

Новое в лечении острых миелобластных лейкозов

Поп В.П.

**Главный военный клинический госпиталь
им. акад. Н.Н. Бурденко
Москва, 2018**

Острые миелоидные лейкозы: все еще проблемные опухоли?

- Прогноз при ОМЛ, за исключением отдельных вариантов, остается довольно плохим
- В среднем, 5-летняя общая выживаемость (в США) составляет 27,4% (2008-2014 гг.) [для сравнения: в 1975 г. ОВ была 6,3%]
- При этом ранняя смертность (в течение 1-го мес.) выше при лечении больных ОМЛ в неакадемических центрах (29% vs. 16%), по сравнению с академическими (Bhatt V. et al. Am J Hematol. 2017;92(8):764-771)
- 5-л. общая выживаемость также хуже в неакадемических центрах (15% vs. 25%), по сравнению с академическими
- Для ОМЛ (в отличие от ХМЛ, ХЛЛ и ряда неходжкинских лимфом) за исключением АТРА, пока нет достаточного количества доступных новых препаратов
- Аллогенная трансплантация остается довольно токсичной и реально технически возможной для выполнения лишь 10-30% пациентам с показаниями к ней
- При ОМЛ, как и при других опухолях, тоже изредка случаются спонтанные ремиссии, напр., на фоне сепсиса (Mozafari R. et al. Case Rep Hematol. 2017;2017:9593750): мобилизация иммунной системы без химиотерапии?

Москва: ОМЛ (2010 г.)

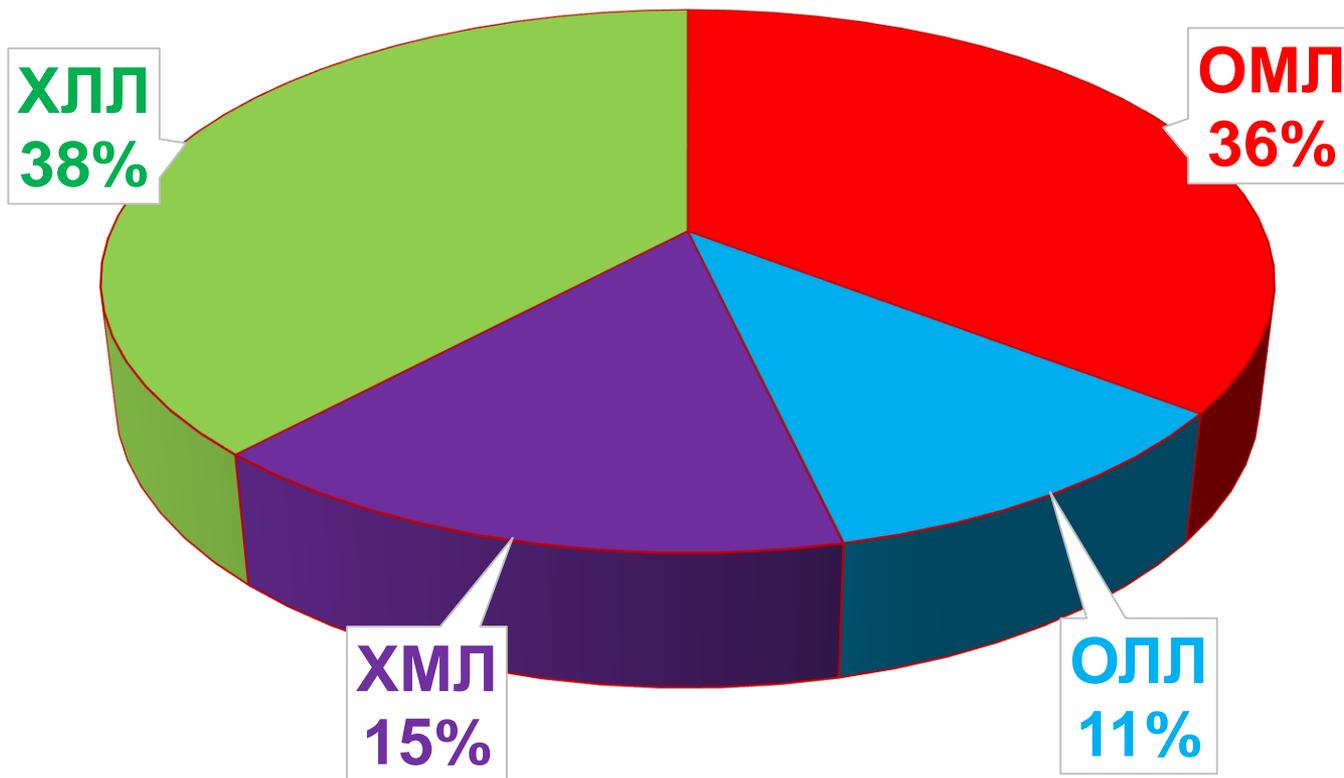
- n=286 (не-M3 варианты)
- Возраст: 18,2-92 г., медиана – 64,9 лет
- ПО – 27% (после интенсивной ПХТ – 48%)
- Первичная рефрактерность – 32%
- Ранняя летальность (первые 60 дней) – 42%
- 4-летняя ОВ: $9,8 \pm 1,9\%$, медиана 4-летней ОВ – 3,1 мес.
- После интенсивной ПХТ (41%) медиана ОВ была выше – $18,2 \pm 3,9\%$
- 4-летняя БРВ составила $36,1 \pm 5,7\%$, медиана – 17,5 мес.
- Ключевой проблемой терапии ОМЛ у взрослых в условиях практического здравоохранения остается высокая смертность в индукции, обусловленная ограниченными ресурсами сопроводительной терапии, неудовлетворительными санитарно-гигиеническими условиями и отсутствие собственных возможностей для проведения алло-ТГСК. Результаты лечения пожилых больных с ОМЛ с помощью стандартных подходов абсолютно неудовлетворительны.

Результаты ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

- N=173, возраст 18-60 лет (лечение в 2010-2017 гг.)
- Унифицированный протокол: 4 ц. «7+3» с различными антрациклинами (даунорубицин – 2 ц., идарубицин, митоксантрон) и постоянным введением цитарабина на втором индукционном цикле – n=139 (80%)
- Алло-ТГСК – 40%
- ПО – 78,6%, первичная рефрактерность – 13,9%
- Ранняя летальность – 7,5%
- 7-летняя ОВ – 40,7%, БРВ – 43,2%
- После достижения первой ПР независимыми факторами прогноза для оценки вероятности развития рецидива являются группа риска по цитогенетике, время достижения ПР и факт алло-ТГСК в первой ПР
- За 5 лет лечения выводы об основных факторах, влияющих на исходы терапии больных ОМЛ в возрасте от 18 до 60 лет, не изменились

54850 случаев основных типов лейкозов (США, 2018, прогноз)

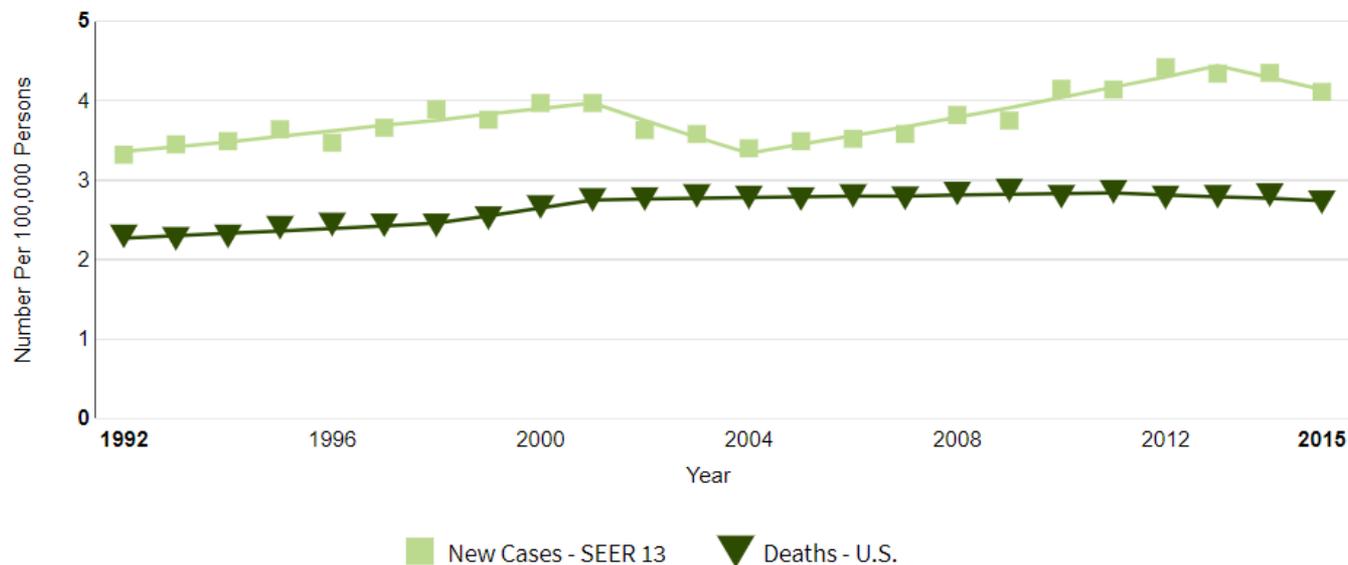
Лейкозы в США



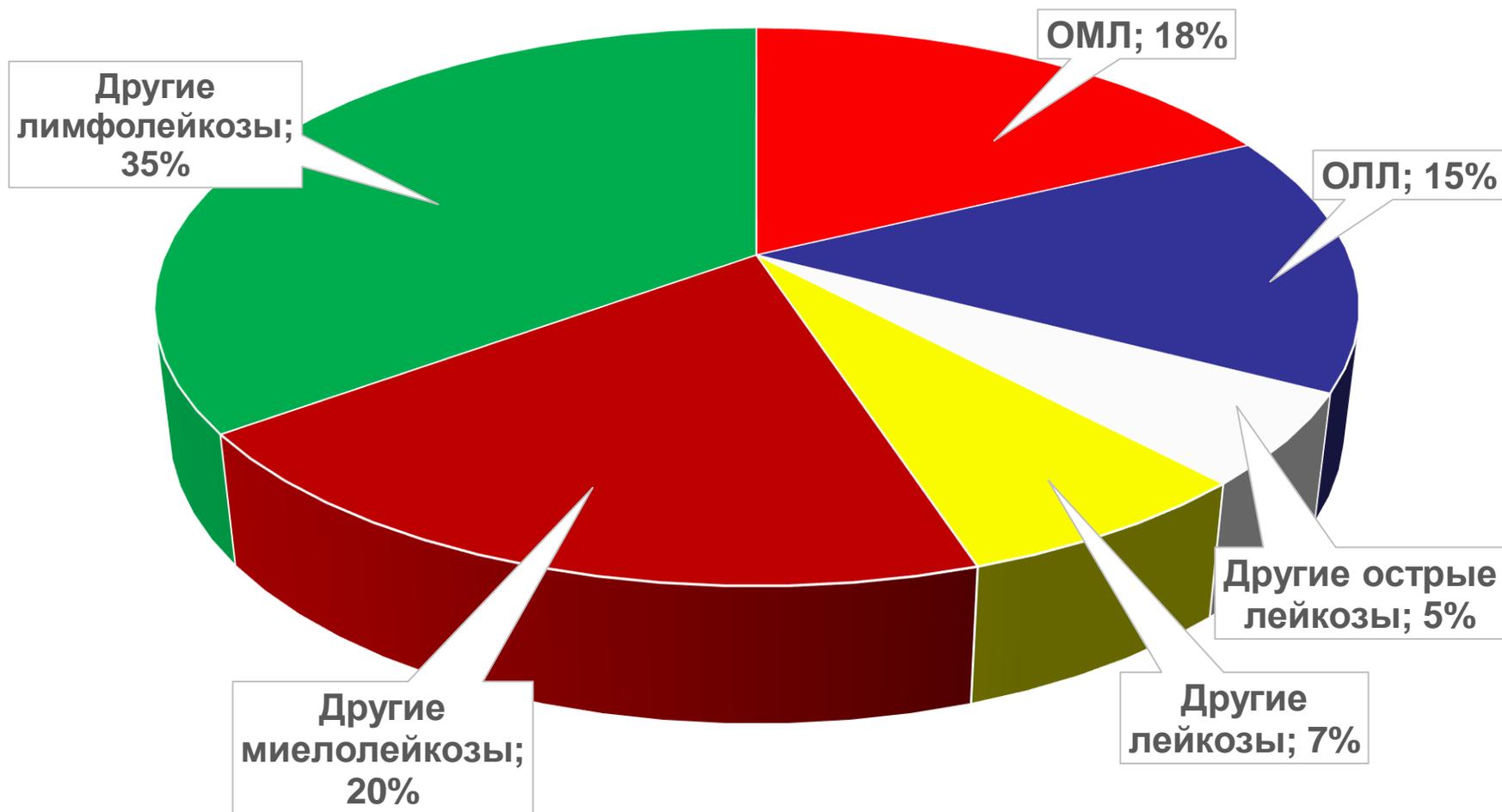
ОМЛ В США

Estimated New Cases in 2018	19,520
% of All New Cancer Cases	1.1%
Estimated Deaths in 2018	10,670
% of All Cancer Deaths	1.8%

Percent Surviving 5 Years
27.4%
2008-2014



Лейкозы в России: 12163 заболевших в 2017 г.



Заболеваемость лейкозами в России (2017)

- Острый миелолейкоз (С92.0) – 2158
- Острый лимфолейкоз (С91.0) – 1828
- Другие острые лейкозы (С93.0, 94.0,2,4,5, 95.0) – 648
- Другие лейкозы (хронический и подострый и т.д.) (С93.1-9, 94.1,3,7, 95.1-9) – 842
- Другие миелолейкозы (хронический, подострый, миелосаркома и т.д.) (С92.1-9) – 2418
- Другие лимфолейкозы (хронический и подострый и т.д.) (С91.1-9) – 4269

ОМЛ: ВОЗ классификация-2016

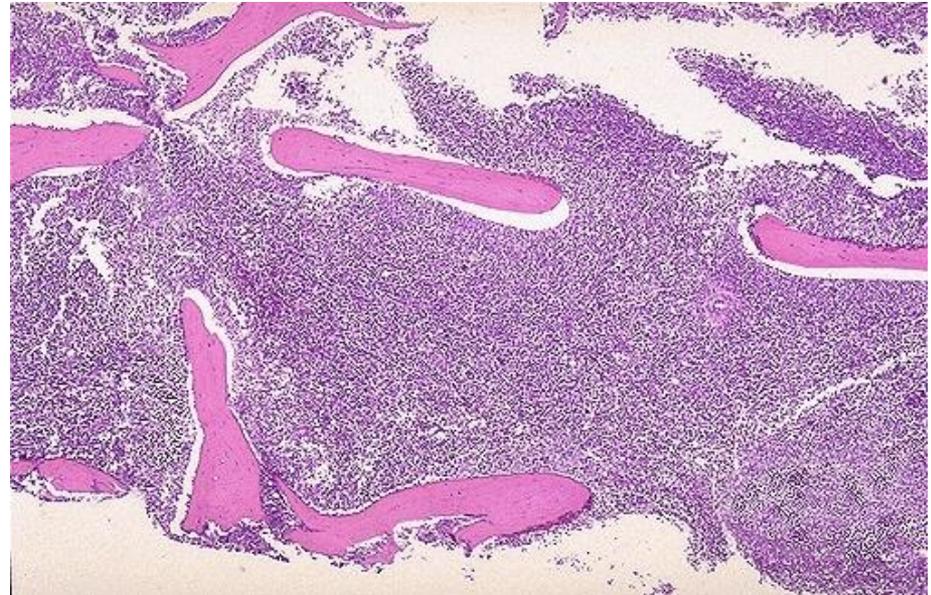
- **ОМЛ с характерными (рекуррентными) генетическими нарушениями**
 - с t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1
 - с inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22), CBFβ-MYH11
 - Острый промиелоцитарный лейкоз (ОМЛ с t(15;17)(q22;q12), PML-RARα
 - с t(9;11)(p21.3;q23.3), MLLT3-KMT2A
 - с t(6;9)(p23;q34.1), DEK-NUP214
 - с inv(3)(q21.3;q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2), GATA2, MECOM RPN1-EVI1
 - ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13.3;q13.3), RBM15-MKL1
 - с BCR-ABL1
 - с мутацией NPM1
 - с биаллельной мутацией CEBPA
 - с мутацией RUNX1 (ASHL1, p53, IDH1, IDH2 ?)
- **с миелодисплазией или предшествующим миелодиспластическим синдромом**
- **ОМЛ, связанные с проводимым ранее лечением**
- **ОМЛ, никак более не категоризованные**
 - с минимальной дифференцировкой
 - без созревания
 - с созреванием
 - Острый миеломоноцитарный лейкоз
 - Острый монобластный/моноцитарный лейкоз
 - Острый эритроидный лейкоз
 - Острый мегакариобластный лейкоз
 - Острый базофильный лейкоз
 - Острый панмиелоз с миелофиброзом
- **Миелоидная саркома**
- **Миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна**
- **Бластная плазмоцитоидная неоплазма из дендритных клеток**
- **Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки**
 - Острый недифференцированный лейкоз
 - Острый лейкоз со смешанным фенотипом с t(9;22)(q34;q11.2) BCR-ABL1
 - Острый лейкоз со смешанным фенотипом с t(v;11q23) с KMT2A реаранжеровка
 - Острый лейкоз со смешанным фенотипом В-миелоидный никак более не категоризованный
 - Острый лейкоз со смешанным фенотипом Т-миелоидный никак более не категоризованный

25

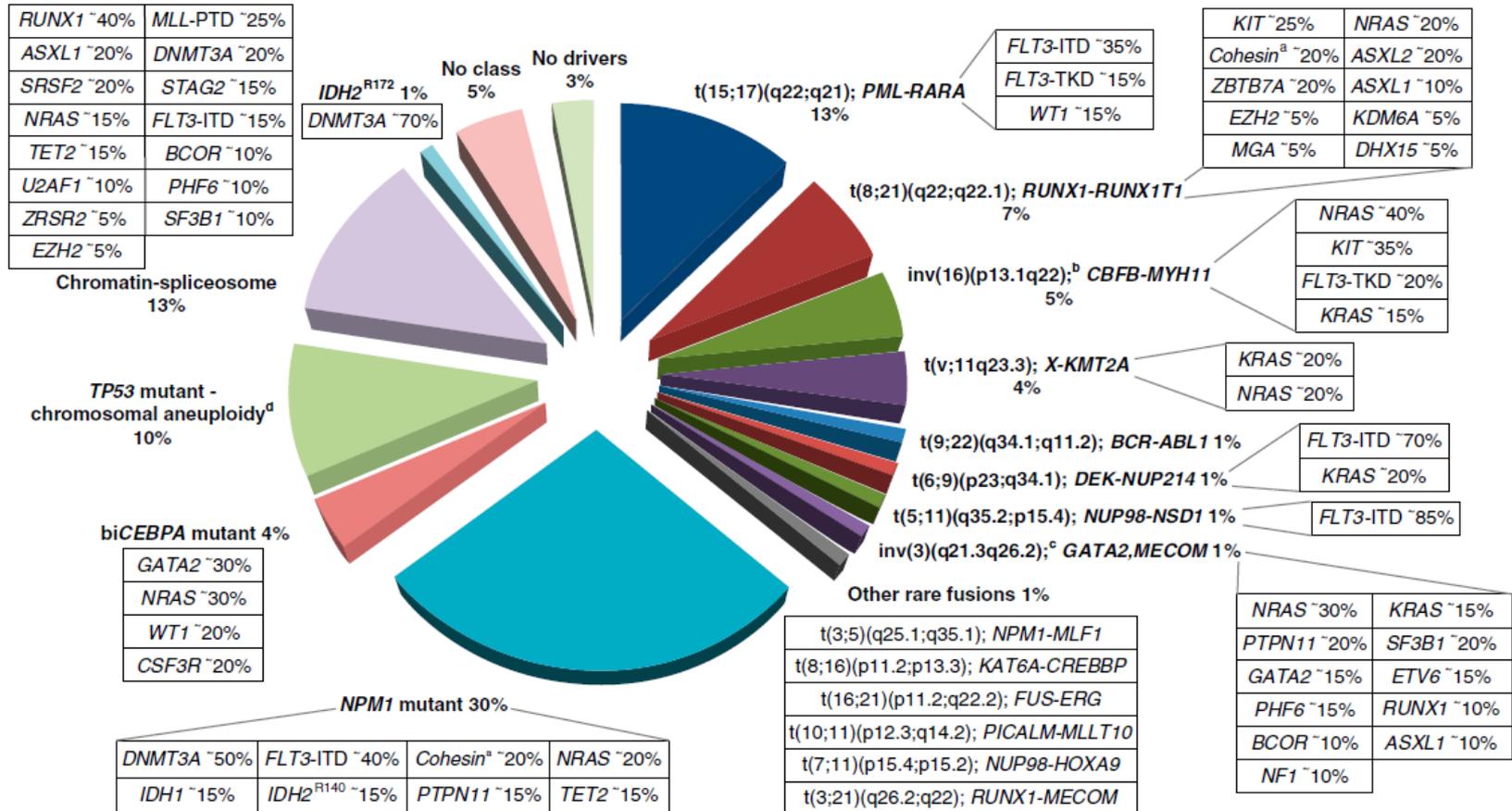
5

Молекулярные поломки при ОМЛ

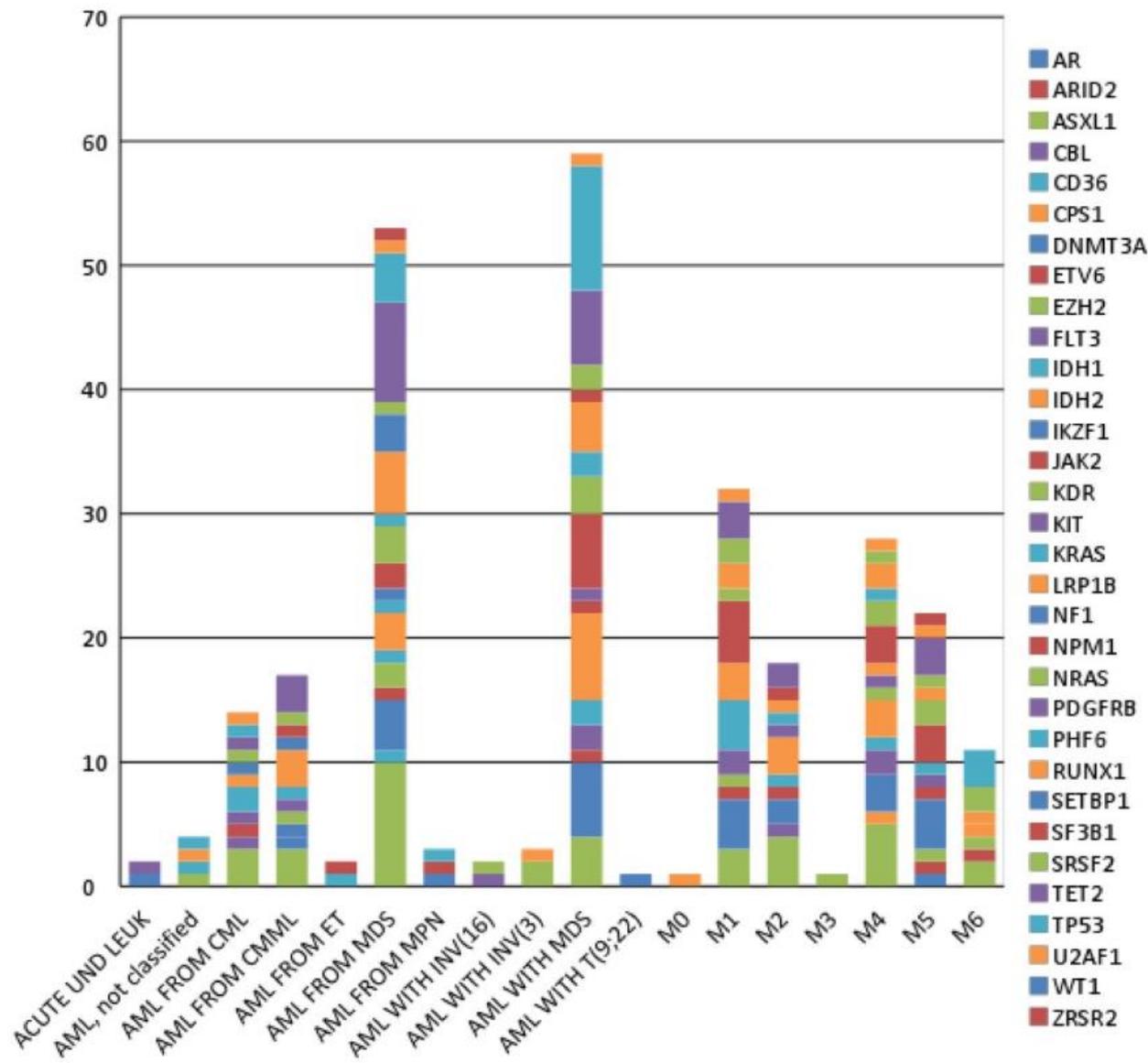
- Нарушение пролиферации
 - FLT3 мутации
 - Ras мутации
 - Другие: c-KIT мутации
- Блок дифференцировки
 - CBF ОМЛ (t(8;21) и inv(16))
 - PML-RAR α (t(15;17))
 - MLL транслокации (11q23)
 - Транслокации гена Нох
 - C/EBP α мутации
- Торможение апоптоза
 - Bcl-2 гиперэкспрессия
- Способность к самоподдержанию



Молекулярно-генетические особенности ОМЛ и мутации генов: основа для таргетной терапии



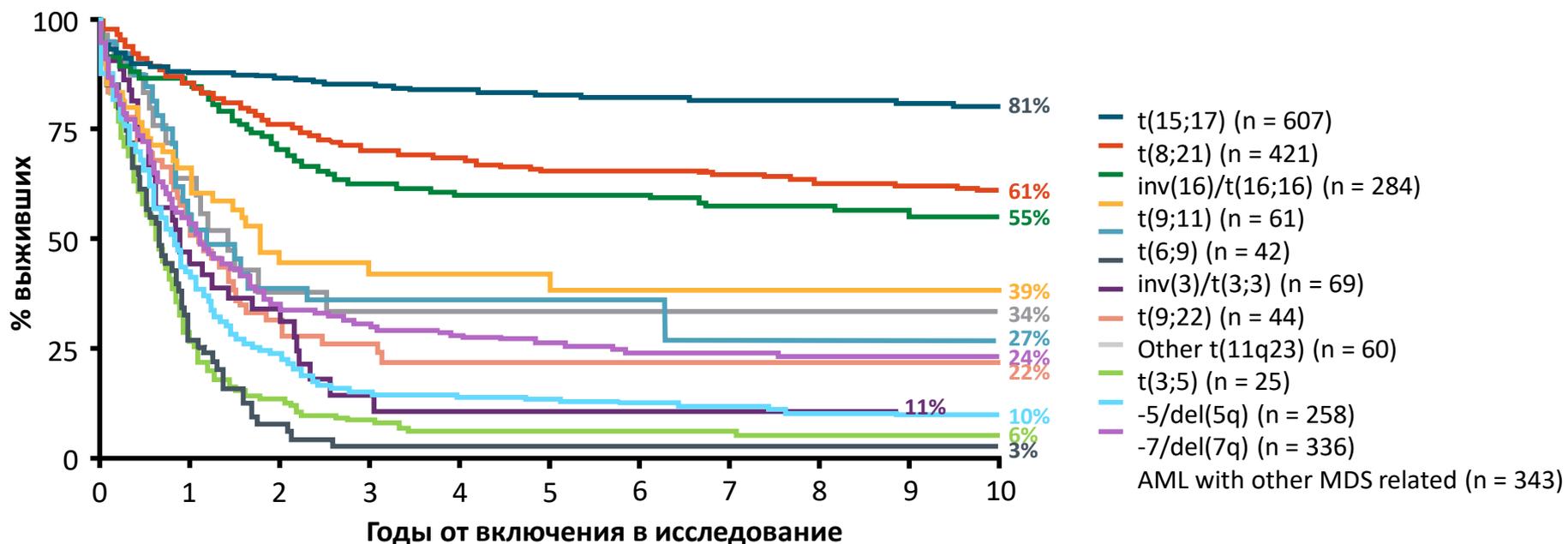
Мутационный ландшафт ОМЛ при использовании технологии секвенирования следующего поколения



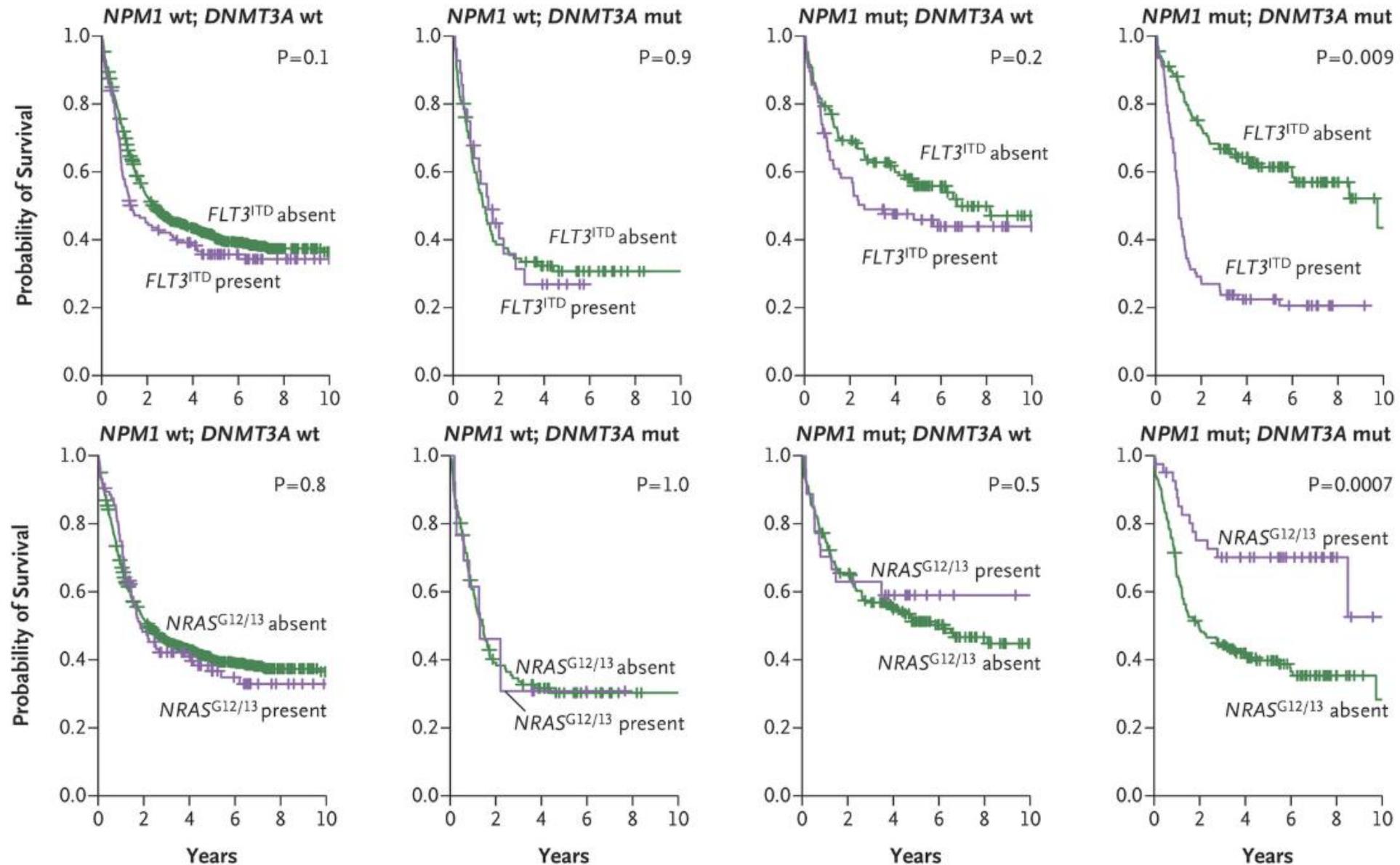
Hussaini M. et al.,
Cancer Genomics
Proteomics. 2018
Mar-Apr;15(2):121-
126.

Цитогенетика и выживаемость при ОМЛ (ВОЗ-классификация, 2008)

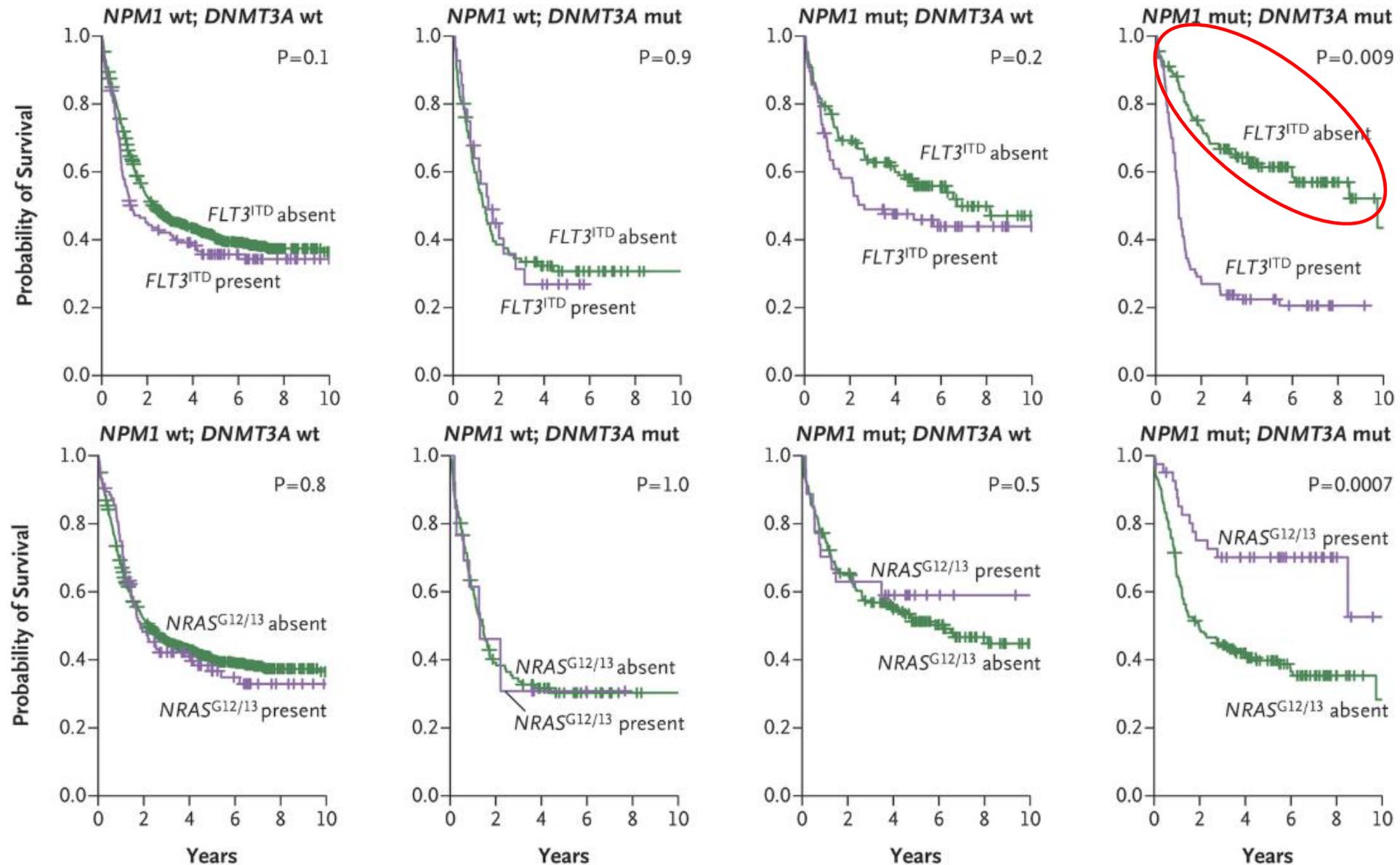
- ОВ в исследовании MRC/NCRI AML (N = 5876 пациентов, 16-59 лет)



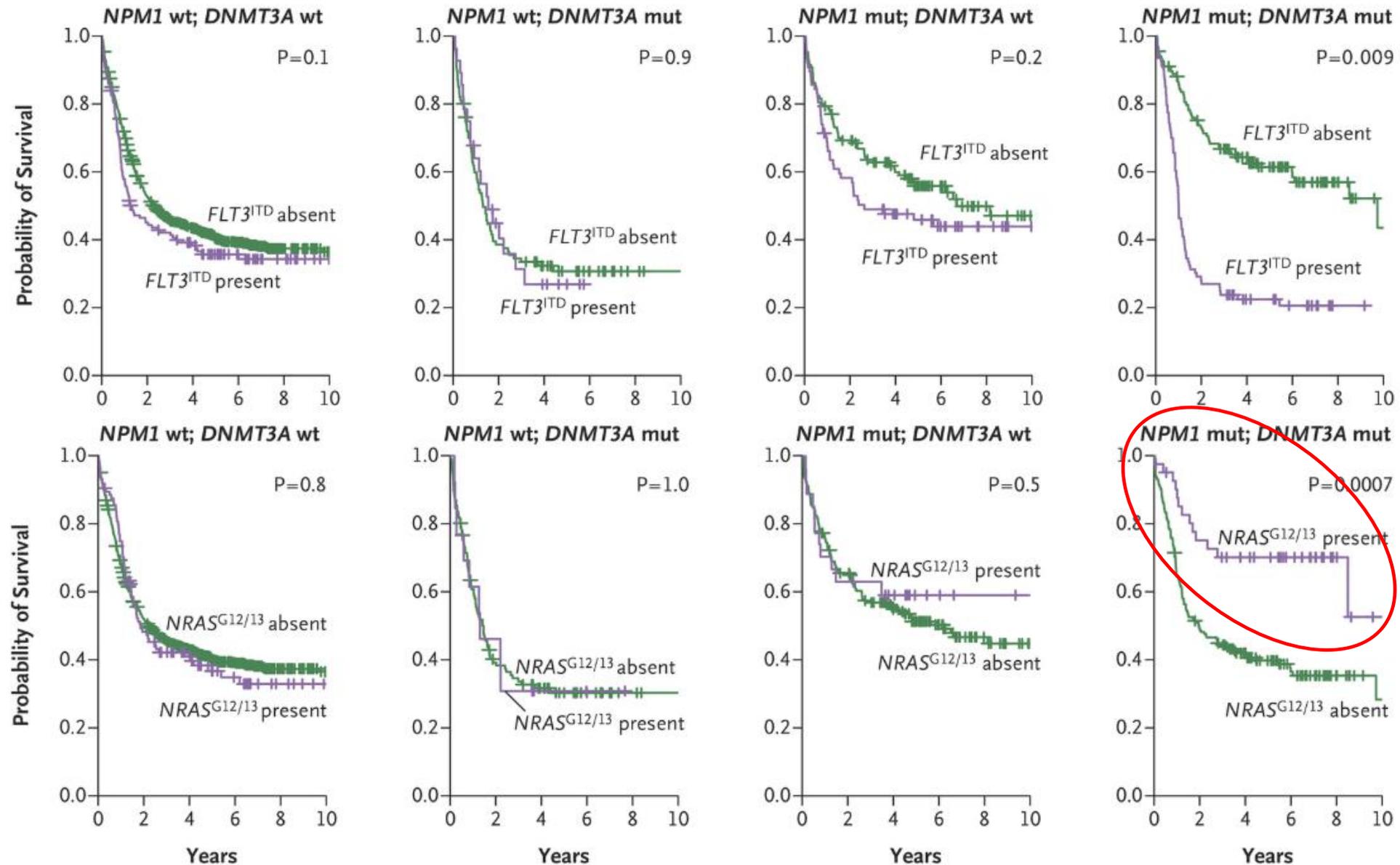
Влияние на ОВ генных взаимодействий (n=1540), Рараемтануи Е. et al., 2016



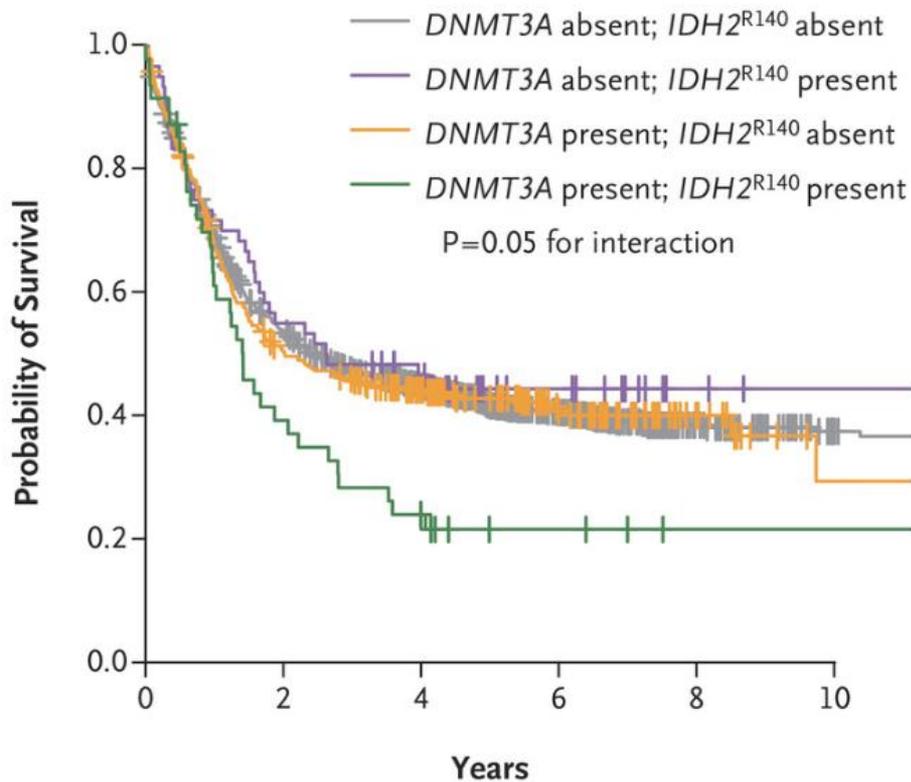
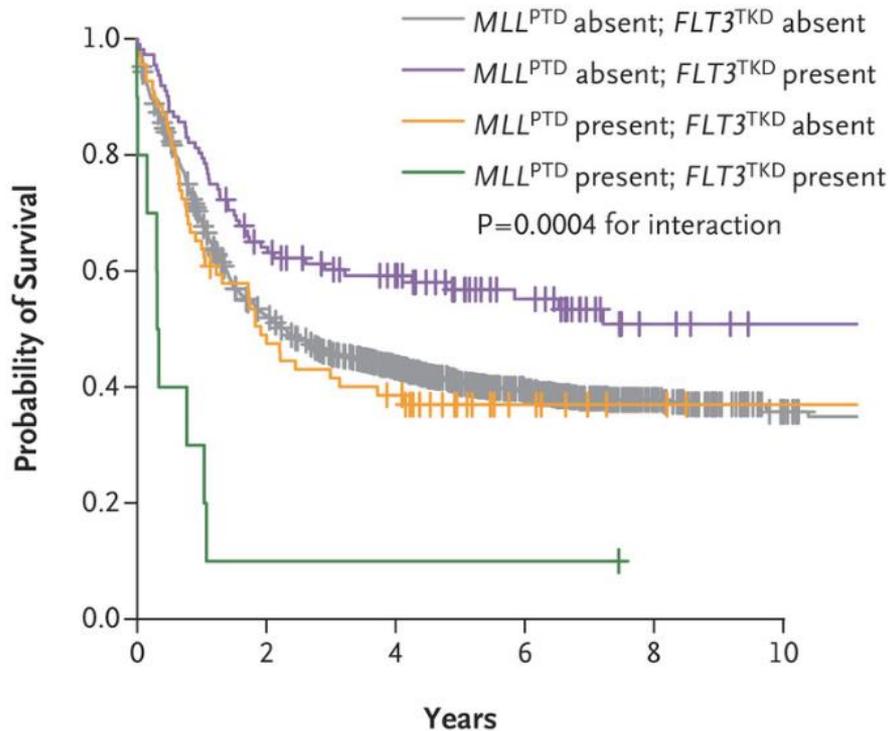
Влияние на ОВ генных взаимодействий (n=1540), Рараемтануил Е. et al., 2016



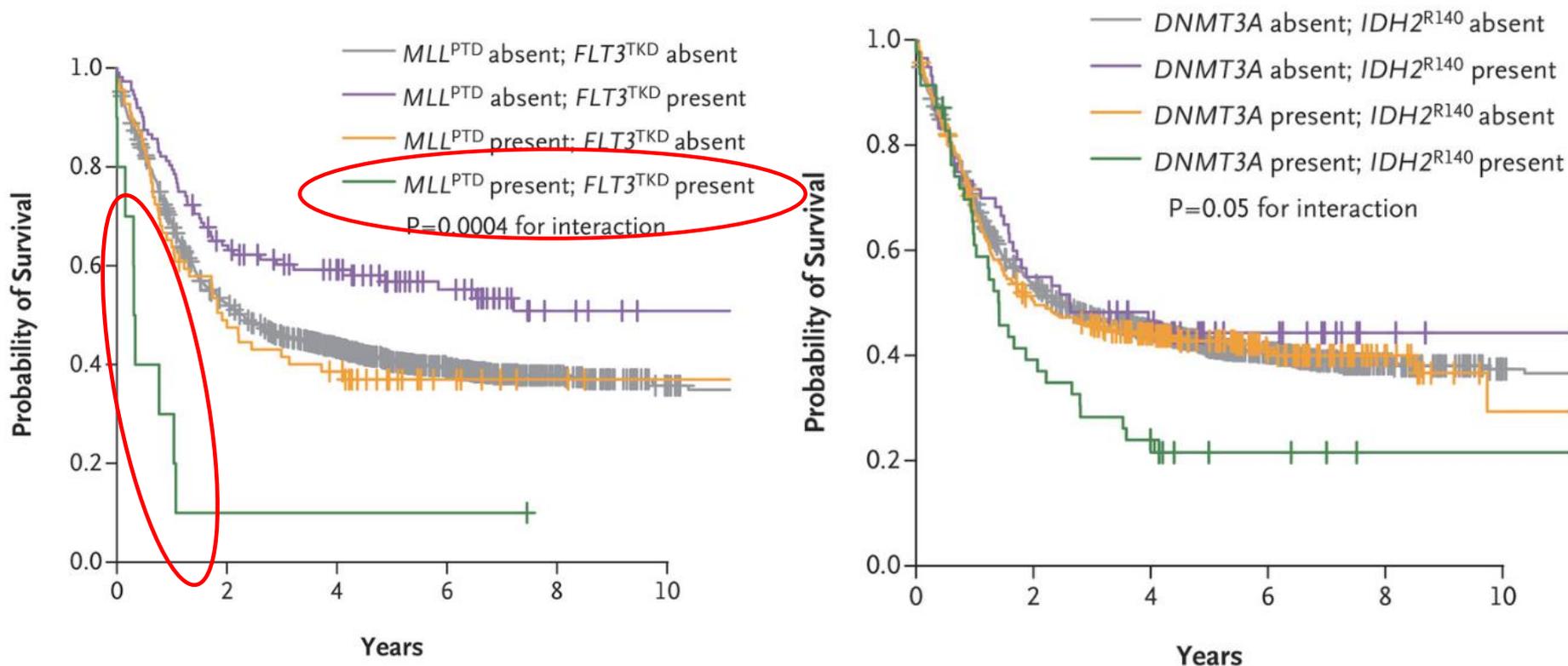
Влияние на ОВ генных взаимодействий (n=1540), Рараемтануи Е. et al., 2016



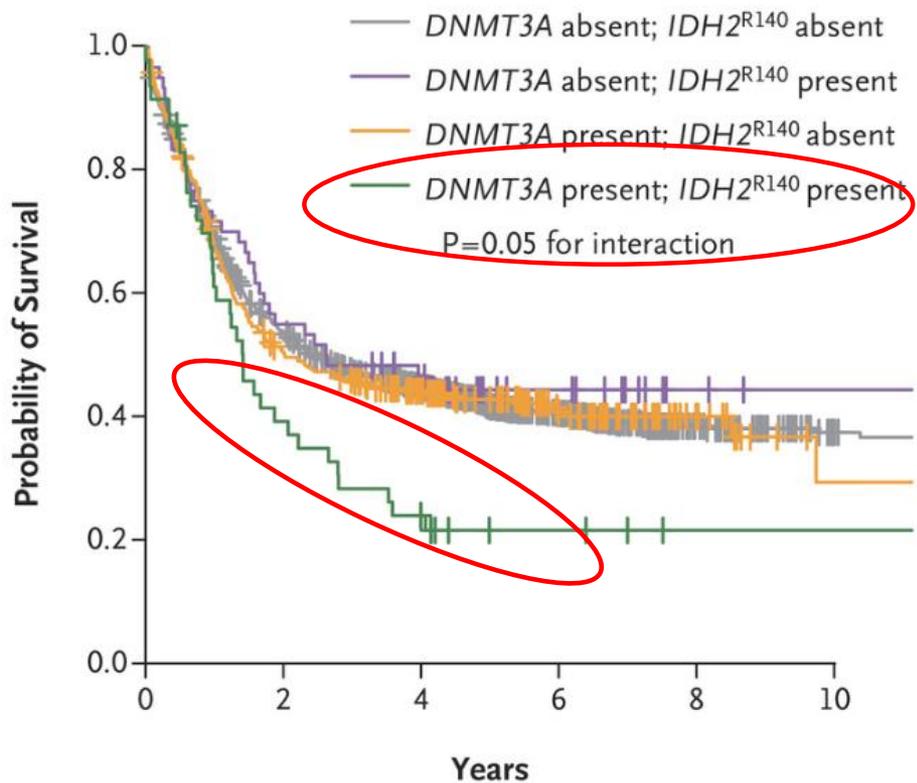
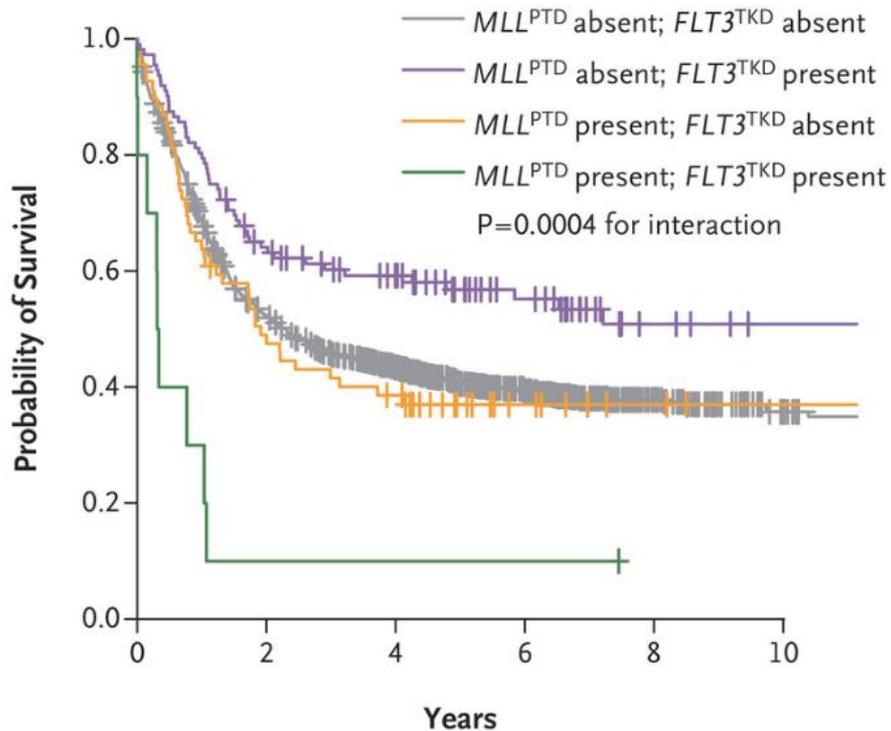
Влияние на ОВ генных взаимодействий-2 (n=1540)



Влияние на ОВ генных взаимодействий-2 (n=1540)



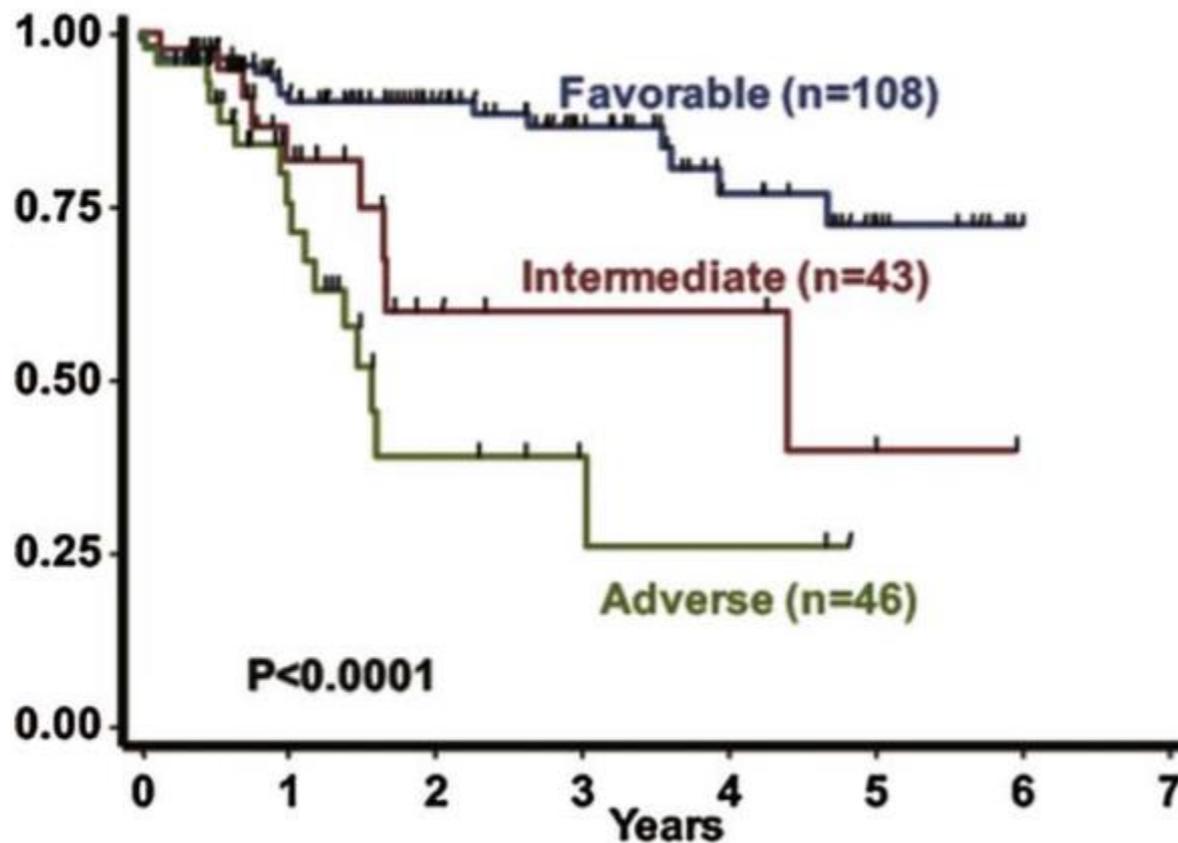
Влияние на ОВ генных взаимодействий-2 (n=1540)



Цитогенетические группы риска ОМЛ (European LeukemiaNet, ELN 2017)

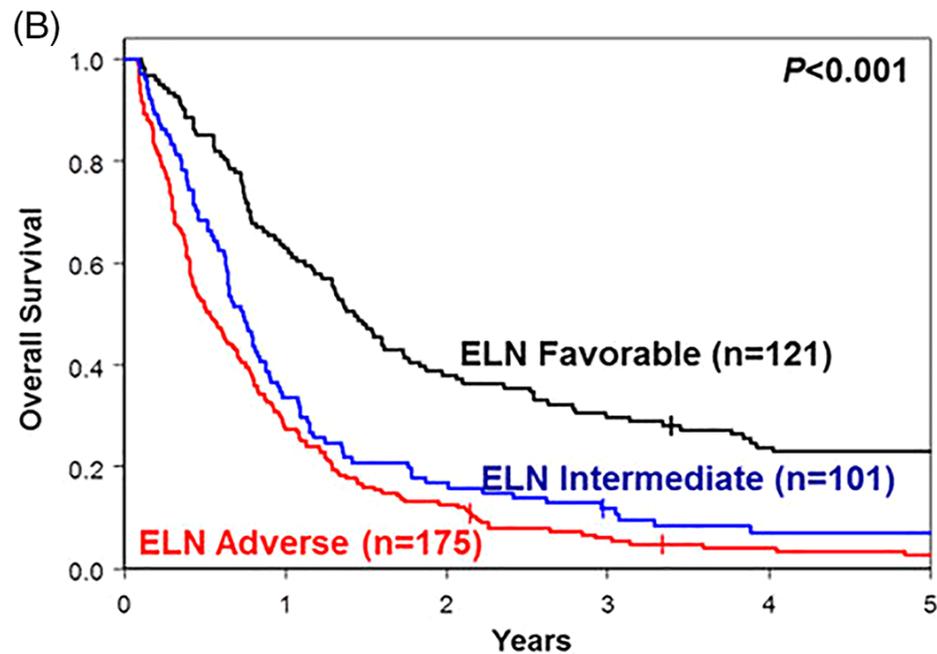
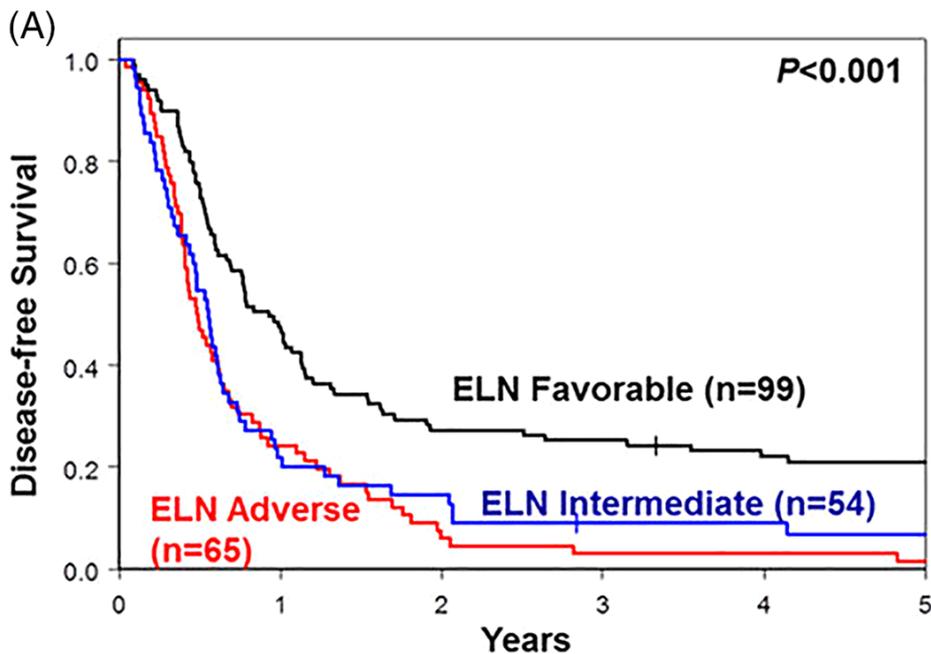
Категория риска	Генетические нарушения
Благоприятный	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 Мутация NPM1 без FLT3-ITD или с FLT3-ITD ^{low} Биаллельная мутация CEBPA
Промежуточный	Мутация NPM1 и FLT3-ITD ^{high} Дикий тип NPM1 без FLT3-ITD или с FLT3-ITD ^{low} (без генетических нарушений плохого риска) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Цитогенетические аномалии, не классифицированные как благоприятные или плохие
Плохой	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); реарранжировка KMT2A t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) -5 или del(5q); 27; 217/abn(17p) Комплексный кариотип, моносомальный кариотип Дикий тип NPM1 и FLT3-ITD ^{high} Мутация RUNX1 Мутация ASXL1 Мутация TP53

Общая выживаемость в зависимости от группы риска ОМЛ (ELN 2017), Япония



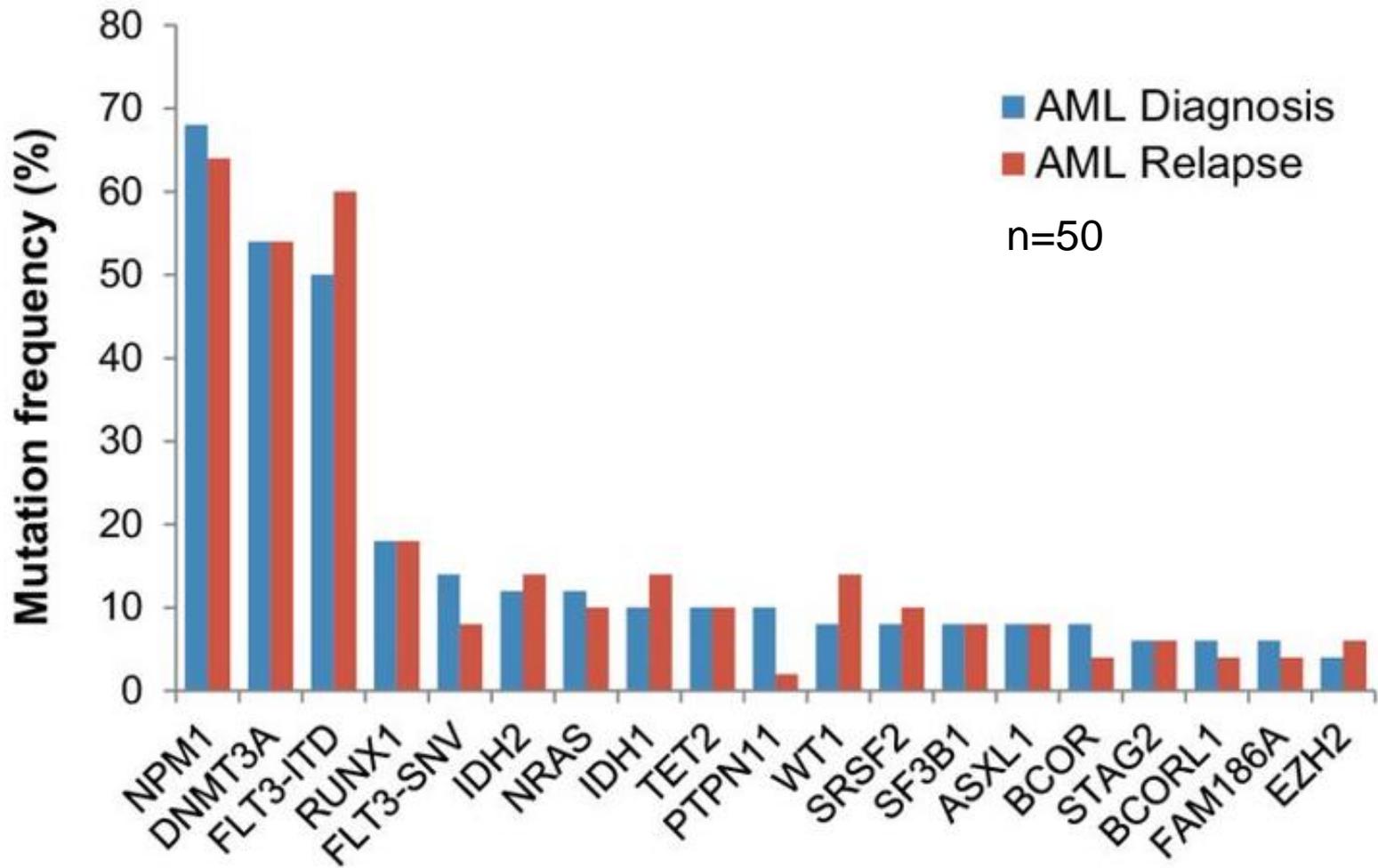
n=197; возраст 15–64

Выживаемость в зависимости от группы риска ОМЛ (ELN 2017): свободная от заболевания (А) и общая (В) выживаемости (США)

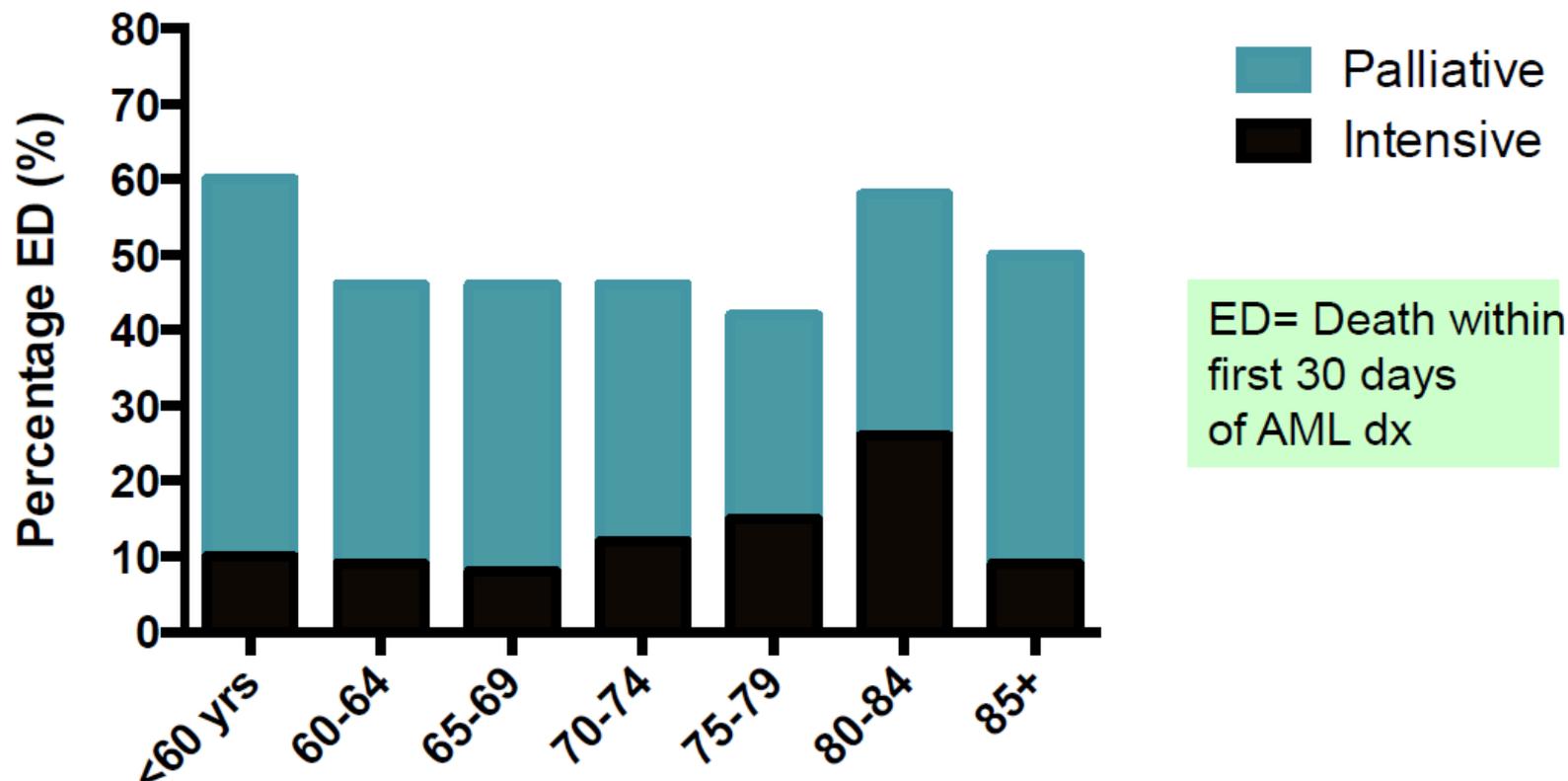


n=423; возраст 60–85,
медиана – 69 лет

При рецидиве мутации появляются и у пациентов ОМЛ без цитогенетических нарушений в дебюте, что приводит к клональной эволюции



Проведение химиотерапии больным с ОМЛ уменьшает частоту ранней смерти по сравнению с паллиативной терапией



7 + 3 = ...45 лет

- Темы по лечению ОМЛ традиционно непростые, отчасти скучные, поскольку там много лет не происходило особого прогресса
- **Уже 45 лет назад, в 1973 г., как разработана комбинация цитарабина и даунорубина для лечения ОМЛ:**
 - Yates JW, Wallace HJ Jr, Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. Cancer Chemother Rep. 1973 Nov-Dec;57(4):485-8.
- Несмотря на эффективность этой терапии, в настоящее время имеется много вопросов
 - Сколько циклов 7+3 необходимо пациенту, резистентному к 1-му циклу 7+3? и какая доза препаратов должна быть после 1-го цикла?
 - Консолидация ремиссии: рекомендации ELN-2017 не содержат повторных 7+3, только цитарабин в средних и высоких дозах (+алло-ТГСК)
 - Длительная цитопения: повышенная чувствительность бластов к химиотерапии, осложнения – химионекроз КМ или гемофагоцитоз?
- Рандомизированных исследований по этому поводу нет. Несмотря на допустимость проведения еще 1 цикла, вероятность ответа низкая, поэтому все чаще предлагается переходить на альтернативную химиотерапию (высокие дозы цитарабина, новые препараты, алло-ТГСК)
- Нужны новые подходы для реализации таргетного и иммунотерапевтического подходов

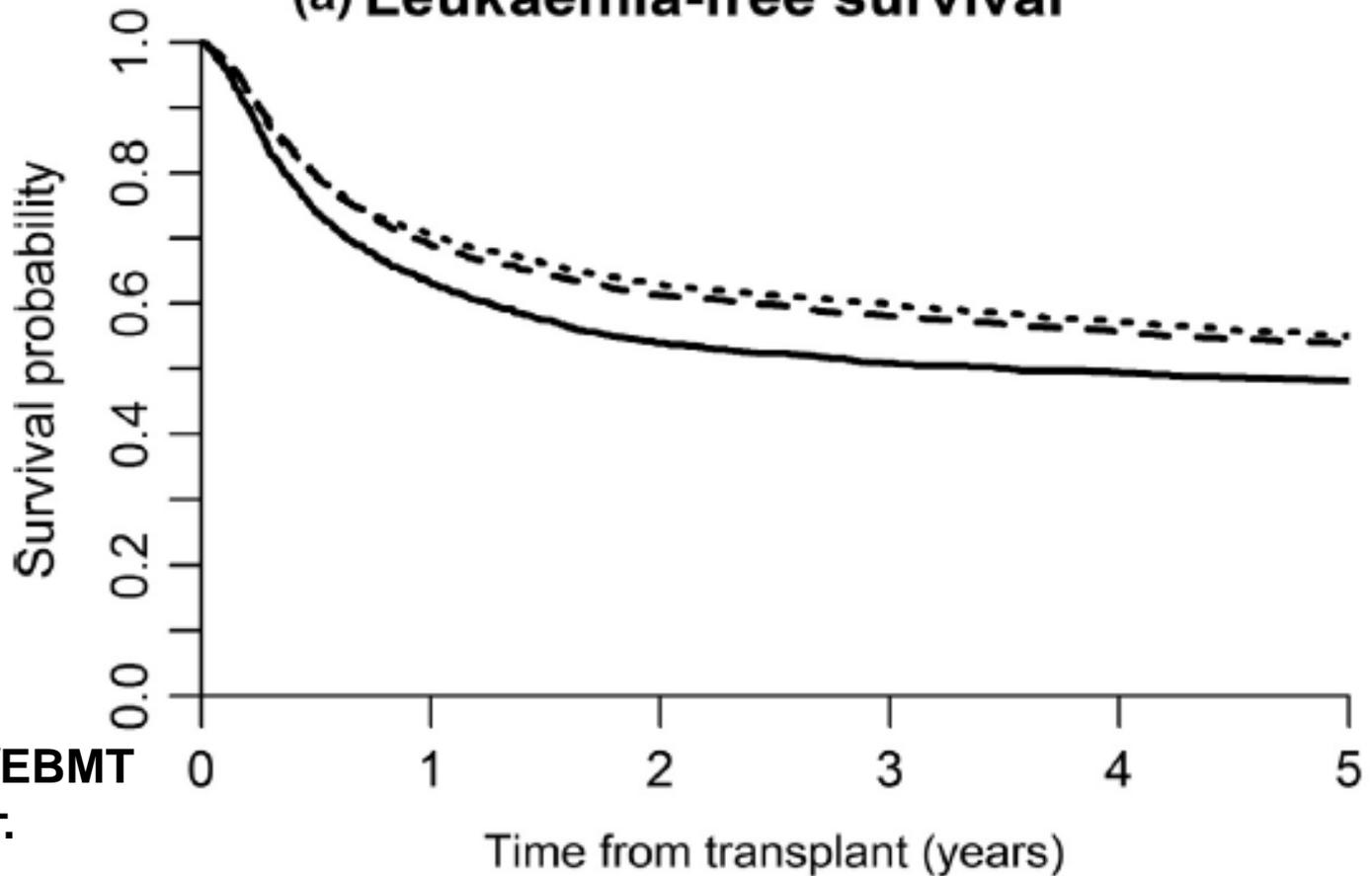
Изменения в стандартной терапии: протокол ОМЛ-17

- Проводится с января 2017 г. в НМИЦ гематологии МЗ РФ
- Дифференцированный подход на этапе индукции в зависимости от кариотипа бластных клеток
- Новая программа консолидации на основе протокола FLAG-IDA с редукцией доз препаратов
- После консолидации больных из группы благоприятного и промежуточного прогноза рандомизируют на два варианта поддерживающего лечения (6 курсов «5+5» или постоянно 6-МР + метотрексат)
- При неблагоприятном прогноза выполняют поддерживающее лечение курсами азациитидина+цитарабина в малых дозах до трех лет ПР
- Предусмотрена алло-ТГСК (не позднее 6,5 мес от достижения ПР); исключением из показаний к алло-ТГСК в первой ПР станет отсутствие МРБ после 1-го курса индукции

Алло-ТГСК при ОМЛ

Заболевание	Статус заболевания	Алло-ТГСК от сиблинга	Алло-ТГСК от хорошо совместимого неродственного донора	Алло-ТГСК от альтернативного донора	Ауто- ТГСК
ОМЛ	ПО1 (низкий риск) ^a	КО/II	И/II	ОНР/II	КО/I
	ПО1 (промежуточный риск) ^a	С/II	КО/II	И/II	С/I
	ПО1 (высокий риск) ^a	С/II	С/II	КО/II	КО/I
	ПО2	С/II	С/II	КО/II	КО/II
	ПО3 (начинающийся рецидив)	С/III	КО/III	И/III	ОНР/III
	М3 (по FAB) с молекулярным персистированием (МРБ)	С/II	КО/II	ОНР/III	ОНР/III
	М3 (по FAB) с молекулярным ПО2	С/II	КО/II	ОНР/III	С/II
	Рецидив или рефрактерность	КО/II	КО/II	И/II	ОНР/III

(a) Leukaemia-free survival

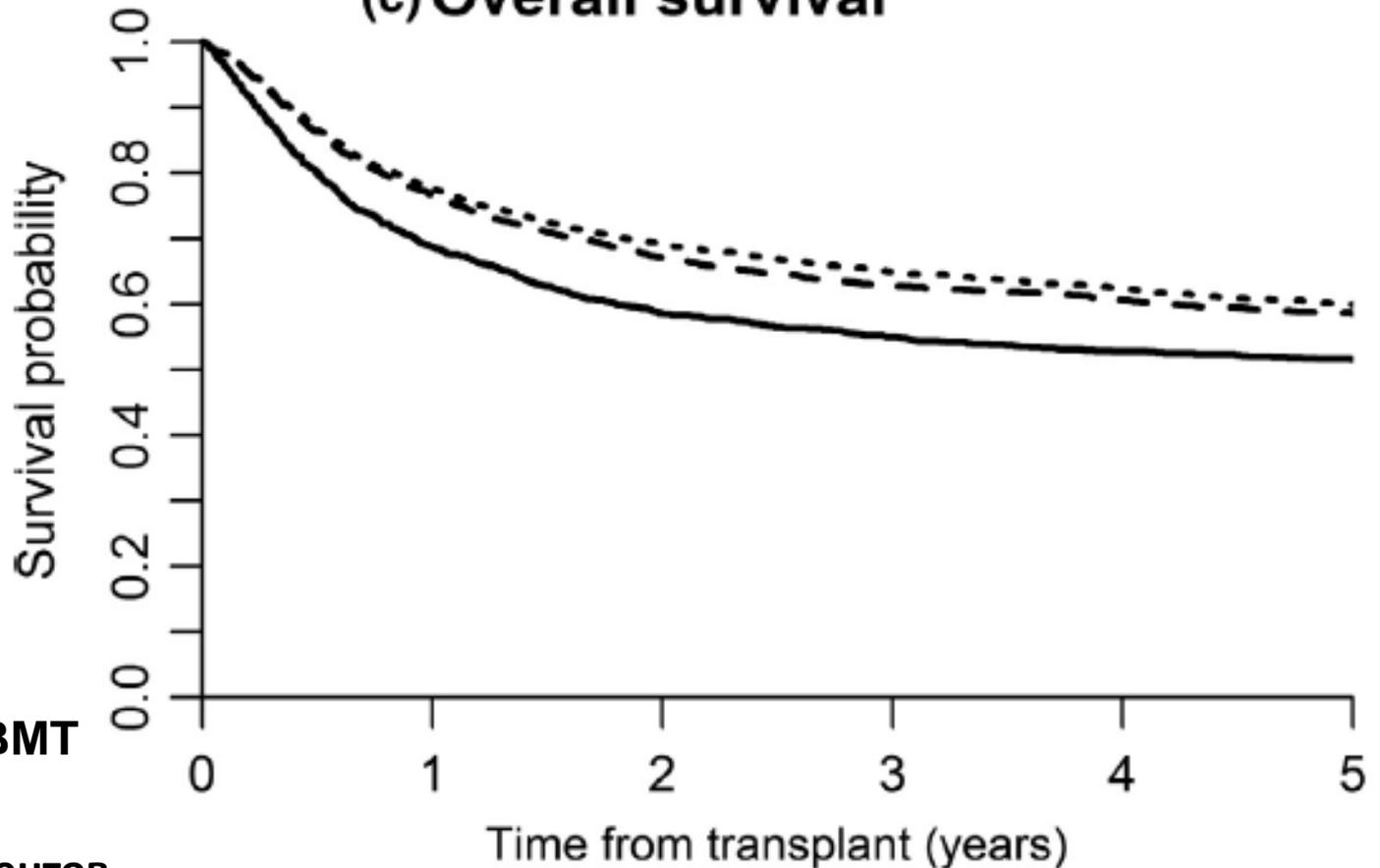


Анализ ALWP/EBMT за 1993-2012 гг.

Всего 20 187 пациентов (возраст 18+), из которых 4763 трансплантированы между 1993 и 2002 гг., 5835 в 2003-2007 гг. и 9589 в 2008-2012 гг.

Year of HSCT	HR	95% CI for HR	P
— 1993-2002 (ref)	-	-	-
- - 2003-2007	0.85	(0.77, 0.93)	<0.001
- . - 2008-2012	0.84	(0.77, 0.92)	<0.001

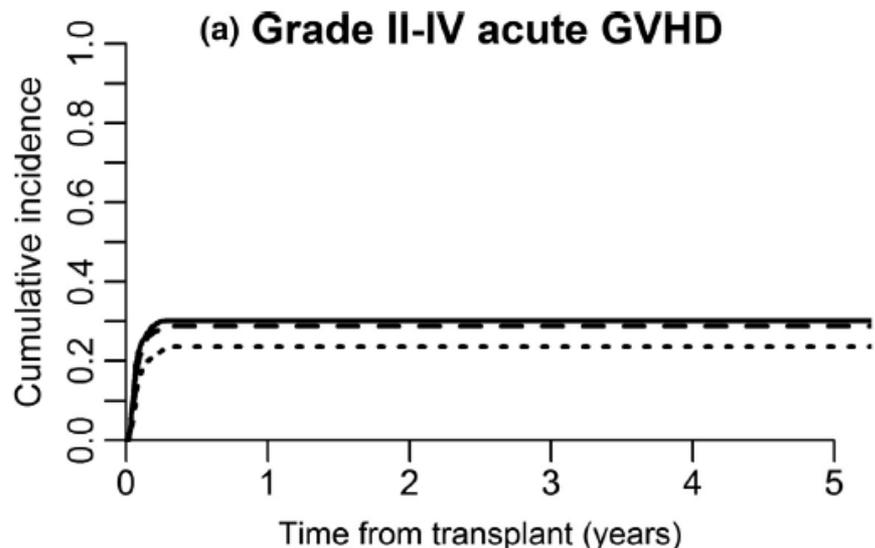
(c) Overall survival



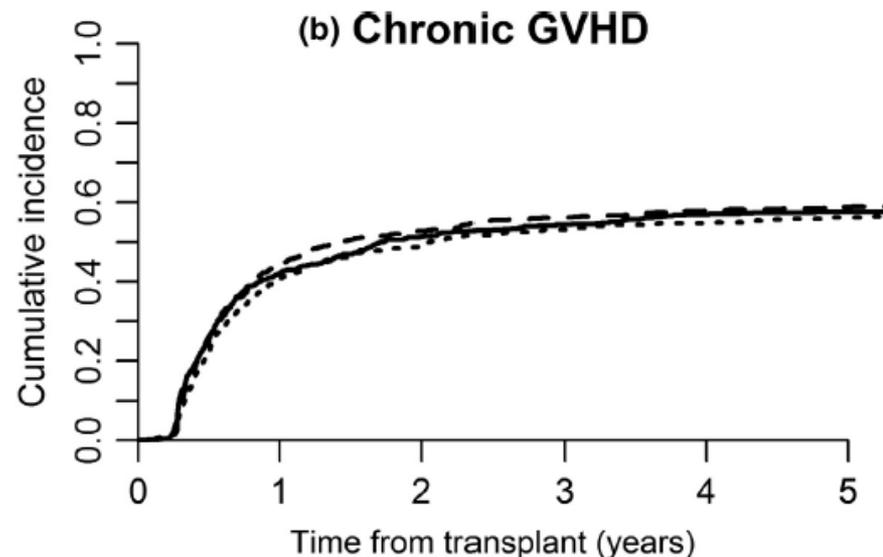
**Анализ ALWP/EBMT
за 1993-2012 гг.**

**Всего 20 187 пациентов
(возраст 18+), из которых
4763 трансплантированы
между
1993 и 2002 гг., 5835 в
2003-2007 гг. и 9589 в
2008-2012 гг.**

Анализ ALWP/ЕВМТ за 1993-2012 гг.: РТПХ

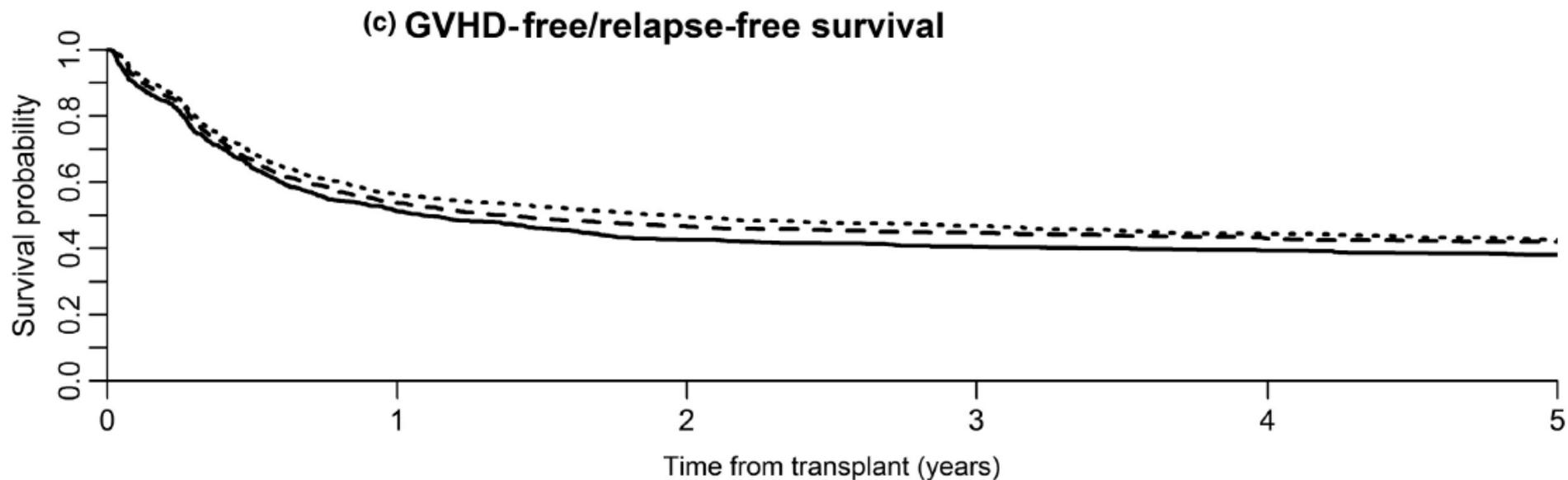


Year of HSCT	HR	95% CI for HR	<i>P</i>
— 1993–2002 (ref)	-	-	-
- · 2003–2007	0.95	(0.81, 1.11)	0.52
- · · 2008–2012	0.82	(0.68, 0.97)	0.02



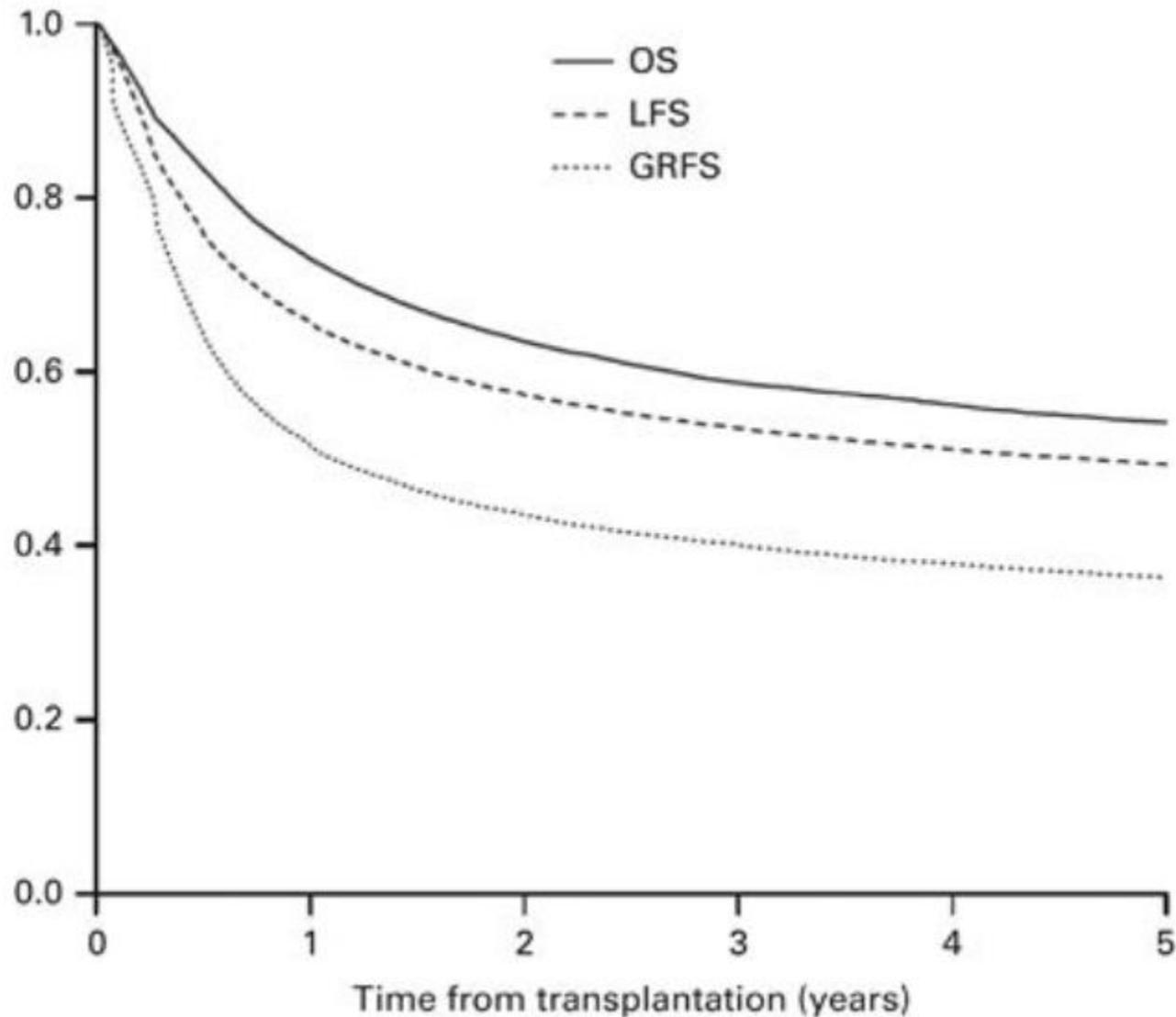
Year of HSCT	HR	95% CI for HR	<i>P</i>
— 1993–2002 (ref)	-	-	-
- · 2003–2007	1.03	(0.90, 1.16)	0.69
- · · 2008–2012	0.95	(0.82, 1.09)	0.44

Анализ ALWP/ЕВМТ за 1993-2012 гг.: выживаемость без РТПХ/рецидива



	Year of HSCT	HR	95% CI for HR	<i>P</i>
—	1993–2002 (ref)	-	-	-
- - -	2003–2007	0.91	(0.82, 1.01)	0.09
.....	2008–2012	0.88	(0.78, 0.99)	0.03

ОВ, выживаемость без лейкоза и выживаемость без РТПХ/рецидива (Анализ ALWP/EBMT за 2000-2014 гг., n=20 937)



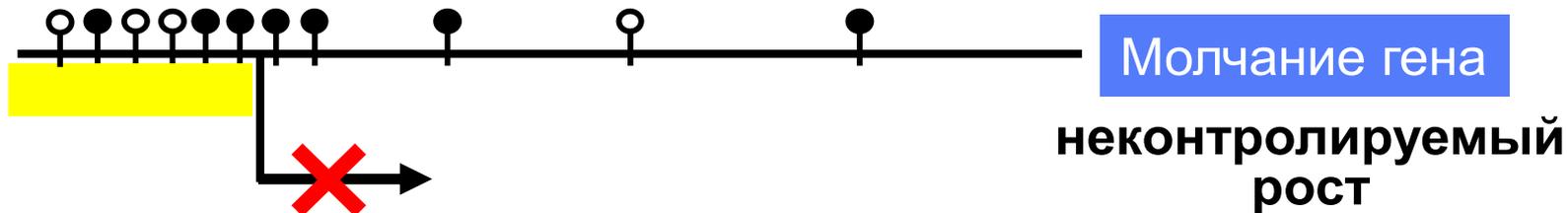
Гипометилирующие агенты

Роль гиперметилирования в патогенезе МДС и ОМЛ

Нормальные клетки

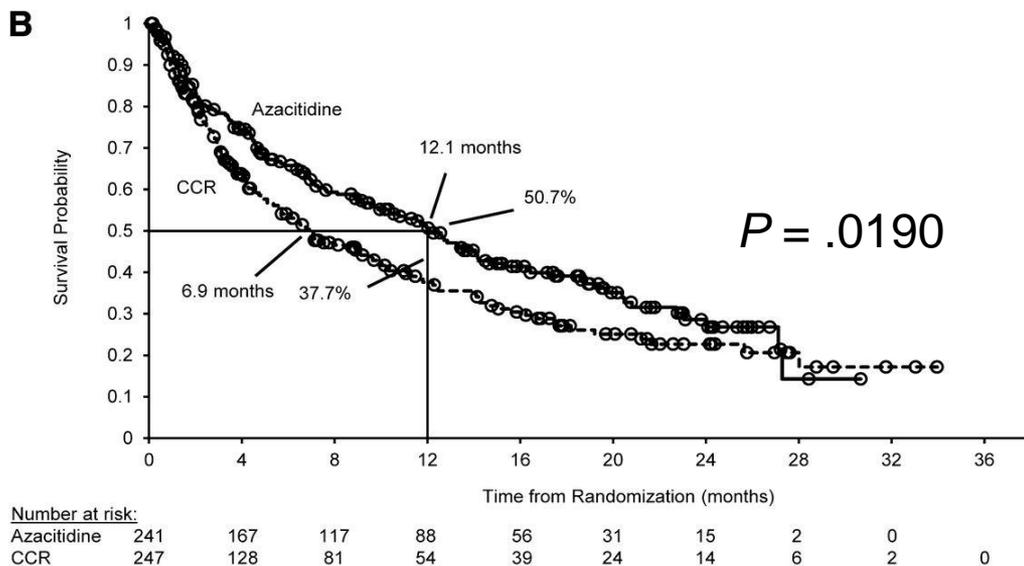
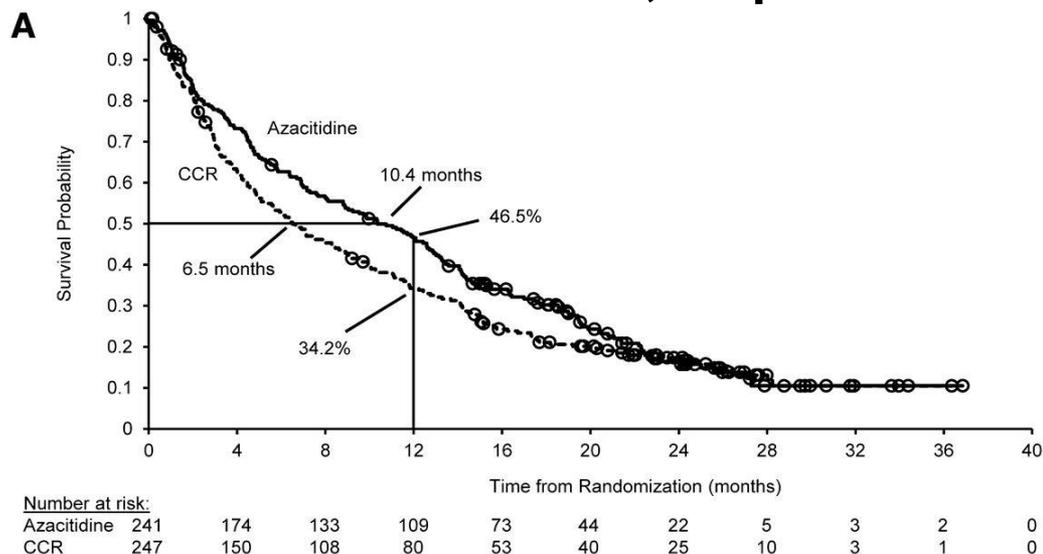


Опухолевые клетки



Для МДС/ОМЛ характерно гиперметилирование промоторной области некоторых генов-онкосупрессоров, что приводит к прекращению экспрессии этих генов и пролиферации опухолевых клеток

Азацитидин увеличивал медиану ОВ по сравнению с обычными методами лечения у пациентов с ОМЛ ≥65 лет, AZA-AML-001, III фаза



Особенности гипометилирующей терапии

- Особый механизм действия обуславливает необходимость проведения 4-6 курсов для оценки эффективности
- **Гипометилирующие агенты способны увеличивать продолжительность жизни и без достижения ПО**
- Это подтверждено в недавнем анализе 4 исследований SWOG, оценивших 1- и 3-летнюю ОВ после терапии 7+3 или AZA у пациентов ≤ 60 лет с ОМЛ – S0106 (n = 301) и S1203 (n = 261)), и S0703 (n = 133 ОМЛ, ≥ 60 лет) и S1117 (n = 277 МДС, ≥ 18 лет): **ОВ была сходной как у достигших ПОн, так и не достигших ПО/ПОн**
- Низкая токсичность и хорошая переносимость гипометилирующих агентов делают их лидирующей опцией в лечении больных ОМЛ, которым невозможно провести интенсивную ХТ, либо алло-ТГСК (в т.ч. у пациентов старших возрастных групп)

Пероральный азацитидин (СС-486)

- Исследуется с 2011 г. (I фаза, доза 180-600 мг/день в 1-7 дни цикла), результаты были обнадеживающими даже у ранее получавших инъекционный AZA (Garcia-Manero G. et al.)
- В настоящее время изучается назначение пероральной терапии AZA на 21 день (по 300 мг/день)
- В подгруппе ОМЛ в этой работе общий ответ (CR/CRi/PR) составил 22% (ранее большинство получали инъекционный AZA в связи с МДС)
- Профиль безопасности СС-486 был сравним с инъекционным AZA
- 21-дневный цикл СС-486 индуцировал ответ у гематологических больных с ОМЛ, МДС и ХММЛ, многие из которых ранее не ответили на инъекционный AZA

Отдельные мишени для терапии ОМЛ

- **Мишени, которые могут быть точно идентифицированы**
 - Эпитопы клеточной поверхности: CD33, CD123, NGK2D
 - Активированные киназы: FLT3, KIT
 - Другие мутации-усилители функций: мутантная *RAS*, *IDH1/2*
 - Ингибирование сплайсосомы: U2AF1, SF3B1
- **Мишени, которые определяются менее точно**
 - Некоторые антигены: WT1
 - Активированная транскрипция (бромодомен)
 - (Анти)-апоптотические белки (BCL-2, MDM2)
 - Метилирование гистона (DOT1L в реарранжированном MLL)
 - Репрессия транскрипции (HDAC, DNAMT)
 - Воздействие на митоз (PLK)
 - Другие воздействия на биологию клетки (протеин, обеспечивающий ядерный экспорт, белки Hedgehog)
 - Новые цитостатики (vosaroxin, sapacitabine)

Рекуррентные геномные мутации у первичных больных с ОМЛ

Мутация	Частота
FLT3	20–25% (ITD) и 5–10% (D835 TKD)
NPM1	Около 30%
CEBPA	Около 10%
KIT	Около 10%
DNMT3A	Около 20%
IDH1 и IDH2	5–15% (IDH1) и 10–20% (IDH2)
NRAS	Около 15%
TET2	5-20%
ASXL1	5-15%
RUNX1	5-20%
TP53	5-20%

Роль FLT3 в терапии ОМЛ

Midostaurin

(VEGFR, PDGFR α, β , c-Kit, SYK)

Lestaurtinib

(JAK2, tropomyosin receptor KinaseA)

Sorafenib

(raf, c-Kit, PDGFR, VEGFR)

Sunitinib

(raf, c-Kit, PDGFR, VEGFR)

Quizartinib

(c-Kit)

Ponatinib

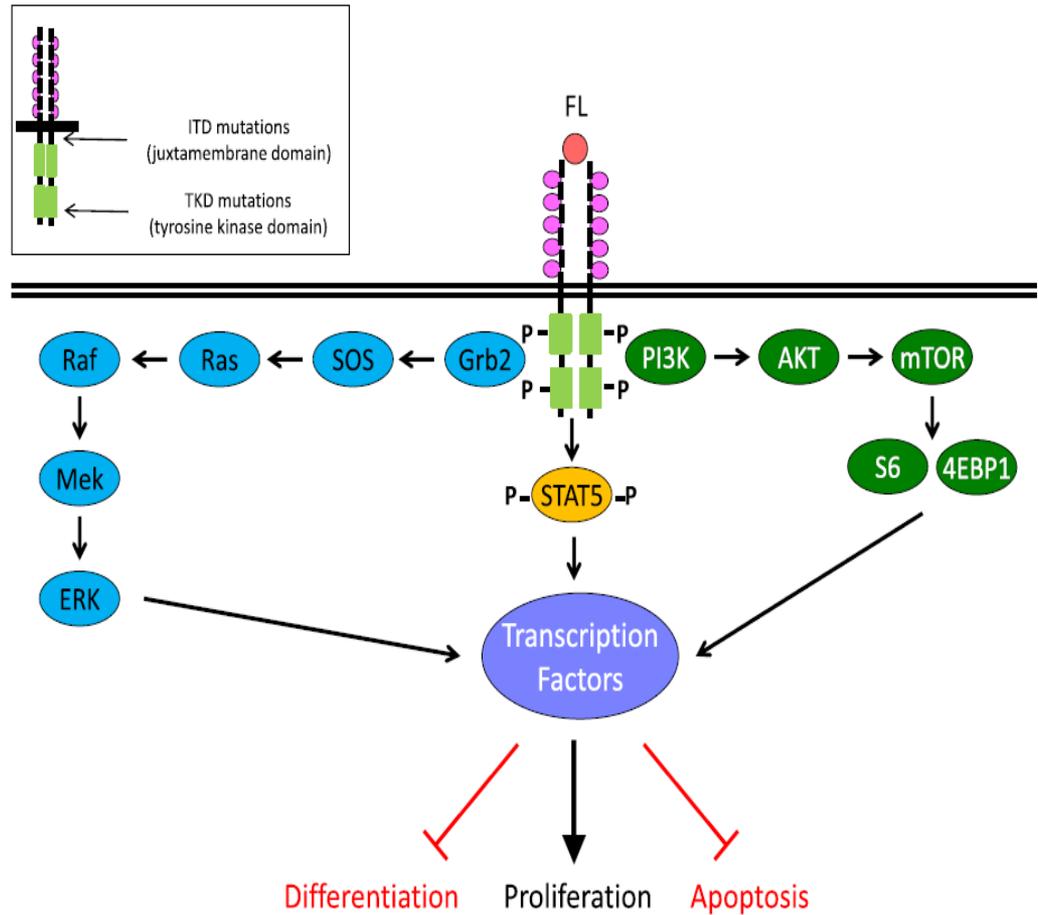
(BCR-ABL)

Crenolanib

(PDGFR)

Gilteretinib

(c-Kit, AXL kinase)

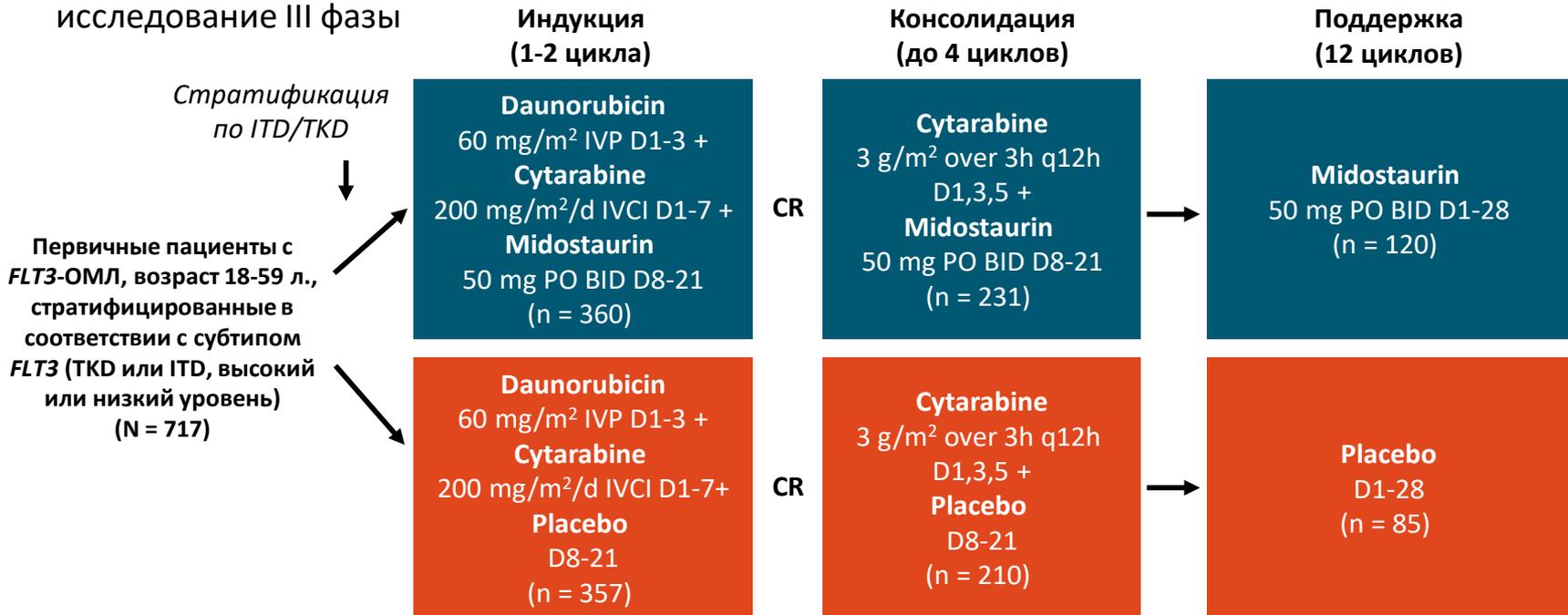


Активирующие мутации FLT3

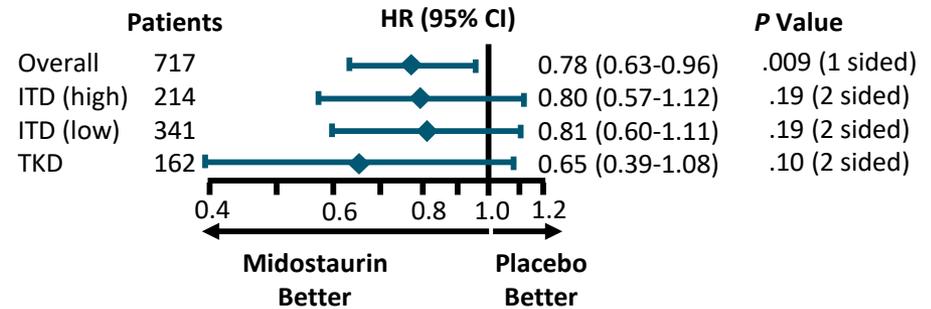
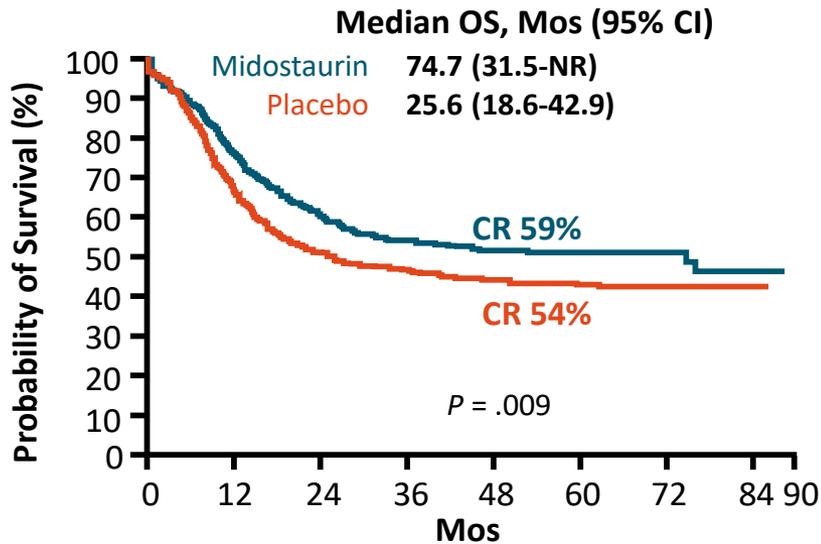
- Гиперэкспрессия *FLT3* выявляется при ОМЛ в 30% больных:
 - 23%: внутренняя тандемная дупликация
 - 7%: точечная мутация в домене тирозинкиназы
- Мутации, постоянно активирующие *FLT3* приводят к
 - Лиганд-независимому клеточному росту
- *FLT3-ITD* ассоциирована с повышенной частотой рецидива и короткой выживаемостью

RATIFY: Химиотерапия 1-й линии ± Мидостаурин (Rydapt) у пациентов ОМЛ с мутацией *FLT3*

- Рандомизированное исследование III фазы



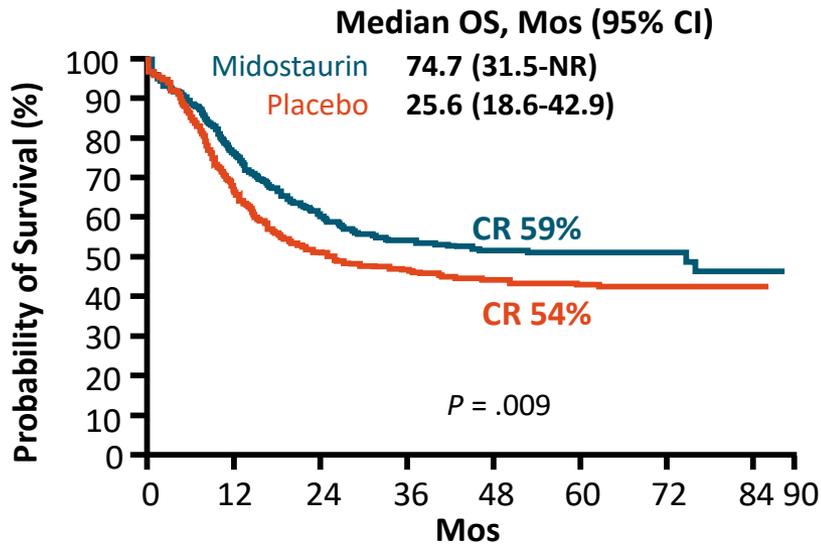
RATIFY: Общая выживаемость



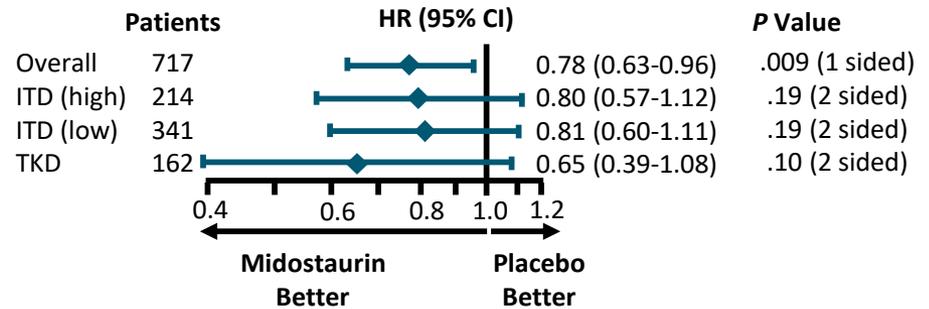
Midostaurin	360	269	208	181	151	97	37	1
Placebo	357	221	163	147	129	80	30	1

Одобен FDA в апреле 2017 г. для первичного ОМЛ с мутацией FLT3 + ХТ

RATIFY: Общая выживаемость



Midostaurin	360	269	208	181	151	97	37	1
Placebo	357	221	163	147	129	80	30	1



**Креноланиб + ХТ vs
Мидостаурин + ХТ, III
фаза, NCT03258931**

Одобен FDA в апреле 2017 г. для первичного ОМЛ с мутацией FLT3 + ХТ

ОМЛ с мутацией FLT3 у РР ОМЛ: Гилтеритиниб (Xospata)

- Пероральный ингибитор FLT3
- III фаза клинического исследования ADMIRAL (NCT02421939): гилтеритиниб VS терапии спасения у взрослых пациентов ОМЛ с рефрактерностью или рецидивом после 1-й линии терапии
- ПО/ПОн – 21% (только у FLT3-ITD или FLT3-ITD/TKD – у 29 больных из 126, но ни у кого из 12 пациентов с FLT3-TKD)

Одобен FDA в ноябре 2018 г. для РР ОМЛ с мутацией FLT3

Мутации изоцитратдегидрогеназы *IDH1* и *IDH2* при ОМЛ

- *IDH*-мутации встречаются у ~ 16% всех случаев ОМЛ
 - *IDH1*: ~ 7,5%
 - *IDH2*: ~ 8,5%
- *IDH*-мутации ассоциируются с
 - Высоким количеством тромбоцитов
 - Нормальным кариотипом
 - *NPM1* без *FLT3*-мутаций
 - Снижением лейкоцитов
 - Пожилым возрастом (только *IDH2*)

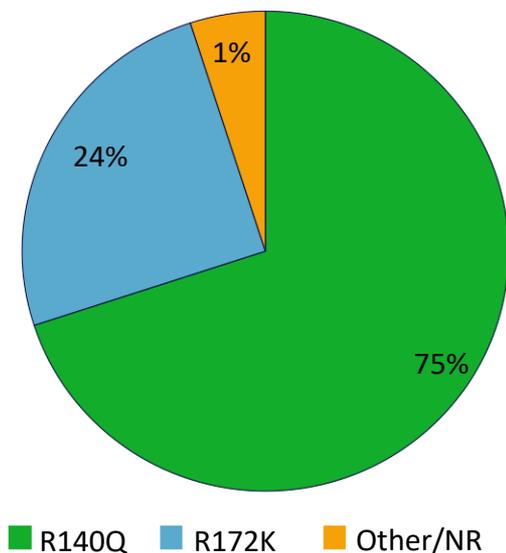
Ингибитор мутации IDH1 Ивосидениб (Tibsovo, AG-120)

- Соматические мутации IDH1 и IDH2 приводят к накоплению онкометаболита 2-гидроксиглутарата^[1]
 - Эпигенетические изменения, нарушающие клеточную дифференцировку
 - Частота при ОМЛ
 - IDH1: 7-14%
 - IDH2: 8-19%
- Мутация IDH выявляется при множестве солидных опухолей и онкогематологии^[1, 2]
- Ивосидениб (AG-120): пероральный мощный обратимый селективный ингибитор фермента IDH1^[3]

Одобен FDA в июле 2018 г. для рецидивирующего/рефрактерного ОМЛ с мутацией *IDH1*

Ингибитор мутации IDH2 Энасидениб (Idhifa, AG-221)

Пациенты с мутациями *IDH2*
(N = 239)



Response in R/R AML Patients, n (%)	Enasidenib	
	100 mg QD (n = 109)	All Doses* (n = 176)
ORR	42 (38.5)	71 (40.3)
Best response		
▪ CR	22 (20.2)	34 (19.3)
▪ CRp/CRi	7 (6.4)	12 (6.8)
▪ PR	3 (2.8)	11 (6.3)
Median response duration, mos	5.6	5.8

*Enasidenib administered at 50-650 mg QD.

Одобен FDA в августе 2017 г. для рецидивирующего/рефрактерного ОМЛ с мутацией *IDH2*

Ивосидениб (Tibsovo) vs Энасидениб (Idhifa)

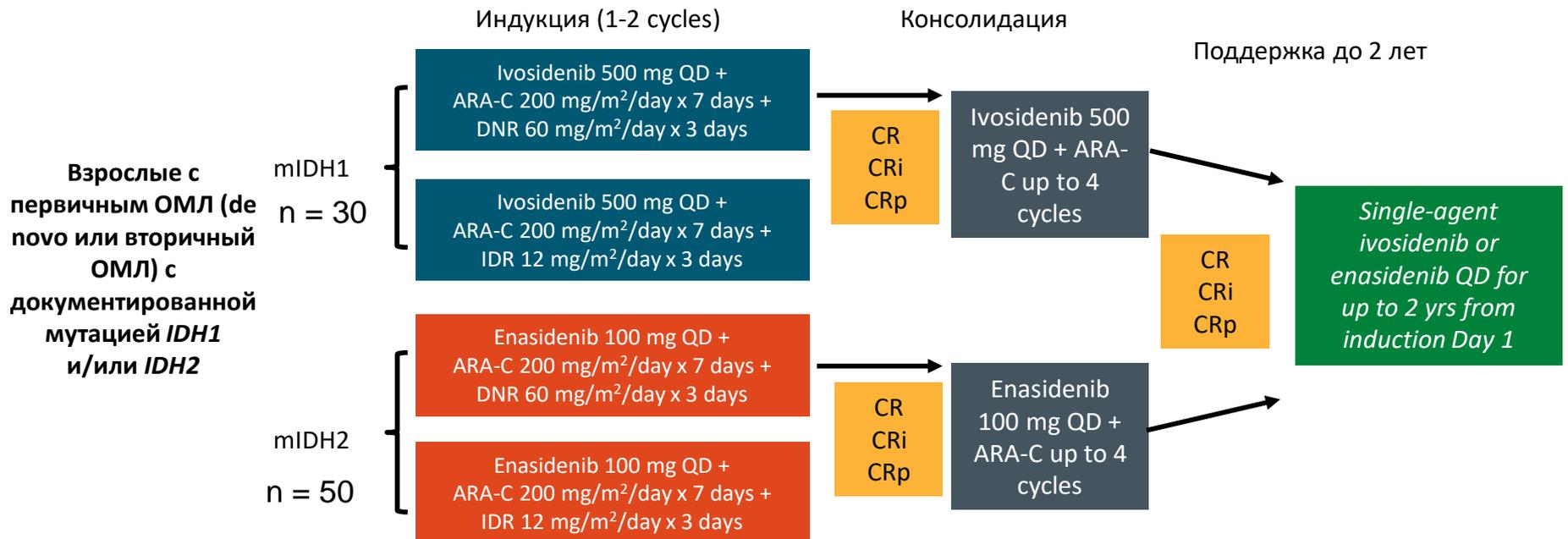
- Профиль эффективности/токсичности ингибиторов IDH1 и IDH2 оказался сходным

Параметры	mIDH1 ингибитор: Ивосидениб ^[1] (N = 258)	mIDH2 ингибитор: Энасидениб ^[2] (N = 239)
Нозология	P/P ОМЛ, другие онкогематологические заболевания	P/P ОМЛ, МДС
ПО/ПОН, %	30,4	26,6
Длительность ПО, мес.	9,3	8,8
Дифференцировочный синдром, %	11,2	7,0

1. DiNardo CD, et al. ASH 2017. Abstract 725. 2. Stein EM, et al. Blood. 2017;130:722-731

Ингибирование мутаций IDH при ОМЛ: Ивосидениб или Энасидениб + химиотерапия

Открытое исследование I фазы



Первичные цели: безопасность и переносимость препаратов

Ингибирование мутаций IDH при ОМЛ : Ответ на лечение

Лучший ответ, n (%)	Ivosidenib + CT			Enasidenib + CT		
	All (n = 30)	de novo (n = 21)	Secondary (n = 9)	All (n = 50)	de novo (n = 27)	Secondary (n = 23)
CR + CRi/CRp	23 (77)	19 (91)	4 (44)	31 (62)	18 (67)	13 (57)
▪ CR	19 (63)	15 (71)	4 (44)	25 (50)	16 (59)	9 (39)
▪ CRi/CRp	4 (13)	4 (19)	0	6 (12)	2 (7)	4 (17)
Morphologic leukemia-free state	1 (3)	0	1 (11)	10 (20)	4 (15)	6 (26)
PR	2 (7)	1 (5)	1 (11)	0	0	0
Persistent disease	2 (7)	1 (5)	1 (11)	5 (10)	2 (7)	3 (13)
NE	2 (7)	0	2 (22)	4 (8)	3 (11)	1 (4)

Stein EM, et al. ASH 2017. Abstract 726.

Ингибирование мутаций IDH при ОМЛ : Ответ на лечение

Лучший ответ, n (%)	Ivosidenib + CT			Enasidenib + CT		
	All (n = 30)	de novo (n = 21)	Secondary (n = 9)	All (n = 50)	de novo (n = 27)	Secondary (n = 23)
CR + CRi/CRp	23 (77)	19 (91)	4 (44)	31 (62)	18 (67)	13 (57)
▪ CR	19 (63)	15 (71)	4 (44)	25 (50)	16 (59)	9 (39)
▪ CRi/CRp	4 (13)	4 (19)	0	6 (12)	2 (7)	4 (17)
Morphologic leukemia-free state	1 (3)	0	1 (11)	10 (20)	4 (15)	6 (26)
PR	2 (7)	1 (5)	1 (11)	0	0	0
Persistent disease	2 (7)	1 (5)	1 (11)	5 (10)	2 (7)	3 (13)
NE	2 (7)	0	2 (22)	4 (8)	3 (11)	1 (4)

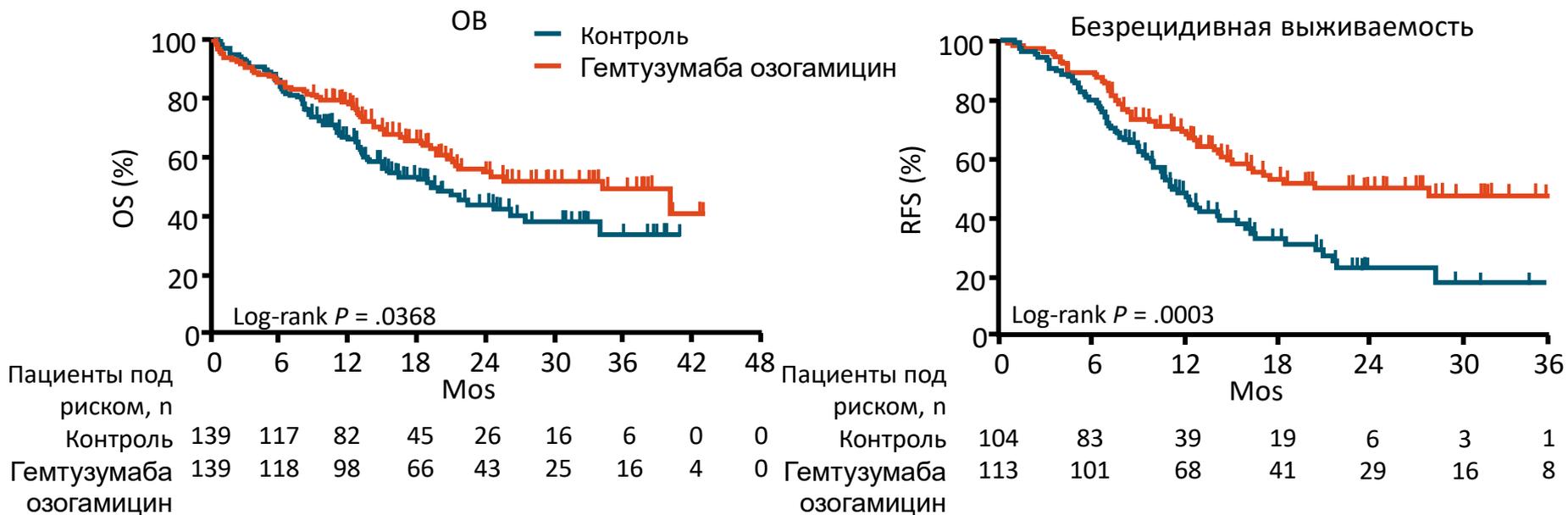
Stein EM, et al. ASH 2017. Abstract 726.

Гемтузумаба озогамицин (Милотарг)

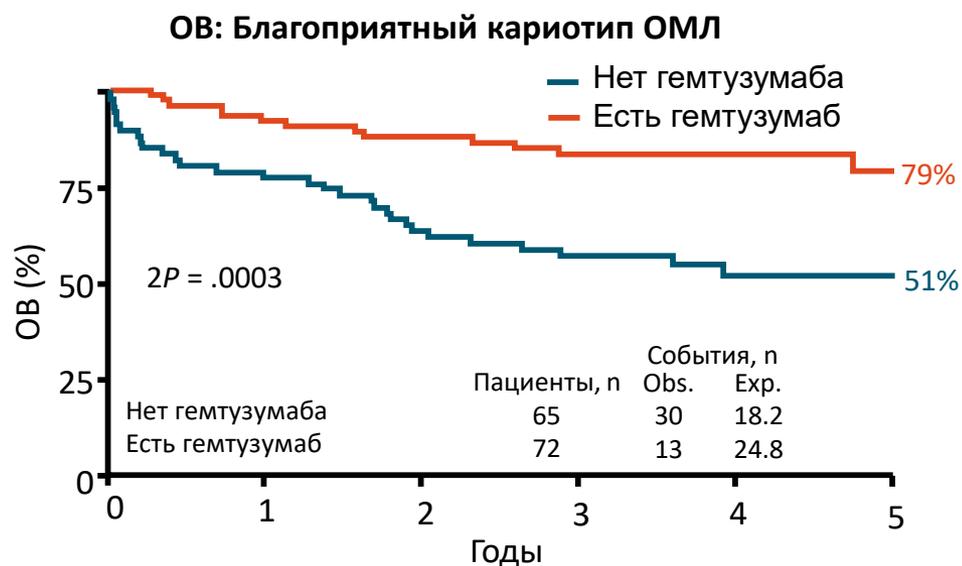
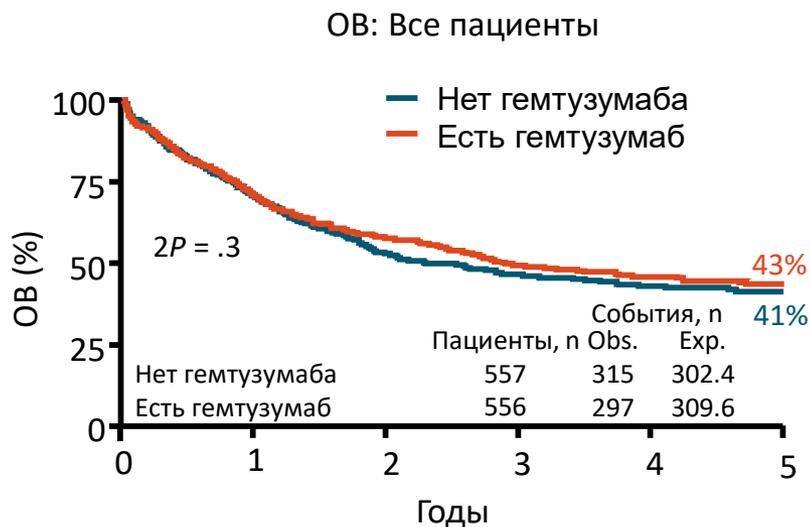
- Гемтузумаба озогамицин был первым таргетным конъюгатом антитело-лекарство, одобренным в США (для ОМЛ, в 2000 г.) для монотерапии (9 мг/м^2), впоследствии (в 2009г.) не подтвердивший эффективность и имевший повышенную токсичность; отозван с рынка в 2010 г.
 - Включает фрагмент анти-CD33 антитела, соединенного с противоопухолевым агентом калихеамицином
- Гемтузумаба озогамицин был **заново одобрен FDA для лечения ОМЛ в США в 2017 г.** для первичных больных с CD33+ ОМЛ, а также для взрослых и детей с 2 лет с рецидивирующим/рефрактерным CD33+ ОМЛ

Стандарт индукционной химиотерапии ± Гемтузумаба озогамидин

- Гемтузумаба озогамидин 3 мг/м² в дни 1, 4, 7 индукции и день1 каждого цикла консолидации



AML15: добавление Гемтузумаба озогамицина к индукционной терапии на основе цитарабина при ОМЛ лучше подходит для пациентов с благоприятным кариотипом



Другие анти-CD33 препараты

- Вадастуксимаба талирин (SGN-CD33A): гуманизированное анти-CD33 IgG1 моноклональное антитело, общий полный ответ – 58%
 - Дальнейшее изучение (исследование CASCADE, III фаза, ВТ ± AZA или децитабин) приостановлено в августе 2018 г. по соображениям безопасности (повышенная миелосупрессия: 3+ тромбоцитопения в 57%), несмотря на высокий общий полный ответ (70%)^[1]
- IMGN779: гуманизированное анти-CD33 антитело, конъюгированное через расщепляемый дисульфидный линкер с индолинобензодиазепиновым димером^[2]
 - Индуцирует алкилирование/повреждение ДНК, остановку клеточного цикла в фазе G2/M и апоптоз
 - I фаза (N = 26): уменьшение бластов в периферической крови (медиана максимального уменьшения: 67% (от 15% до 100%) у 9 пациентов, получавших более высокие дозы^{3]}

Венетоклакс: скромная активность в монотерапии при ОМЛ

- BCL-2 был открыт при изучении фолликулярной лимфомы более 30 лет назад; ингибирование BCL-2 венетоклаксом при ХЛЛ оказалось высокоэффективным подходом
- II фаза исследования (N = 32): венетоклакс 800 мг внутрь 4 раза в день у пациентов с Реф/Рез ОМЛ (n = 30) или неподходящих для химиотерапии (n = 2)
 - ПО: 6%; ПО с неполным гематологическим восстановлением (ПОн): 13%; ПО/ПОн: 6/32 (19%)
 - Более высокая активность у больных с мутациями *IDH1/2*?
 - ПО/ПОн: 4/12 (33%)
 - Наиболее частые негематологические побочные эффекты (нежелательные явления, AEs) 3/4 степени: гипокалиемия, гипокальциемия, тошнота, диарея, боль в животе

Ib/II фазы исследования: Венетоклакс + малые дозы цитарабина при ОМЛ – значительное увеличение ответа

- N = 50; медиана возраста: 75 лет
 - Предшествующее воздействие гипометилирующих агентов: 19%
- Лечение: венетоклакс 50-800 мг/день + МД цитарабина 20 мг/м²/день
- ПО + ПОн: 54%
 - Сходные ответы вне зависимости от предшествующего приема гипометилирующих агентов; более высокая частота ответа у больных с мутацией *IDH*
- Основные нежелательные явления (исключая цитопении): тошнота (77%), слабость (42%), нейтропеническая лихорадка (38%), диарея (35%), рвота (31%)
- 1-летняя ОВ: 57,6%
- Ингибирование BCL-2 при ОМЛ – неожиданный бонус
- Проводится III фаза исследования венетоклакс + МД цитарабина (NCT03069352)
- Исследование M14-387 (NCT02287233) – Венетоклакс + малые дозы цитарабина для первичных пожилых больных с ОМЛ, которым не подходит интенсивная химиотерапия: ПО + ПОн составил 21%

Ib фаза исследования M14-358 (NCT02203773): Венетоклакс + Децитабин или AZA у пожилых с ОМЛ

- N = 145; медиана возраста: 74 г. (65-86)
 - Первичные пациенты, неподходящие для интенсивной химиотерапии
 - Цитогенетика плохого риска – 49%
- Лечение: венетоклакс 400-800 мг/день + децитабин 20 мг/м² в 1-5 дни в/в или AZA 75 мг/м² в/в или п/к
- ПО + ПОн: 73%, длительность ОО – 11,3 мес.
- ПО + ПОн у б-х с цитогенетикой плохого риска и возрастом ≥75: 60% и 65%
- Частые нежелательные явления (30%): тошнота, диарея, запор, нейтропеническая лихорадка, усталость, гипокалиемия, снижение аппетита и снижение количества лейкоцитов; синдрома лизиса опухоли не отмечено
- Медиана ОВ: 17,5 мес., в когорте с венетоклаксом по 400 мг – не достигнута
- Общий ответ и токсичность терапии венетоклаксом в сочетании со стандартными агентами при ОМЛ, такими как азацитидин, децитабин и цитарабин в низких дозах, выгодно отличаются от обычной индукционной химиотерапии

Ib фаза исследования M14-358 (NCT02203773): Венетоклакс + Децитабин или AZA у пожилых с ОМЛ

- N = 145; медиана возраста: 74 г. (65-86)
 - Первичные пациенты, неподходящие для интенсивной химиотерапии
 - Цитогенетика плохого риска – 49%
- Лечение: венетоклакс 400-800 мг/день + децитабин 20 мг/м² в 1-5 дни в/в или AZA 75 мг/м² в/в или п/к
- ПО + ПОн: 73%, длительность ОО – 11,3 мес.
- ПО + ПОн у б-х с цитогенетикой плохого риска и возрастом ≥75: 60% и 65%
- Частые нежелательные явления (30%): тошнота, диарея, запор, нейтропеническая лихорадка, усталость, гипокалиемия, снижение аппетита и снижение количества лейкоцитов; синдрома лизиса опухоли не отмечено
- Медиана ОВ: 17,5 мес., в когорте с венетоклаксом по 400 мг – не достигнута
- Общий ответ и токсичность терапии венетоклаксом в сочетании со стандартными агентами при ОМЛ, такими как азацитидин, децитабин и цитарабин в низких дозах, выгодно отличаются от обычной индукционной химиотерапии

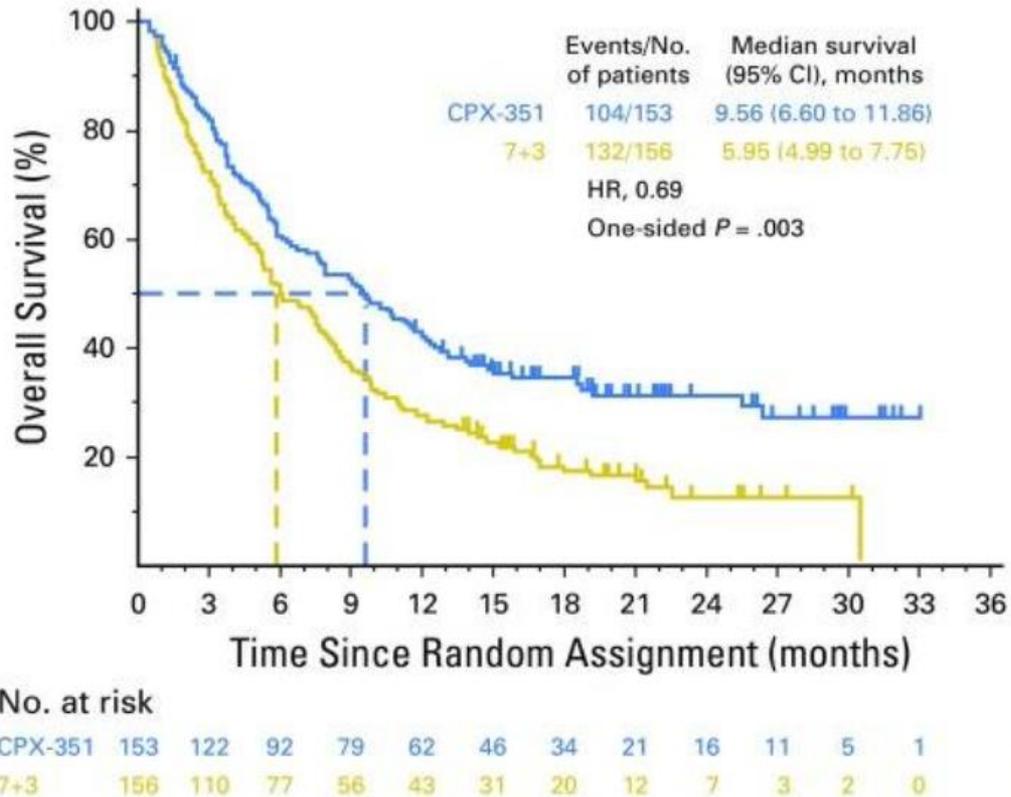
Венетоклакс в комбинациях с малыми дозами AraC и/или с гипометилирующими агентами одобрен FDA в ноябре 2018 г. для первичных пожилых с ОМЛ

CPX-351 (Vyxeos)

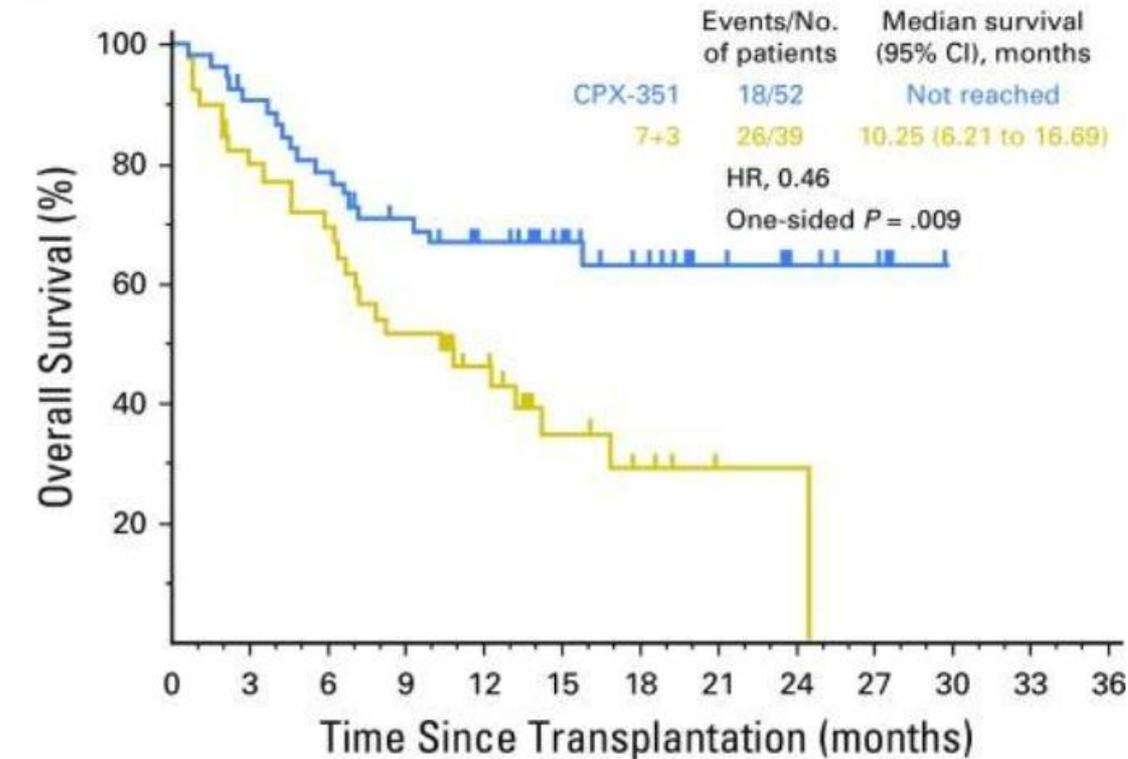
- CPX-351: липосомальная форма, содержащая цитарабин и даунорубицин в синергичном соотношении 5:1
 - Инкапсуляция в липосому предотвращает компоненты от ранней инактивации, деградации и разведения, избегая таким образом колебаний соотношения препаратов и способствуя поглощению и освобождению в лейкемических бластах
- Ретикулоэндотелиальная система является главным местом накопления липосом (т.е., печень, почки, легкие, костный мозг, лимфатические узлы), что позволяет более направленно доставлять лекарства в точных пропорциях
- N=309, вторичный ОМЛ, 60-75 лет, ранее нелеченные: **III фаза CPX-351 vs 7+3**
- ОО: 47,7% vs 33,3% (p= 0,016); ОВ: 9,56 vs 5,95 мес. (p= 0,003)
- Ранняя смертность: 5,9% vs 10,6% в течение 30 дней и 13,7% vs 21,2% за 60 дней
- Профили безопасности были сходными

Одобен FDA в августе 2017 г. для вторичного ОМЛ

CPX-351 (Vyxeos)



CPX-351 (Vyxeos)



No. at risk

CPX-351	52	46	40	34	27	20	15	9	6	3	0	0
7+3	39	31	27	20	15	7	4	1	1	0	0	0

Glasdegib + 7+3 (II фаза) для первичных больных с ОМЛ или МДС высокого риска

- Glasdegib – пероральный ингибитор сигнального пути Hedgehog, влияющего на дифференцировку
- N=69, возраст 64,0 (27-75) лет
- Glasdegib 100 мг внутрь в 1-28 дни цикла + 7+3
- После достижения ремиссии – консолидация HDARA-C (2-4 цикла) и поддерживающая терапия Glasdegib до 6 циклов
- ПО: 46,4%, в группе ≥ 55 лет – 40%
- ОВ: 14,9 мес., вероятность 12-мес. ОВ – 66,6%
- Профиль безопасности: $\geq 50\%$ больных имели диарею и тошноту
- Проводится рандомизированное исследование III фазы Glasdegib + 7+3

Glasdegib + малые дозы Ara-C (II фаза) для первичных больных с ОМЛ или МДС высокого риска

- N=132, возраст 58-92 лет
- Рандомизация: glasdegib + малые дозы Ara-C (n = 88) или только малые дозы Ara-C (n = 44)
- Glasdegib: 100 мг внутрь в 1-28 дни цикла; малые дозы Ara-C: 20 мг п/к в 1-10 дни каждые 28 дней
- ПО: 17,15% vs 2,3%
- Медиана ОВ в группе комбинированной терапии – 8,3 мес. vs 4,9 мес. только малые дозы Ara-C (p=0,002)
- 21 ноября 2018 г. **Glasdegib (Daurismo)** одобрен FDA в комбинации с малыми дозами Ara-C для лечения первичных пациентов с ОМЛ в возрасте 75 лет или старше или с коморбидностью, исключающей использование интенсивной химиотерапии

Возможности иммунотерапии при Р/Р ОМЛ: инъекционный AZA + Ниволумаб

- II фаза: AZA 75 мг/м² в 1-7 дни + ниволумаб 3 мг/кг в 1-14 дни, каждые 4-6 нед.; n=70, возраст 22-90 лет, медиана – 70
- ОО – 33%, включая ПО – 22%
- У AZA-«наивных» пациентов (n=25) ОО был 58%, у AZA-предлеченных (n=45) – 22%
- Иммунные побочные эффекты 3-4 степени – 11%
- Более высокое количество CD3+ , CD4+T eff и CD8+ Т-клеток до терапии способствовало лучшему ответу

Новая иммунотерапия при ОМЛ

- Антитела
- Другие анти-PD-препараты:
- Т-клетки с ХАР (CAR T-cells) против ОМЛ:
возможность отказа от алло-ТГСК
- Вакцины:
- Комбинации

МикроРНК и ОМЛ

- Посттрансляционный регулятор
- Новый биомаркер для диагностики и прогноза, а также потенциальная терапевтическая мишень

Рекомендации по начальной индукционной терапии в зависимости от риска смертности, связанной с лечением

ELN group	TRM risk low ^a	TRM risk higher ^b
"Favorable"	7 + 3 + GO or FLAG-ida + GO ^c	Azacytidine (or decitabine) + GO ^c or clinical trial
"Intermediate"	7 + 3 + GO or FLAG-ida + GO ^{d,e} Or clinical trial, for example, combinations of 7 + 3 + venetoclax	Azacytidine (or decitabine) + GO ^{d,e} or clinical trial, for example, combinations involving venetoclax
Adverse	Clinical trial, for example, "BEAT AML" or combinations involving venetoclax +7 + 3 or FLAG-ida; add midostaurin if FLT3 ITD or TKD positive ^e	Clinical trial, for example, "BEAT AML" or combinations involving venetoclax add midostaurin if FLT3 ITD positive ^e

^a Usually age <70-75 with performance status <2 and no cardiac, hepatic, renal dysfunction, and albumin >3.5

^b Usually age >70 plus performance status 2-4 and/or 1 of above comorbidities

^c Consider midostaurin if FLT3 ITD positive (allelic ratio <0.5)

^d Midostaurin if FLT3 ITD or TKD

^e Consider CPX -351 if secondary AML as described in Ref. 75

Алгоритм для интенсивной индукционной терапии



Алгоритм для неинтенсивной индукционной терапии

Обследование
Биопсия КМ с
кариотипированием и
цитогенетикой

FISH

NPM1, FLT3, CEBP alpha, c-kit,
IDH1/2

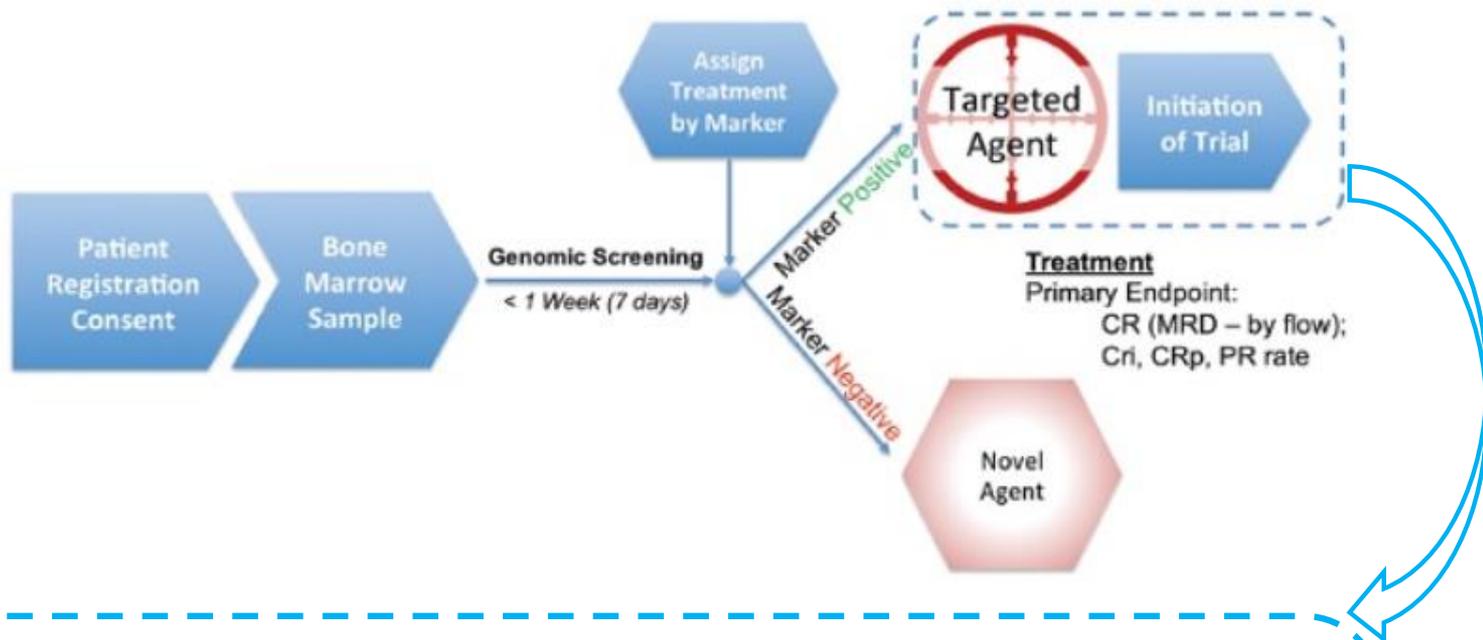
Aza 75 мг/м² x 7 дней
Децитабин 20 мг/м² x 5 дней
Децитабин 20 мг/м² x 10 дней
ГО 6 мг/м² в D1 и 3 мг/м² в D8
Aza 75 мг/м² x 7 дней +
венетоклакс
400 мг/день

Мутация IDH1
ГМА ± ивосидениб
500 мг внутрь/день
Ивосидениб 500 мг
внутри/день

Мутация IDH2
ГМА ± энасидениб
100 мг внутрь/день
энасидениб 100 мг
внутри/день

Персонализированная терапия: The Beat AML Trial (с 2016 г., планируется включить 500 первичных больных (60+); NCT03013998)

Study Design



- Самализумаб – моноклональное anti-CD200 антитело + 1 цикл 7+3 (и 2 цикла консолидации HDAGaC)
- BI 836858 – моноклональное anti-CD33 антитело + 2 года AZA (включая поддержку с AZA)
- Энасидениб (Idhifa, AG-221) – ингибитор IDH2, внутрь, + 12 циклов AZA
- Энтосплетиниб – ингибитор селезеночной тирозин-киназы SYK, внутрь, + 12 циклов AZA или децитабина (11 циклов), или с AZA+даунорубицин и HDAGaC
- Певонедистат – селективный NEDD8 ингибитор + 12 циклов AZA
- Ивосидениб (Tibsovo, AG-120) – ингибитор IDH1, внутрь + 12 циклов AZA

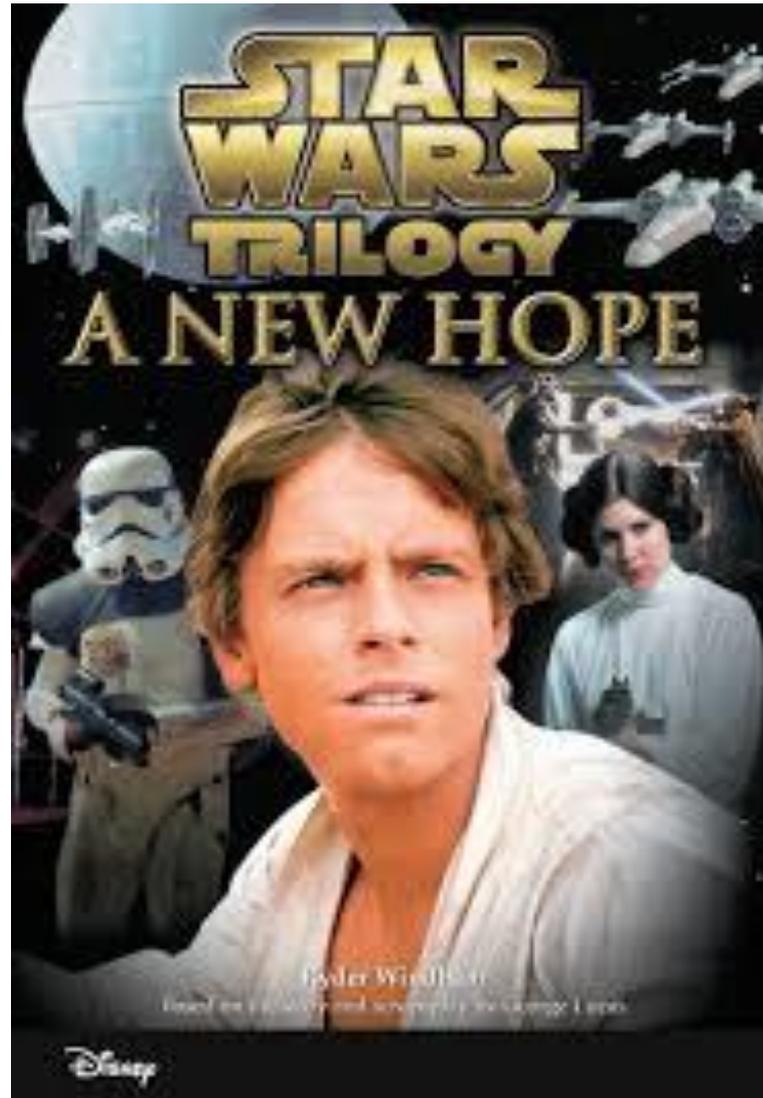
Р/Р ОМЛ с поражением печени: после неудачи на терапии НАМ достигнута КМ-ремиссия на AZA и развитие вторичного МДС (клинический случай)

- Пациентка Б., 59 лет. ОМЛ, М1, промежуточный риск (с июня 2015 г.; 5+2, 2 ц. 7+3, полная ремиссия, 2 ц. 7+3 Ida; поддерж. терапия; поздний рецидив в марте 2018 г.; проведены 2 ц. 7+3)
- В период нейтропении – боли в области печени, которые постепенно усиливались, определялась болезненность при пальпации, увеличение печени (+5 см)
- КТ 24.05.18: признаки кандидоза печени с множественными гиподенсивными очагами от 4 до 6 мм в диаметре на фоне гепатомегалии (198 мм); мишеневидные образования
- Биопсия печени 19.06.18: гранулемы с единичными дрожжевыми клетками и нити псевдомицелия?, а также бластоз; назначен каспофунгин, затем вориконазол – купирование болевого синдрома, уменьшение гиподенсивных очагов в печени на КТ
- Учитывая отсутствие стойкой ремиссии ОМЛ после 2-х циклов 7+3 и отсрочки терапии из-за инвазивного кандидоза и бактериемии Staph. Hominis (18,8%-5,3%-1,2%-7,2% бластов), проведена терапия по программе НАМ – нет ответа (бласты 14,9%); мутаций FLT3/ITD, FLT3-D835, IDH2 не выявлено)
- Назначен Азациитидин по 75 мг/м² в 1-7 дни, после 1-го цикла – вторая ремиссия (1,6% бластов в КМ от 21.09.18), однако появились ранее отсутствовавшие признаки миелодисплазии; продолжена терапия
- Вторичный МДС после ОМЛ чаще бывает при ОПЛ (Athanasiadou A. et al. Leuk Lymphoma. 2002 Dec;43(12):2409-11), однако описаны случаи и после ОМЛ-М2 (Ogasawara T. et al. Am J Hematol. 2005 Jun;79(2):136-41)
- Поражение органов ЖКТ при ОМЛ в рецидиве: более злокачественное течение; с 1963 по 2018 гг. описано в 24 случаях ПХТ из 53 (остальные 29 – после трансплантации); всего проанализировано 378 случаев, включая ОПЛ, ХМЛ и МДС. 33% умерли в течение 3 мес. (Cunningham I, Worthley D. Am J Hematol. 2018 Nov;93(11):1327-1336)

Заключение

- ОМЛ остается крайне гетерогенным заболеванием с еще часто довольно плохим прогнозом: исходы варьируют от смерти в течение нескольких дней до возможности излечения
- Отмечается значительный прогресс в расшифровке молекулярного патогенеза ОМЛ и идентификации генетических детерминант ответа на лечение
- Оценка генетического профиля при постановке диагноза и в рецидиве имеет первостепенное значение
- Молекулярно-генетические особенности ОМЛ стали основой для улучшения терапии и уже позволяют транслировать эти знания в клинические решения с успешным назначением таргетных и иммунопрепаратов, за короткое время (2017-2018 гг.) одобренными к применению
- 8 инновационных препаратов за полтора года, существенно улучшающих исходы лечения: Мидостаурин, Гемтузумаба озогамицин, СРХ-351 (Виксеос), Ивосидениб, Энасидениб, Венетоклак, Гласдегиб и Гилтеритиниб
- По всей видимости, также как после появления бортезомиба в терапии миеломы была забыта программа VAD, также уже скоро может быть отменен 7+3 для терапии ОМЛ, вместо чего появится конструктор терапии с учетом молекулярно-генетических данных
- В то же время одним из основных направлений в терапии ОМЛ в нашей стране является обеспечение адекватной сопроводительной терапии и возможность выполнения аллогенной трансплантации

ОМЛ: Новая надежда и продолжительная сага...



Спасибо за внимание!