OPTI-AML: Confronto prospettico di 28 verso 14 giorni di venetoclax in induzione con azacitidina nei pazienti anziani con AML

Attualmente l'associazione di azacitidina (Aza) con venetoclax (Ven) rappresenta il trattamento standard per i pazienti anziani o unfit a chemioterapia intensiva con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi (ND). Lo schema approvato (in base allo studio VIALE-A) e utilizzato nella pratica clinica, prevede una durata di Ven di 28 giorni (AV28) che spesso si associa a citopenia prolungata, con conseguenti frequenti riduzioni del dosaggio di Ven e ritardi nei cicli successivi al primo.

In alcuni studi retrospettivi è stata rilevata un'efficacia sovrapponibile, con una tossicità ridotta, utilizzando una durata minore di giorni di esposizione a Ven, ma mancano dati prospettici.

Lo studio OPTI-AML (NCT03013998), appena pubblicato su Blood 2026 è uno studio prospettico, randomizzato, di fase 2, che confronta una durata di Ven di 28 giorni (AV28) rispetto a 14 giorni (AV14) in combinazione con Aza, alla dose e durata standard (75 mg/m² per 7 giorni), nei i cicli 1-2 (C1-C2), in pazienti affetti da LMA di nuova diagnosi di età ≥ 60 anni, indipendentemente dal profilo genetico all'esordio (Figura I).

L'endpoint primario era il tasso di remissione completa (CR) ottenuto con i primi due cicli di terapia. Sono stati inclusi 169 pazienti (dal 2023 al 2025), che sono stati randomizzati a ricevere AV28 (n=83) o AV14 (n=86); le caratteristiche cliniche e citogenetico-molecolari della LMA dei pazienti nei 2 bracci sono riportate nella Tabella I e Tabella II.

La CR ottenuta nei primi due cicli è stata del 49,4% (in AV28) rispetto al 43% (in AV14), con una differenza del 6,4% [IC 90%: da -6,1% a 19,0%], che non soddisfa i criteri di non inferiorità di AV14 per questo endpoint. In particolare, nei pazienti con mutazioni *NPM1/IDH2* sono stati riscontrati tassi di CR significativamente più elevati con la schedula AV28 (60,9% vs. 33,3%), mentre i tassi di CR sono risultati sovrapponibili (45%) per le 2 schedule per gli altri sottogruppi. I tassi di CR composita sono stati dell'80,7% (in AV28) e del 68,6% (in AV14), con una percentuale di negatività della malattia residua minima (MRD) nei pazienti responsivi del tutto sovrapponibile (77,6% vs. 76,5%) con le 2 schedule.

Nella Tabella III è riportata l'analisi univariata e multivariata dei fattori influenzanti la sopravvivenza globale (OS) nei 2 bracci di trattamento. In analisi multivariata sono risultati fattori indipendenti che predicono una sfavorevole OS: un ECOG performance status (PS) almeno di 2 (HR 2,47), la

mutazione di *KRAS* (HR 3,48) e la mutazione di *TP53* (HR 3,14). La durata di esposizione a Ven nei primi 2 cicli (AV28 o AV14) non ha avuto un significativo impatto sulla OS né in analisi univariata (HR 1,53 per AV14 vs. AV28; 95% CI: 0,97–2,41) nè in analisi multivariata (HR 1,33; 95% CI: 0,83–2,12).

La principale causa di interruzione del trattamento in C1, in entrambi i gruppi, sono state le infezioni (28,0% dei pazienti in AV28, 22,2% in AV14). Sebbene nel braccio AV28 siano state complessivamente registrate interruzioni di trattamento più frequenti, il recupero ematologico dopo il C2, gli eventi avversi di grado ≥3 e la mortalità precoce, sono stati simili nei 2 gruppi. Il recupero granulocitario dopo il C1 è stato significativamente migliore con la schedula AV14 (Figura II).

In conclusione, lo studio non ha dimostrato, nell'intera popolazione studiata (coorte non selezionata di LMA di nuova diagnosi), la "non inferiorità" di AV14 rispetto ad AV28 in termini di CR durante i cicli 1-2. Tuttavia, una analisi piu' dettagliata mostra che sono alcuni sottogruppi biologico-molecolari (pazienti con mutazioni *NPM1/IDH2*) che potrebbero beneficiare di un'esposizione prolungata di Ven (AV28) rispetto ad una esposizione piu' breve (AV14) nei primi 2 cicli (C1-C2) per l'ottenimento della CR. Infatti, nel gruppo di LAM non *NPM1/IDH2* mutate, che costituiscono la maggioranza dei casi trattati (60-70%), i risultati di AV14 sono risultati sovrapponibili ad AV28. Gli autori sottolineano che questi risultati richiedono una conferma in studi più ampi, specialmente alla luce e in considerazione dello sviluppo di regimi terapeutici con schemi a tre farmaci.

Inoltre, va sottolineato che questo studio non ha preso in considerazione una schedula (spesso usata nella pratica clinica) di esposizione al Ven di 21 giorni (AV21) da confrontare con AV28. In aggiunta, la comparazione delle 2 schedule dello studio, AV28 vs AV14, ha riguardato solo i primi 2 cicli di terapia (C1-C2) e numerose sono state le modifiche dei tempi di esposizione terapeutica nei 2 bracci (specie nella coorte AV28) rispetto alla durata assegnata dal random.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti trattati nei 2 bracci (C1-C2 con AV28 e C1-C2 con AV14).

Table 1: Baseline Characteristics	Overall (N=169)	AV28 (N=83)	AV14 (N=86)
Age at consent, years, Median (range)	73 (60-90)	72 (60-88)	73 (60-90)
Age ≥ 75 years, no. (%)	65 (38.5)	33 (39.8)	32 (37.2)
Gender, no. (%)			
Female	72 (42.6)	42 (50.6)	30 (34.9)
Male	97 (57.4)	41 (49.4)	56 (65.1)
Race, no. (%)			
Caucasian	147 (89.1)	71 (88.8)	76 (89.4)
African American	13 (7.9)	6 (7.5)	7 (8.2)
Other	5 (3.0)	3 (3.8)	2 (2.4)
Unknown	4	3	1
Ethnicity, no. (%)			
Not Hispanic or Latino	162 (98.8)	80 (98.8)	82 (98.8)
Hispanic or Latino	2 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)
Unknown	5	2	3
ECOG Performance Status at Screening, no. (%)			
0	51 (30.9)	27 (33.3)	24 (28.6)
1	80 (48.5)	40 (49.4)	40 (47.6)
2	34 (20.6)	14 (17.3)	20 (23.8)
Unknown	4	2	2
Bone Marrow Blasts, %, Median (range)*	40 (0-98)	41 (1-98)	37.5 (0-93)
Unknown	6	2	4
White Blood Cell Count, 10^9/L, Median (Range)	2.6 (0.3-23.6)	2.9 (0.7-23.6)	2.5 (0.3-22.7)

*Based on baseline bone marrow aspirate samples only. Eligibility on study considered additional factors such as AML defining abnormalities, additional blast equivalents, and bone marrow biopsy samples.

Tabella 2. Caratteristiche citogenetico-molecolari dei pazienti trattati nei 2 bracci (C1-C2 con AV28 e C1-C2 con AV14)

Table 2: Molecular Characteristics			
Mutations, n (%)	**Overall (N=169)**	**AV28 (N=83)**	**AV14 (N=86)**
NPM1	10 (5.9)	6 (7.2)	4 (4.7)
IDH2	29 (17.2)	18 (21.7)	11 (12.8)
IDH1	17 (10.1)	7 (8.4)	10 (11.6)
NRAS	13 (7.7)	5 (6.0)	8 (9.3)
KRAS	8 (4.7)	4 (4.8)	4 (4.7)
FLT3	19 (11.2)	9 (10.8)	10 (11.6)
FLT3-ITD	10 (5.9)	3 (3.6)	7 (8.1)
FLT3-TKD	7 (4.1)	4 (4.8)	3 (3.5)
TP53	32 (18.9)	13 (15.7)	19 (22.1)
Cytogenetics, n (%)	**Overall (N=168)***	**AV28 (N=82)**	**AV14 (N=86)**
Core Binding Factor	8 (4.9)	1 (1.3)	7 (8.2)
unknown	4	3	1
Complex Karyotype	50 (30.5)	22 (27.9)	28 (32.9)
unknown	4	3	1
ELN Risk Classification, n (%)	**Overall**	**AV28**	**AV14**
ELN 2022	**(N=168)&**	**(N=82)**	**(N=86)**
Favorable	21 (12.5)	10 (12.2)	11 (12.8)
Intermediate	15 (8.9)	6 (7.3)	9 (10.5)
Adverse	132 (78.6)	66 (80.5)	66 (76.7)
ELN 2024	**(N=169)**	**(N=83)**	**(N=86)**
Favorable	110 (65.1)	58 (70.0)	52 (60.5)
Intermediate	27 (16.0)	12 (14.5)	15 (17.4)
Adverse	32 (18.9)	13 (15.7)	19 (22.1)
Beat-AML 2024 ELN-refined#	**(N=168)&**	**(N=82)**	**(N=86)**
Favorable	36 (21.4)	16 (19.5)	20 (23.3)
Intermediate	96 (57.1)	51 (62.2)	45 (52.3)
Adverse	36 (21.4)	15 (18.3)	21 (24.4)

*one patient did not have cytogenetic data; &ELN 2022 requires both mutation and cyto data; #Refined from ELN 2022 where 2022 "Favorable" and "Intermediate" were grouped into new "Favorable", and 2022 "Adverse" was split into new "Intermediate" and "Adverse" by mutation status of *IDH2*, *KRAS*, *MLL2*, and *TP53*.

Tabella 3. Analisi Univariata e Multivariata dei fattori influenzanti la OS.

Table 5: Univariable/Multivariable Regression Models for Overall Survival	Univariable models		Multivariable model	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Arm, AV14 vs. AV28	1.53 (0.97-2.41)	0.07	1.33 (0.83-2.12)	0.23
Age, 5-years older	1.23 (1.01-1.49)	0.04	----	----
Sex, M vs. F	1.30 (0.82-2.06)	0.27	----	----
Race, White vs. non-white	0.60 (0.30-1.21)	0.16	----	----
ECOG PS, vs. 0				
1	1.71 (0.96-3.04)	0.07	1.49 (0.82-2.68)	0.19
2	2.40 (1.26-4.59)	0.0081	2.47 (1.27-4.81)	0.0078
Hemoglobin, 10-unit increase	0.78 (0.66-0.93)	0.0066	----	----
WBC, 1-unit increase	1.03 (0.99-1.08)	0.12	----	----
Platelet, 50-unit increase	0.74 (0.59-0.93)	0.0086	----	----
ANC, 1-unit increase	0.95 (0.87-1.05)	0.31	----	----
Complex karyotype	2.30 (1.44-3.66)	0.0005	----	----
CBF	1.39 (0.60-3.21)	0.44	----	----
NPM1	0.97 (0.42-2.25)	0.94	----	----
IDH1	0.78 (0.34-1.79)	0.56	----	----
IDH2	0.38 (0.17-0.82)	0.01	----	----
FLT3-ITD	1.71 (0.82-3.57)	0.15	----	----
NRAS	1.33 (0.61-2.91)	0.47	----	----
KRAS	2.53 (1.00-6.41)	0.05	3.48 (1.31-9.25)	0.01
TP53	2.54 (1.53-4.23)	0.003	3.14 (1.80-5.47)	<.0001
ELN 2022, vs. Adverse				
Favorable	0.83 (0.44-1.59)	0.58	----	----
Intermediate	0.53 (0.21-1.33)	0.18		
ELN 2024, vs. Adverse				
Favorable	0.34 (0.20-0.58)	<.0001	----	----
Intermediate	0.65 (0.34-1.25)	0.2		
Beat-AML 2024 ELN-refined, vs. Adverse				
Favorable	0.34 (0.18-0.66)	0.0012	----	----
Intermediate	0.37 (0.22-0.62)	0.0002		
Usage of G-CSF, vs. No	0.96 (0.55-1.66)	0.87	----	----

ECOG PS-Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, WBC- white blood cell, ANC-absolute neutrophil count, CBF-core-binding factor, ELN-European LeukemiaNet, G-CSF-granulocyte colony-stimulating factor. P-values were generated from the stratified Cox proportional hazards models.

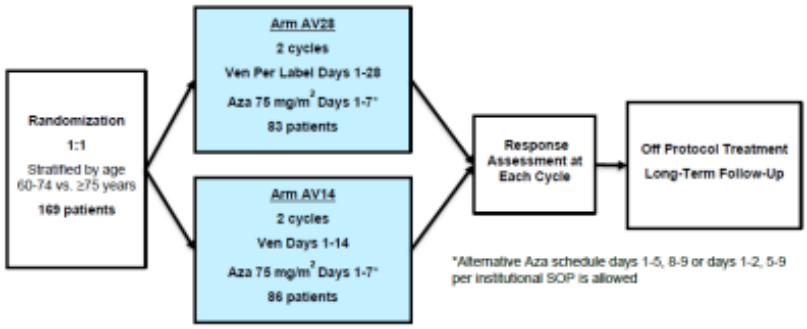

Figura 1. Flow-chart dello Studio prospettico OPTI-AML.

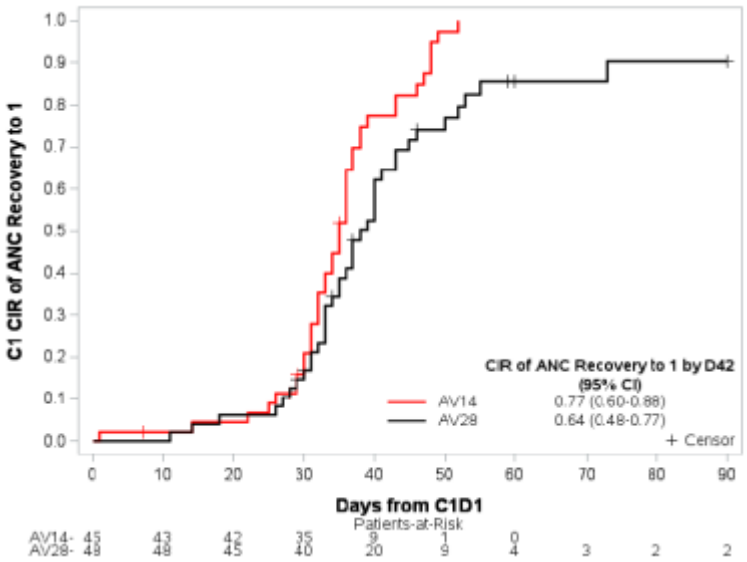

Figura 2. Recupero granulocitario (ANC) dopo il ciclo 1 (C1). Il recupero ANC è significativamente Migliore in C1 nin AV14 vs AV28 (77.3% vs 64.5%; p=0.02). Tuttavia questa differenza significativa non è osservata in C2 (64.4% for AV28 vs 48.6% for AV14; p=0.16).

Fonte: Ruhnke L, Schliemann C, Mikesch JH, et al. Venetoclax plus high-dose cytarabine and mitoxantrone as salvage treatment for relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (RELAX): a multicentre, single-arm, phase 1/2 trial. Lancet Haematol. 2026;13(3):e157-e168.