assessment at diagnosis if there are  $\geq 20\%$  blasts in the PB. If log reduction is used as a measure of MRD response both PB and BM should be analyzed at diagnosis to have both tissues as baseline comparators.

Annexe 2 : arbre décisionnel

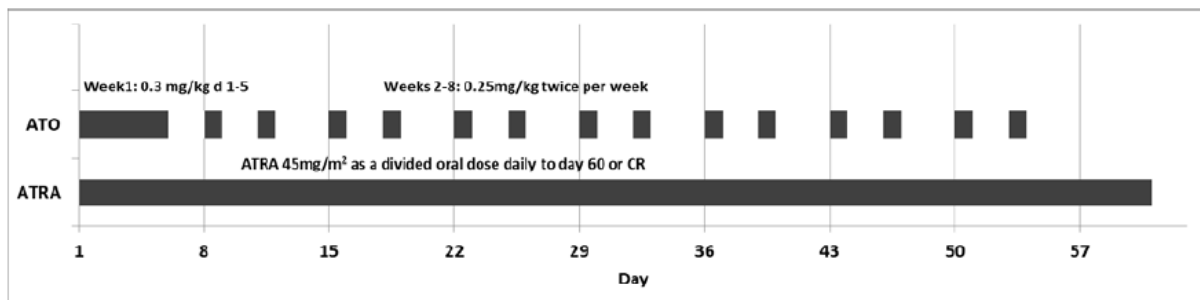
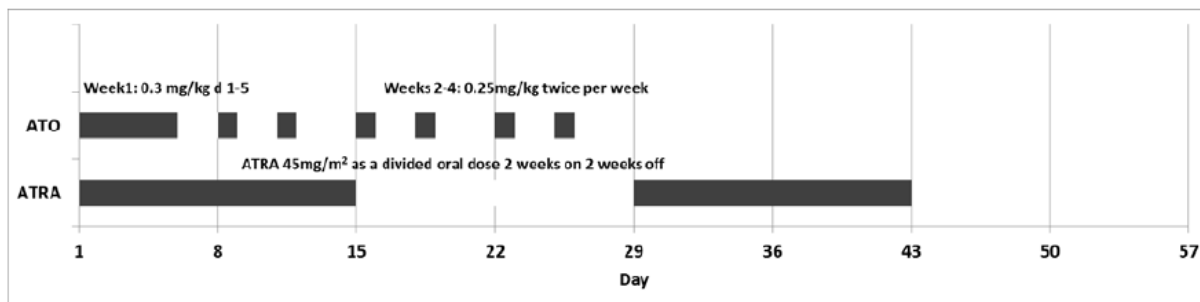
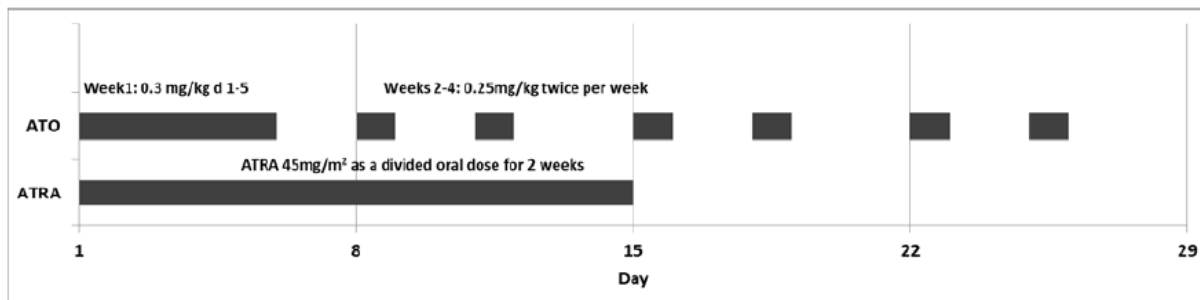


## Annexe 3 : schémas thérapeutiques

### LAM3

#### ATO-ATRA selon MRC

- Induction (cycle 1)
  - ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/jour PO en deux prises (dose max 90 mg/j)
  - ATO 0.3 mg/kg/jour IV J1 à J5 la semaine 1 puis 0.25 mg/kg 2 fois/semaine à partir de la semaine 2
  - Jusqu'à rémission complète (max J60)
- Consolidations (cycle 2 à 5)
  - ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/jour PO en deux prises 15j on/15j off (J1 à J14 et J29 à J42)
  - ATO 0.3 mg/kg/jour IV J1-J5 la semaine 1 puis 0.25 mg/kg 2 fois/semaine les semaines 2, 3 et 4 de chaque consolidation
  - NB : cycle 5 (= consolidation 4) : Arrêt ATRA à J15.

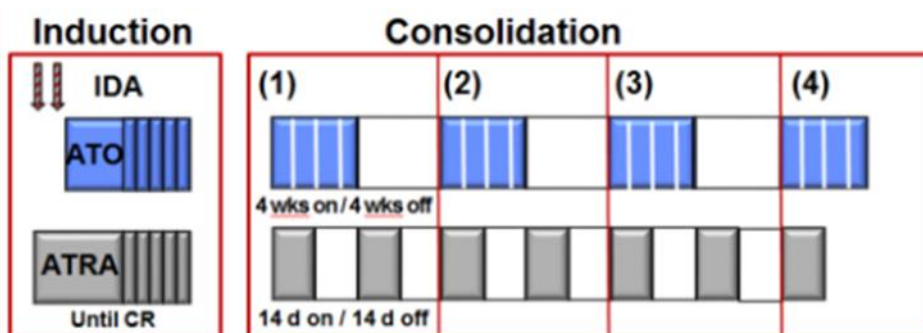
**A: Induction****Consolidation (course 2-4)****Consolidation (course 5)**

Selon Burnett AK, Lancet Oncol 2015

TUD-APPOLO bras expérimental

- Induction
  - IDARUBICINE 12 mg/m<sup>2</sup> IV à J1 et J3
  - ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/j PO en 2 prises J1-J28 (J60 max)
  - ATO 0,15 mg/kg IV J5-J28 (J60 max) du début de l'administration de l'Idarubicine
- Consolidations
  - ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/j PO en 2 prises J1-J14, tous les 28 jours, total de 7 cycles
  - ATO 0,15 mg/kg IV J1-J5, toutes les 8 semaines, total de 4 cycles.





**LAM non M3**

## Chimiothérapie intensive

Induction selon BIG-1

- DAUNORUBICINE 90 mg/m<sup>2</sup> /j IV (30 min) J1 à J3
- Cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup> /j IVSE J1 à J7
- FLT3 ITD ou TKD : MIDOSTAURINE 50 mgx2/j PO J8 à J21
- G-CSF 5 µg/kg/j SC ou IV à partir de J15 si myélogramme de J15 non blastique jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 G/L)

Induction selon LAM-SA 2020 VENCOSA

- IDARUBICINE 8 mg/m<sup>2</sup> IV (15 min) J1 à J5
- Cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup>/j IVSE J1 à J7
- +/- LOMUSTINE 200 mg/m<sup>2</sup> PO J1
- FLT3 ITD ou TKD : MIDOSTAURINE 50 mgx2/j PO J8 à J21
- G-CSF 5 µg/kg/j SC ou IV à partir de J15 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 G/L)

Induction selon ALFA1200

- IDARUBICINE 12 mg/m<sup>2</sup> IV J1 à J3
- Cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup>/j IVSE (100 mg/m<sup>2</sup>/j >75 ans)
- G-CSF 5 µg/kg/j SC ou IV à partir de J15 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 G/L)

Induction selon ALFA0701

- DAUNORUBICINE 60 mg/m<sup>2</sup> /j IV (30 min) J1 à J3
- Cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup> /j IVSE J1 à J7
- GO 3mg/m<sup>2</sup> IV (sans dépasser 5mg dose totale) (2h) J1, J4, J7
- Si blastes ≥10% sur myélogramme de J15 : 2eme induction DAUNORUBICINE 60 mg/m<sup>2</sup>/j IV J1-J2 et Cytarabine 1000 mg/m<sup>2</sup>/12h J1-J3 et GCSF (LENOGRASTIM 263 µg IV (34 MUI)) jusqu'à sortie d'aplasie

### Consolidations par Cytarabine

- Cytarabine fortes doses (HDAC) pour les LAM CBF uniquement : 3 000 mg/m<sup>2</sup> /12h IV (2h) à J1, J3, et J5 ou J1, J2, J3 (HDAC compacté)
    - 2 consolidations si greffe, 3 consolidations en l'absence de greffe
  - Cytarabine doses intermédiaires (IDAC) : 1500 mg/m<sup>2</sup>/12h IV (2h) à J1, J3, et J5 ou J1, J2 et J3 (IDAC compacté)
    - Age >75 ans : 1000 mg/m<sup>2</sup>/12h IV (2h) à J1, J3, et J5 ou J1, J2 et J3
    - 2 consolidations si greffe, 3 consolidations en l'absence de greffe
  - Consolidations selon ALFA0701 :
    - DAUNORUBICINE 60 mg/m<sup>2</sup> /j IV (30 min) à J1 (conso 1) et J1-J2 (conso 2)
    - Cytarabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> /12h IV (2h) J1 à J4
    - GO 3mg/m<sup>2</sup> IV (sans dépasser 5mg dose totale) à J1
  - Consolidations « 1+5 » :
    - IDARUBICINE 8 mg/m<sup>2</sup> IV J1
    - Cytarabine 50 mg/m<sup>2</sup>/12h SC J1 à J5
    - 2 à 6 cycles selon habitudes des centres
  - Pour toutes les consolidations :
- G-CSF 5 µg/kg/j SC ou IV de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 G/L)
  - FLT3 ITD ou TKD : MIDOSTAURINE 50 mgx2/j PO J8 à J21

### Maintenance :

- ONUREG® 300mg x 1/j PO J1 à J15, cycles de 28 jours, durée à discuter (traitement jusqu'à progression selon l'AMM)
- FLT3 ITD ou TKD : MIDOSTAURINE 50 mgx2/j PO en continu pendant 1 an.

### VYXEOS LIPOSOM®

- Induction 1 : VYXEOS LIPOSOM® 44 mg/m<sup>2</sup> IV J1, J3, J5
- Induction 2 si absence de RC: VYXEOS LIPOSOM® 44 mg/m<sup>2</sup> IV J1, J3
- Consolidations : VYXEOS LIPOSOM® 29 mg/m<sup>2</sup> IV J1, J3 (2 cycles)

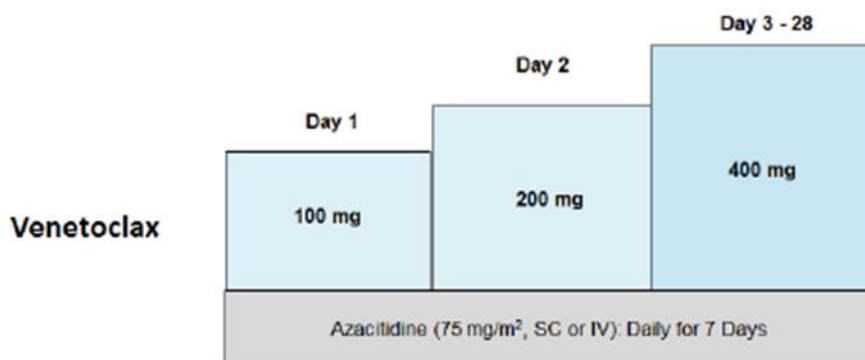
## Rattrapage par chimiothérapie intensive

- GO-ARACYTINE :
  - Rattrapage :
    - GO fractionné 3 mg/m<sup>2</sup>/j IV sans dépasser 5mg dose totale à chaque fois à J1, J4, J7
    - Cytarabine 1 à 3 g/m<sup>2</sup>/12h IV à J1, J3, J5 selon âge: 3g/m<sup>2</sup>/12h de 18 à 35 ans, 2g/m<sup>2</sup>/12h de 35 à 55 ans, 1g/m<sup>2</sup>/12h de 55 à 70 ans
  - Consolidations : 1 à 2 cycles
    - GO 3 mg/m<sup>2</sup>/j, sans dépasser 5mg dose totale à chaque fois IV à J1
    - Cytarabine 1 à 3 g/m<sup>2</sup>/12h IV à J1, J3, J5 selon âge : 3g/m<sup>2</sup>/12h de 18 à 35 ans, 2g/m<sup>2</sup>/12h IV (2h) de 35 à 55 ans et 1g/m<sup>2</sup>/12h IV (2h) de 55 à 70 ans
    - G-CSF 5 µg/kg/j SC ou IV (30 min) à partir de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 G/L)
- MEC :
- Induction :
  - MITOXANTRONE 6 mg/m<sup>2</sup> IV J1-J6
  - ETOPOSIDE 80 mg/m<sup>2</sup> IV J1-J6
  - Cytarabine 1 g/m<sup>2</sup> IVSE J1-J6
- Consolidations :
  - MITOXANTRONE 6 mg/m<sup>2</sup> IV J1-J3
  - ETOPOSIDE 80 mg/m<sup>2</sup> IV J1-J3
  - Cytarabine 1 g/m<sup>2</sup> IVSE J1-J3

## AZACITIDINE VENETOCLAX

- AZACITIDINE 75mg/m<sup>2</sup>/j SC ou IV de J1 à J7, cycles de 28 jours
- VENETOCLAX PO de J1 à J28, cycles de 28 jours :
  - Avec azolés (NOXAFIL 300 mgx2/j à J1 puis 300 mg/j):
    - Ramp up : 10 mg J1, 20 mg J2, 50 mg J3
    - Puis 70 mg/j à partir de J4
  - Sans azolés :
    - Ramp up : 100 mg J1, 200 mg J2, 300 mg J3
    - Puis 400 mg/j à partir de J4

- Adaptation selon toxicité hématologique :
  - o Myélogramme C1J21 :
    - Hypoplasie non blastique : arrêt du VEN à J21 et GCSF
    - Myélogramme blastique : pas de GCSF, VEN jusqu'à J28 et poursuite sans interruption avec le cycle 2
  - o Réévaluation post C2
- Adaptation avec inhibiteurs CYP3A4



Treatment Cycle	Efficacy Assessments	Hematology Results on Day 29	Timing of next cycle	Dose Modifications
After Cycle 1	CRI MLFS	Incomplete count recovery	Delay upcoming cycle	Interrupt venetoclax/placebo to allow for ANC recovery from Day 29 until ANC $\geq$ 500 $\mu$ L OR up to 14 days (until Day 42). If there is no recovery by Day 42, discussion between PI and the Sponsor MD is required  Delay Cycle 2 administration of azacitidine until ANC $\geq$ 500 $\mu$ L OR up to 14 days (venetoclax/placebo and azacitidine resume on the same day after the interruption)
After Cycle 2	CR, CRI, MLFS at the end of Cycle 1 or subsequent cycles	New Grade 4 neutropenia of $\geq$ 1 week after recovery to Grade 1 or 2 neutrophil count (unless due to underlying disease e.g relapse)	Delay upcoming cycle	Interrupt venetoclax/placebo dosing once cycle is completed until ANC $\geq$ 500 $\mu$ L OR up to 14 days (unless it is medically necessary to interrupt study drug within cycle)
After Cycle 3	CR, CRI, MLFS at the end of Cycle 1 or subsequent cycles	Subjects requiring interruption or delay of study drug administration for cytopenias (neutropenia or thrombocytopenia)	Delay upcoming cycle	Delay the next treatment cycle until ANC $\geq$ 500 $\mu$ L OR platelet count $\geq$ 50 $\times$ 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L OR up to 14 days. Venetoclax/placebo is administered for 21 days out of 28 days for subsequent cycles.
After Cycle 4 (Azacitidine dose reduction)	CR CRI MLFS  at end of Cycle 1 or subsequent cycles	Hematologic recovery (ANC $\geq$ 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L OR $\geq$ 10 <sup>5</sup> / $\mu$ L) is achieved within 14 days after completion of the cycle  Hematology recovery (ANC OR PLT) with more than 25%	No azacitidine reduction  Monitor counts and reassess	The duration of venetoclax/placebo is reduced to 21 days of the cycle  Reassess counts every 7 days or as often as needed. Refer to the line below
		increase above the nadir (mid-cycle) is not seen by Day 28  If a 25% increase in nadir (mid-cycle) has not been achieved within 14 days after the completion of a cycle	Reduce azacitidine dose	If recovery is not achieved within 21 Days, azacitidine dose adjustment on next cycle can be made as follows: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone Marrow Cellularity (15 – 50%): 50%</li> <li>Bone Marrow Cellularity* (&lt;15%): 33%</li> </ul> *For Bone Marrow Cellularity, use the most recent value

\*Resistant Disease or Partial Remission: there is no delay of next cycle. Once these subjects achieve CRI/MLFS, follow steps above in the sequence listed. CRI (ANC  $\leq$  10<sup>3</sup>/ $\mu$ L or PLT  $\leq$  10<sup>5</sup>/ $\mu$ L); MLFS (ANC < 10<sup>3</sup>/ $\mu$ L and PLT < 10<sup>5</sup>/ $\mu$ L)

### Autres options non intensives

- AZACITIDINE – IVOSIDENIB
  - AZACITIDINE 75 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J7 SC, cycles de 28 jours
  - IVOSIDENIB 500 mg/j PO en continu
  - Adaptation posologique avec inhibiteurs CYP3A4 (azolés)
- LDAC – VENETOCLAX
  - Cytarabine SC 20mg/m<sup>2</sup>/j pendant 10jours
  - VENETOCLAX PO : ramp up 100 mg J1, 200 mg J2, 400 mg J3, 600 mg à partir de J4 jusqu'à J28, cycles de 28 jours
  - Adaptation posologique avec inhibiteurs CYP3A4 (azolés)
- GILTERITINIB 120 mg/j PO en continu
- IVOSIDENIB 500 mg/j PO en continu
- AZACITIDINE 75 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J7 SC, cycles de 28 jours
- Cytarabine SC 20mg/m<sup>2</sup>/j pendant 10 jours, cycles de 28 jours, 12 cycles.

### Ponctions lombaires avec injection intra-thécale

- Methotrexate 15 mg IT
- Cytarabine 40 mg IT
- Depomedrol 40 mg IT