

Современные подходы в лечении ОМЛ

Мисюрина Е.Н.
ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»
Москва, 13.03.2020

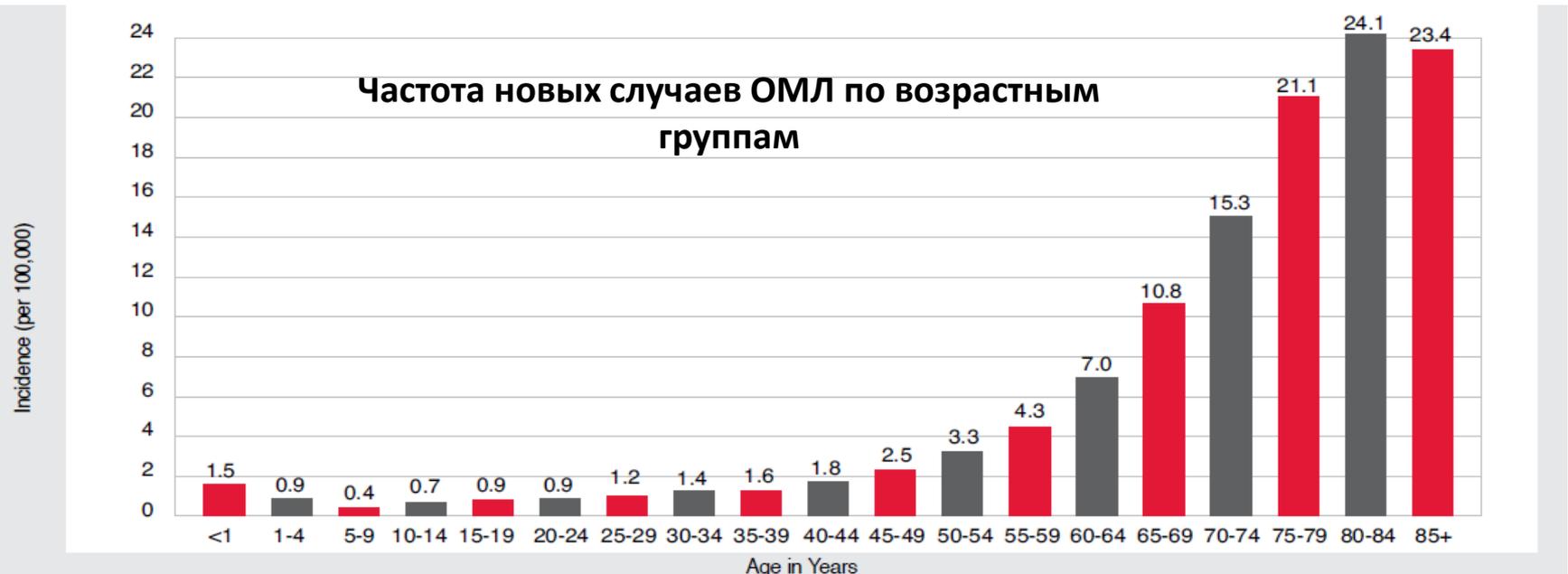
ОМЛ: Эпидемиология

Заболееваемость

- Частота новых случаев ОМЛ в год 4.1 на 100,000
- В Москве 426 первичных ОМЛ в год на 10,4 млн взрослого населения
- Медиана возраста на момент постановки диагноза: 67 лет

Популяция пациентов, получавших терапию

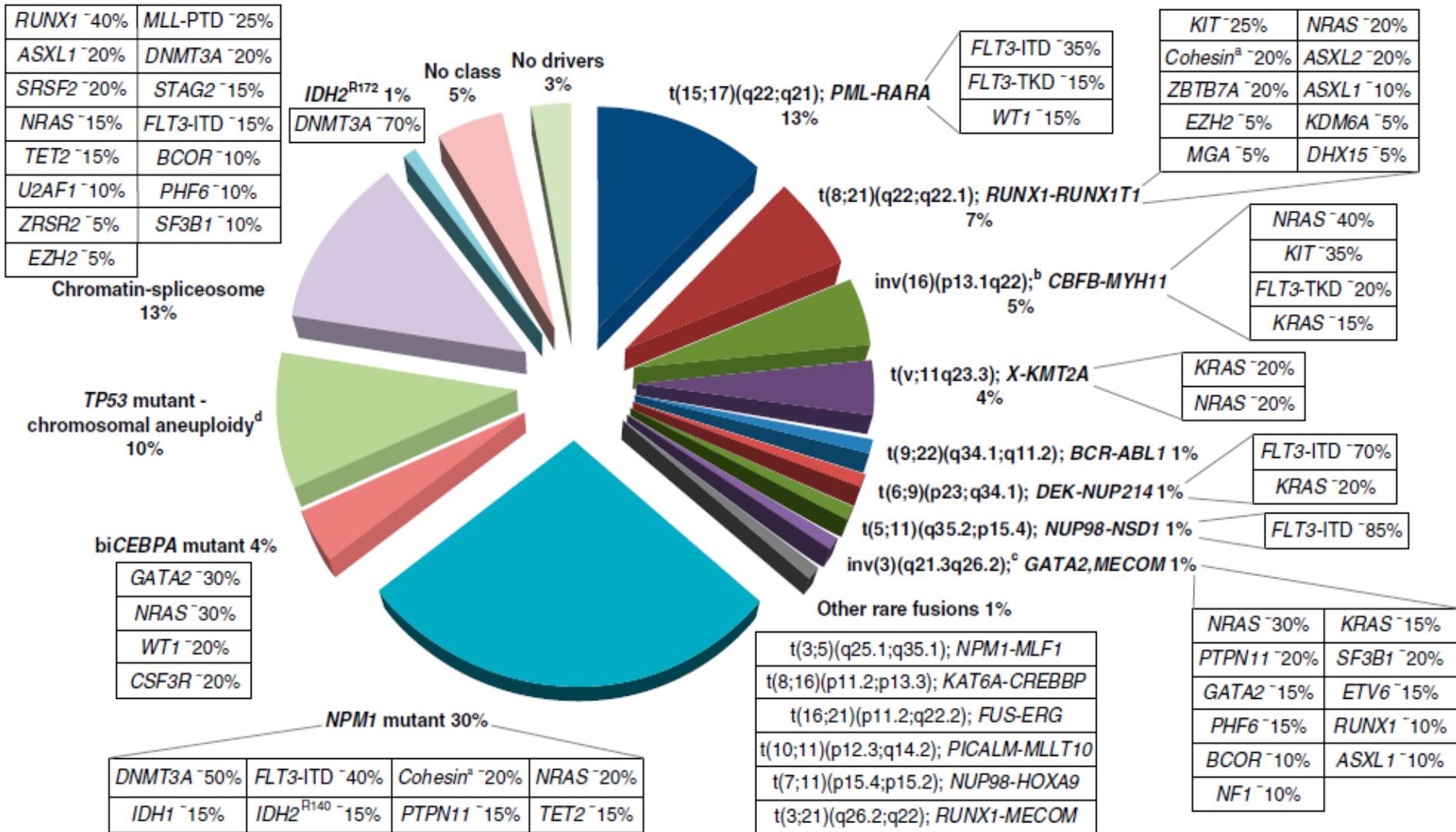
- ~66% получают ВХТ, с последующей аллотГСК
- ~12% получают не интенсивную химиотерапию
- ~22% получают только поддерживающую терапию



АллотГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

1. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aml.html>. Accessed April 2017.
2. Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. 2016; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/. Accessed April 2017.
3. Leukemia & Lymphoma Society. Facts 2014-2015. 2015; http://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/facts.pdf. Accessed April 2017.
4. Finn L, et al. Cancer Epidemiology. 2015;39(6):1084-1092.

Молекулярно-генетические характеристики ОМЛ

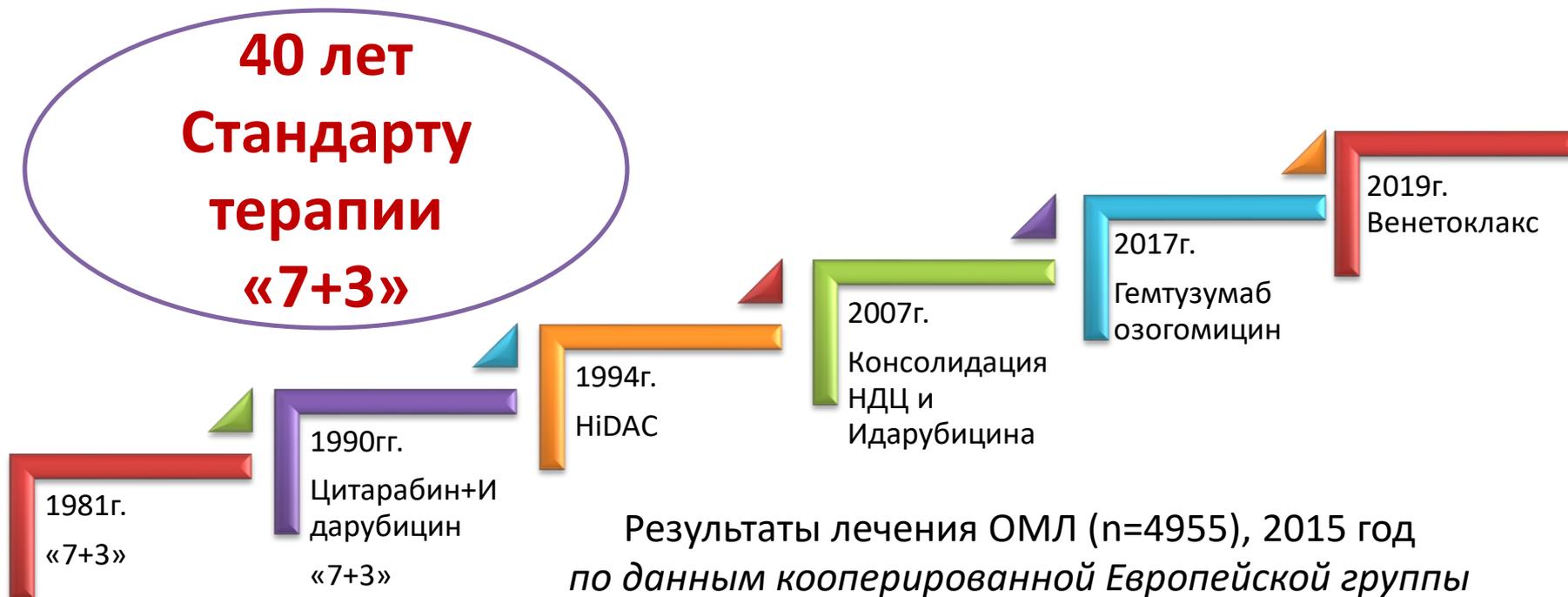


Цитогенетические группы риска ОМЛ (ELN2017)

Table 5. 2017 ELN risk stratification by genetics

Risk category*	Genetic abnormality
Favorable	<p>t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i></p> <p>inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i></p> <p>Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i>^{low}†</p> <p>Biallelic mutated <i>CEBPA</i></p>
Intermediate	<p>Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i>^{high}†</p> <p>Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i>^{low}† (without adverse-risk genetic lesions)</p> <p>t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>‡</p> <p>Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse</p>
Adverse	<p>t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i></p> <p>t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged</p> <p>t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i></p> <p>inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM(EVI1)</i></p> <p>– 5 or del(5q); – 7; – 17/abn(17p)</p> <p>Complex karyotype,§ monosomal karyotype </p> <p>Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i>^{high}†</p> <p>Mutated <i>RUNX1</i>¶</p> <p>Mutated <i>ASXL1</i>¶</p> <p>Mutated <i>TP53</i>#</p>

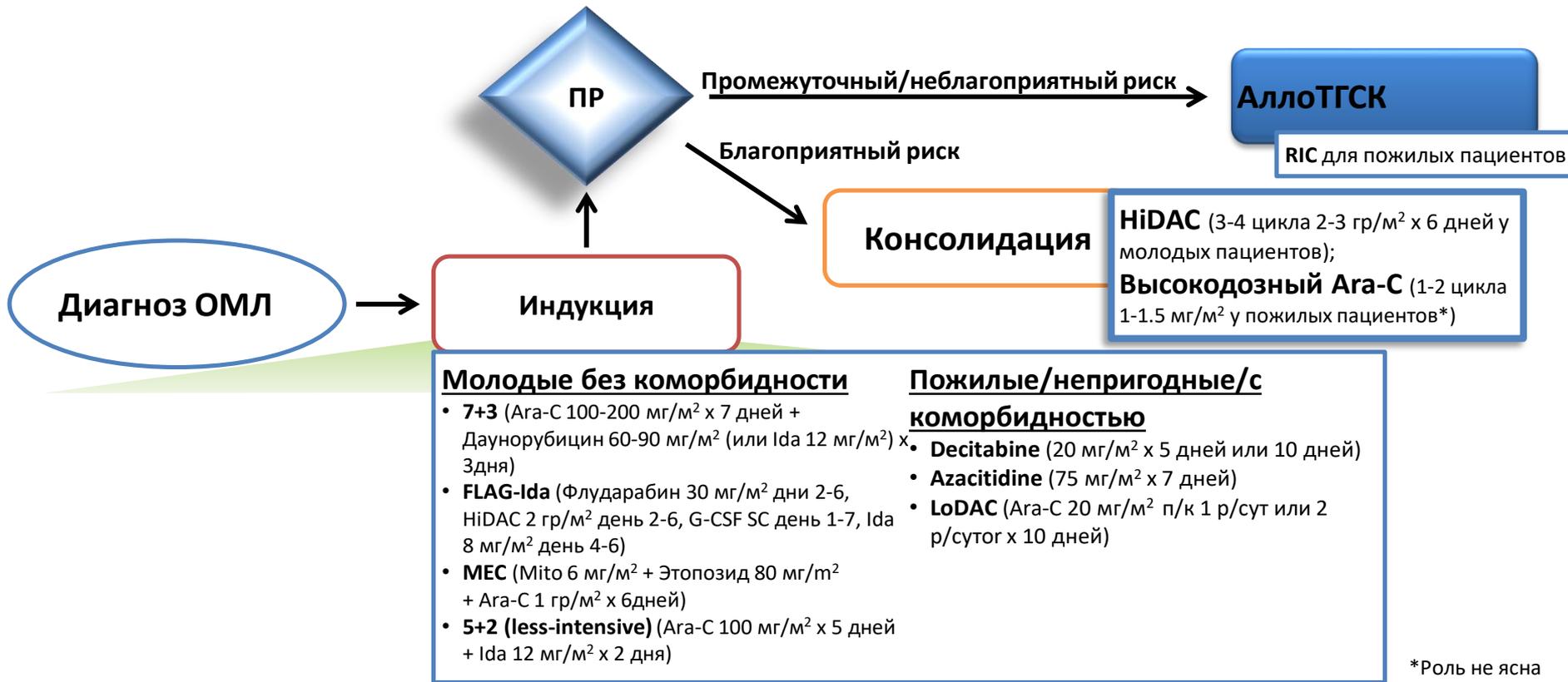
Эволюция терапии ОМЛ



Результаты лечения ОМЛ (n=4955), 2015 год
по данным кооперированной Европейской группы
(MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG, MDA)

- Полная ремиссия – 79% (n=3613)
- Ранняя летальность – 7% (n=335)
- Первичная резистентность – 21%
- Остаются в ПР в течение 12 месяцев 43%

Терапия ОМЛ



Выбор индукции и консолидации зависит от возраста и физического статуса пациента

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ПР – полная ремиссия, АллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

O'Donnell MR, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Jul;15(7):926-957.
Cornelissen JJ, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. Blood. 2016;172:62-70.

Эффективность терапии ОМЛ у пациентов пожилого возраста

Поскольку у пожилых пациентов часто возникают сложности с переносимостью интенсивной химиотерапии (т. е. схемы 7+3), стандартом лечения 1Л ОМЛ у пожилых пациентов/с неудовлетворительным физическим состоянием является ГМА, НДЦ, клиническое исследование или паллиативная терапия.

ГМА					
Режим (цикл 28 дней)	N	ЧОО (ПР+ПРi)	ПР	Медиана времени до достижения ПР/ПРi	Медиана ОВ
Децитабин (5 дней, 20 мг/м ²) ¹	242	17.8%	15.7%	4.3 мес	7.7 мес
Децитабин (10 дней, 20 мг/м ²) ²	53	64%	47%	~3 мес	13.7 мес
Азациитидин (7дней, 75 мг/м ²) ³	241	27.8%	19.5%	Не достигнута	10.4 мес
НДЦ					
(цикл 28 дней)	N	ЧОО (ПР+ПРi)	ПР	Медиана времени до достижения ПР/ПРi	Медиана ОВ
НДЦ (1 р/сут 10 дней, 20 мг/м ²) ¹	215	10.7%	7.9%	НА	НА
НДЦ (2 р/с 10 дней, 20 мг/м ²) ³	158	25.9%	НА	НА	НА

Медиана времени до получения ПР/ПРi у пожилых пациентов с ОМЛ, получавших децитабин, колеблется в диапазоне 3–4 месяца, а медиана ОВ составляет около 7–13 месяцев

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; НДЦ – низкие дозы цитарабина; ГМА – гипометилирующие агенты; ЧОО – частота общего ответа; ПР – полная ремиссия; ПРi – полная ремиссия с неполным восстановлением костного мозга; ОВ – общая выживаемость; НА – не анализировалось, 1Л – 1 линия

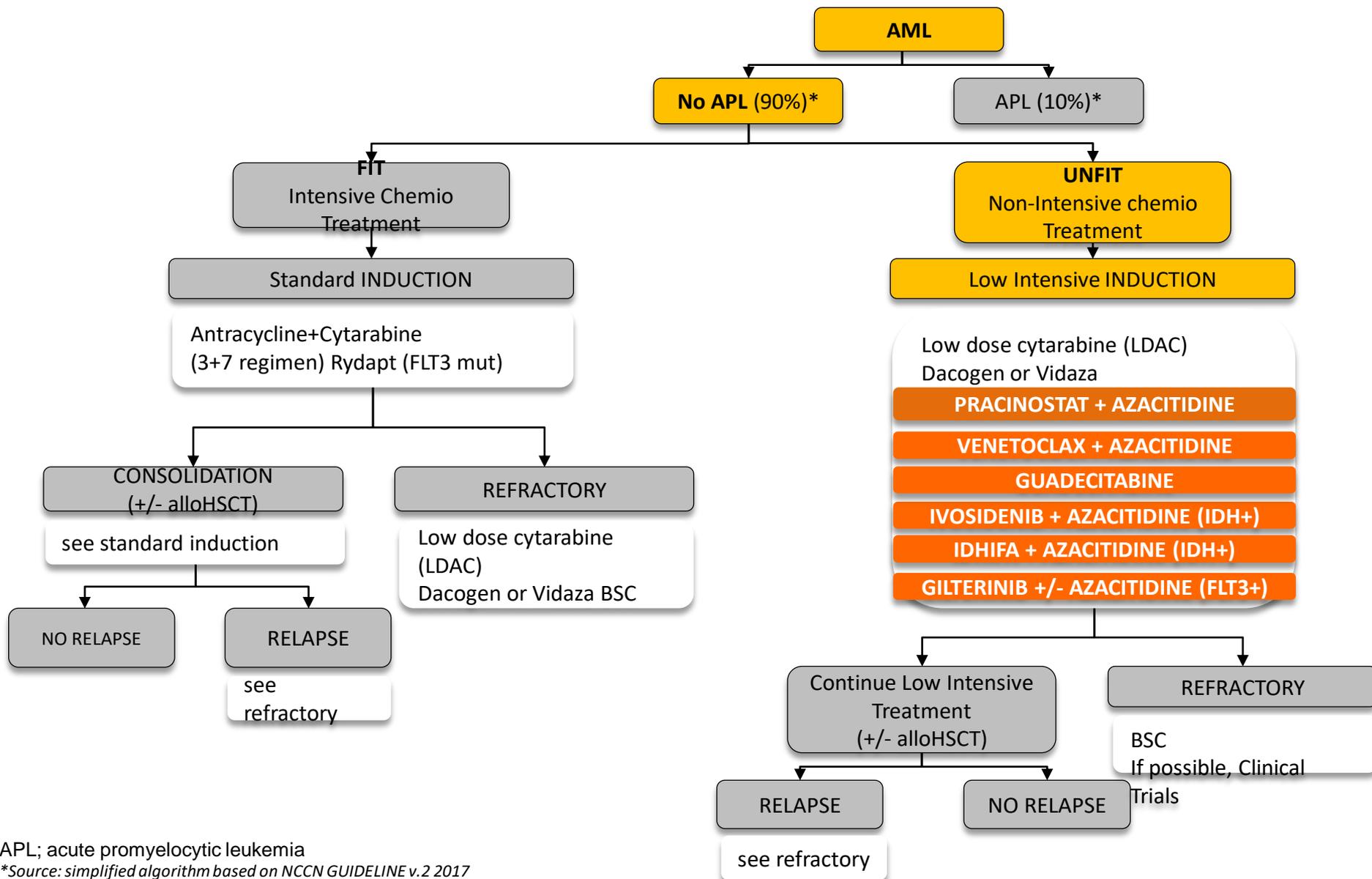
1. Kantarjian HM, et al., J Clin Oncol. 2012;30(21):2670-7.
 2. Blum W, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107(16):7473-8.
 3. Dombret H, et al., Blood. 2015;126(3):291-9.

Возможности лечения ОМЛ/МДС

	Compound & Company	MoA	Dev. Ph.	Formulation	Treatment scheme	Mono/Combo
AML	VIDAZA (Azacitidine, Celgene)	HMA	marketed	Subcutaneous	daily x7days/month	mono
	DACOGEN (Decitabine, J&J)	HMA	marketed	Intravenous	daily x5days/month	mono
	Pracinostat (Helsinn)	HDAC inhibitor	Ph III AML Ph II MDS	Oral	3 d/wk × 3 wk/month	+azacitidine
	VENCLYXTO (Venetoclax-AbbVie)	(BCL)-2 inhib	Ph III	Oral	Daily 1–28/month	+azacitidine
	GUADECITABINE (Astex)	DNMT inhibitor	Ph III	Subcutaneous	Daily 1–5 or 1- 10/month	mono
	IVOSIDENIB (Agius Pharm.)	IDH1 inhibitor	Ph III	Oral	Daily 1–28/month	+azacitidine
	ENASIDENIB (IDHIFA- Celgene)	IDH2 inhibitor	Ph III	Oral	Daily 1–28/month	+BSC
	GILTERITINIB (Astellas)	FLT3/AXL Inhibitor	Ph III	Oral	Daily 1– 28/month	+BSC
	ASTX727 (ASTEX)	DNMT inhibitor	Ph III	Oral	days 1–5/month	+decitabine
MDS	PEVONEDISTAT (TAKEDA)	NEDD8 inhibitor	Ph III	Intravenous		+azacitidine
	GUADECITABINE (Astex)	DNMT inhibitor	Ph III	Subcutaneous	Daily 1–5 or 1- 10/month	mono

Note: the competitive scenario considers only compounds in phase III

Алгоритм лечения ОМЛ будущего

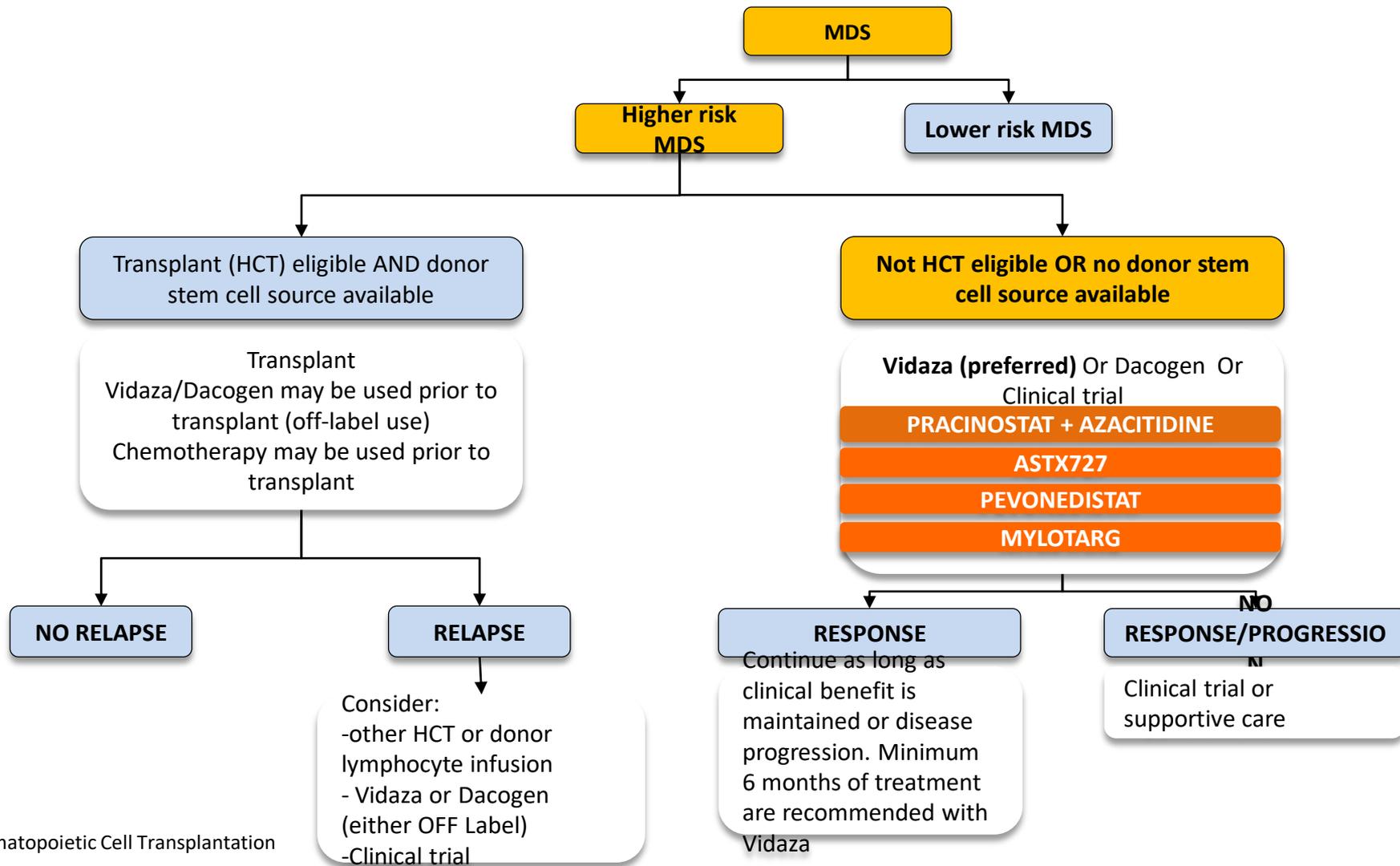


APL; acute promyelocytic leukemia

*Source: simplified algorithm based on NCCN GUIDELINE v.2 2017

(1) Datamonitor 2017 – Published December 2016 - Internal call with Epidemiologist : Rachael Lloyd – Sara Lafever – Nicola Sawalhi

Алгоритм лечения МДС будущего



HCT:Hematopoietic Cell Transplantation

*Source: simplified algorithm based on NCCN GUIDELINE v.1 2018

(1)Disease Landscape & Forecast Myelodysplastic Syndrome, Decision Resources February 2017; Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes, P.L. Greenberg et al. Blood 120: 2454-2465 Prepublished online June 27, 2012

Новые возможности лечения ОМЛ

PROTEIN KINASE INHIBITORS

- FLT3 inhibitors (quizartinib, gilteritinib, crenolanib, MEN1703)
- KIT inhibitors
- PI3K/AKT/mTOR inhibitors
- Aurora and polo-like kinase inhibitors, CDK4/6 inhibitors, CHK1, WEE1 and MPS1 inhibitors
- SRC and HCK inhibitors

EPIGENETIC MODULATORS

- DNA methyltransferase inhibitors (SGI-110/guadecitabine)
- Histone deacetylase (HDAC) inhibitors
- IDH1 and IDH2 inhibitors
- DOT 1L inhibitors
- BET-bromodomain inhibitors

CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

- CPX-351
- Vosaroxin
- Nucleoside Analogs

MITOCHONDRIAL INHIBITORS

- Bcl-2, Bcl-xL and Mcl-1 inhibitors
- Caseolytic protease inhibitors

THERAPIES TARGETING ONCOGENIC PROTEINS

- Fusion transcripts targeting
- EVI1 targeting
- NPM1 targeting
- Hedgehog inhibitors (glasdegib)

ANTIBODIES AND IMMUNOTHERAPIES

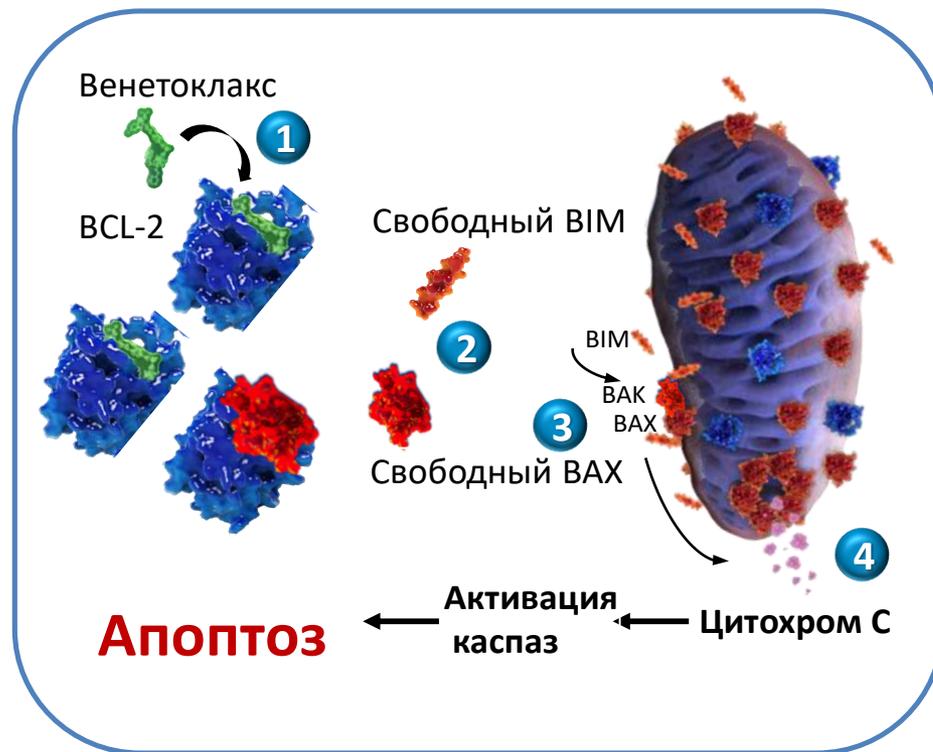
- Monoclonal antibodies against CD33, CD123, CD44, CD47, CD38, CLEC 12A
- Immunoconjugates (GO, SGN33A)
- Bispecific T-cell engagers (BiTEs) and dual affinity re-targeting molecules (DARTs)
- Chimeric antigen-receptor (CAR) T-cells or genetically engineered T-cell receptor (TCR) T-cells
- Immune checkpoint inhibitors (PD-1, PD-L1, CTLA-4)
- antiKIR antibody (lirilumab)
- Humanized defucosylated monoclonal IgG1 antibody (MEN1112)
- Vaccines (WT1)

THERAPIES TARGETING AML ENVIRONMENT

- CXCR4 and CXCL12 antagonists (plerixaflor)
- Anti-angiogenic therapies

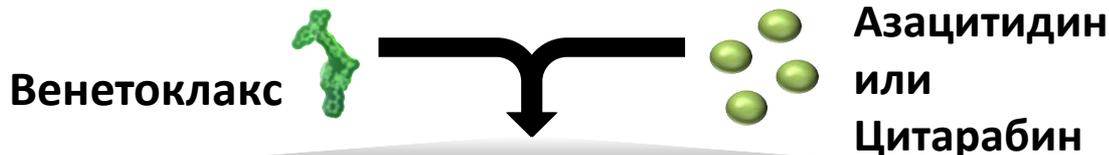
Роль семейства белков BCL-2 в регуляции апоптоза

- 1 Венетоклак связывается с BCL-2 и освобождает белки, способствующие гибели клеток (BIM, BAX)
- 2 BIM активирует BAX
- 3 BAX и BAX олигомеризуются, образуя поры в наружной митохондриальной мембране
- 4 Цитохром С высвобождается из митохондрий и активирует каспазы, которые разрушают клетки¹⁻³



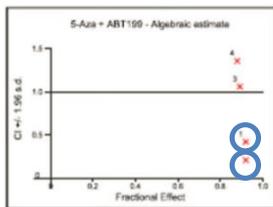
Учитывая сложную молекулярную структуру ОМЛ, подходы с комбинированному применению препаратов могут обеспечить пользу синергического действия.

Комбинация венетоклакса с другими препаратами

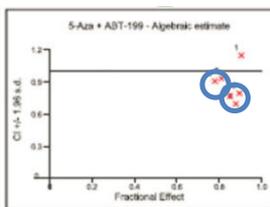


Образцы от пациентов с первичным ОМЛ
Венетоклак + 5-азацитидин

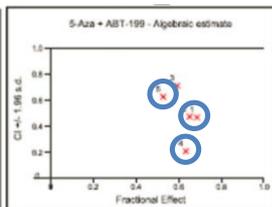
ОМЛ 1



ОМЛ 2



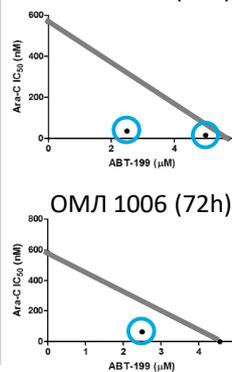
ОМЛ 3



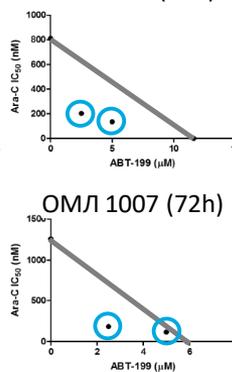
— CI = 1.0 ○ = Синергия (IA < 1)

Образцы от пациентов с первичным ОМЛ
Венетоклак + Цитарабин

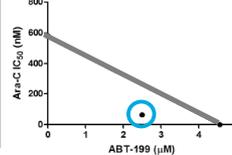
ОМЛ 1001 (72h)



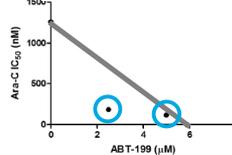
ЛМЛ1002 (72h)



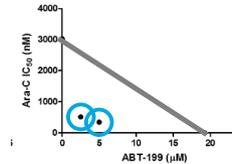
ОМЛ 1006 (72h)



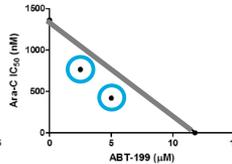
ОМЛ 1007 (72h)



ОМЛ 1004 (72h)



ОМЛ 1005 (72h)



— CI = 1.0
○ = Синергия (IA < 1)

- Сплошная линия показывает, что можно было бы ожидать, если бы действие двух препаратов было аддитивным
- Точки под линией указывают на синергический эффект

Синергическая польза, наблюдаемая в доклинических исследованиях при комбинированном применении венетоклакса с азацитидином или цитарабином, послужила основанием для начала проведения нескольких клинических исследований

Обзор данных клинических исследований ОМЛ

Впервые установленный ОМЛ, проведение стандартной химиотерапии невозможно

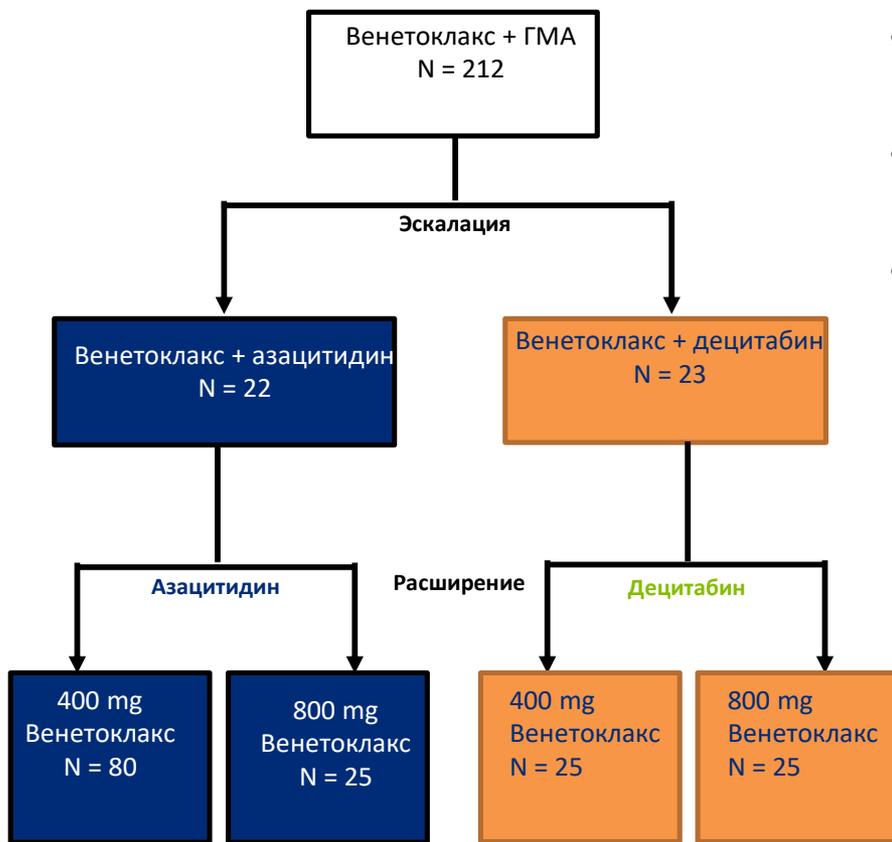
Венетоклак в комбинации с низкими дозами цитарабина

M14-387	Фаза 1/2	Венетоклак в комбинации с низкими дозами цитарабина у пациентов с ОМЛ, не получавших лечения, в возрасте ≥ 65 лет, которым проведение стандартной индукционной терапии на основе антрациклинов невозможно
M16-043	Фаза 3	Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование венетоклак в комбинации с низкими дозами цитарабина в сравнении с низкими дозами цитарабина у пациентов не получавших лечение с ОМЛ, которым проведение интенсивной химиотерапии невозможно

Венетеклак в комбинации с гипометилирующими агентами

M14-358	Фаза 1b	Венетоклак в комбинации с азациитидином или децитибинном у первичных пациентов с ОМЛ в возрасте ≥ 65 лет, которым проведение стандартной индукционной терапии невозможно
M15-656	Фаза 3	Рандомизированное, двойно- слепое, плацебо-контролируемое исследование венетоклакса в комбинации с азациитидином в сравнении с азациитидином у пациентов с ОМЛ, не подходящих для стандартной индукционной терапии

14-358: Венетоклак в комбинации с децитабином и азацитидином у первичных пожилых пациентов с ОМЛ



ПР – полная ремиссия;

П_{ri} – полная ремиссия с неполным восстановлением костного мозга;

ДОО - длительность общего ответа;

ГМА – гипометилирующие агенты;

ОВ – общая выживаемость;

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз.

- ПР/П_{ri} 67% у пожилых пациентов ОМЛ на терапии венетоклак + ГМА
- Медиана длительности ответа 11.3 мес. и медиана ОВ 17.5 мес.
- 400 мг венетоклакса рекомендуемая доза для исследования 2 фазы



Leading the way in experimental and clinical research in hematology

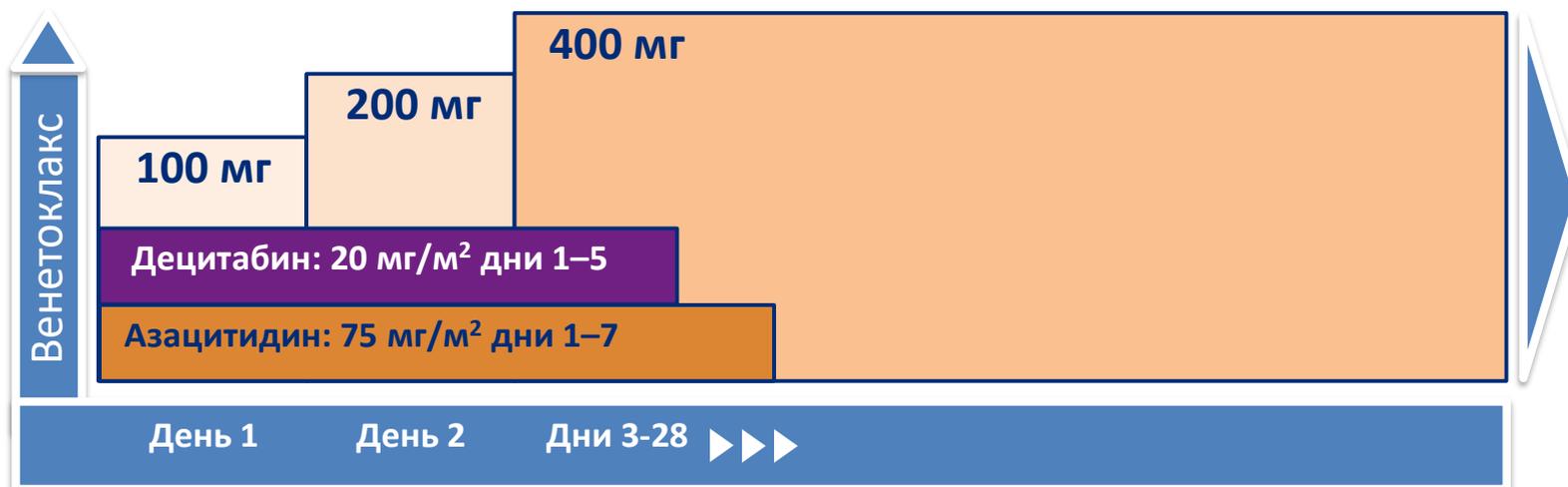
Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia

Courtney D. DiNardo, Keith Pratz, Vinod Pullarkat, Brian A. Jonas, Martha Arellano, Pamela S. Becker, Olga Frankfurt, Marina Konopleva, Andrew H. Wei, Hagop M. Kantarjian, Tu Xu, Wan-Jen Hong, Brenda Chyla, Jalaja Potluri, Daniel A. Pollyea, and Anthony Letai

Blood 2018 :blood-2018-08-868752; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752>

Срез данных 31 августа, 2018
NCT02203773

14-358: Режим дозирования



14-358: Характеристика пациентов

NCT02203773

Критерии	Венетоклакс 400 mg +	Венетоклакс 400 mg +
	Азацитидин n = 84	Децитабин n = 31
Медиана возраста (диапазон), годы	75 (61–90)	72 (65–86)
≥75 лет, n (%)	42 (50)	8 (26)
ECOG статус*, n (%)		
0–1	58 (69)	27 (87)
2	24 (29)	4 (13)
Бласты в костном мозге исходно, n (%)		
<30%	24 (29)	7 (23)
≥31 – <50%	29 (34)	14 (45)
≥50%	31 (37)	10 (3)
Мутационный анализ, мутация/тесты (%)		
TP53	20/74 (27)	7/22 (32)
IDH1/2	20/74 (27)	5/22 (23)
FLT3	11/74 (15)	3/22 (14)
NPM1	14/74 (19)	3/22 (14)
Цитогенетический риск†, n (%)		
Промежуточный	50 (60)	16 (52)
Неблагоприятный	33 (39)	15 (48)
Вторичный ОМЛ, n (%)	21 (25)	9 (29)

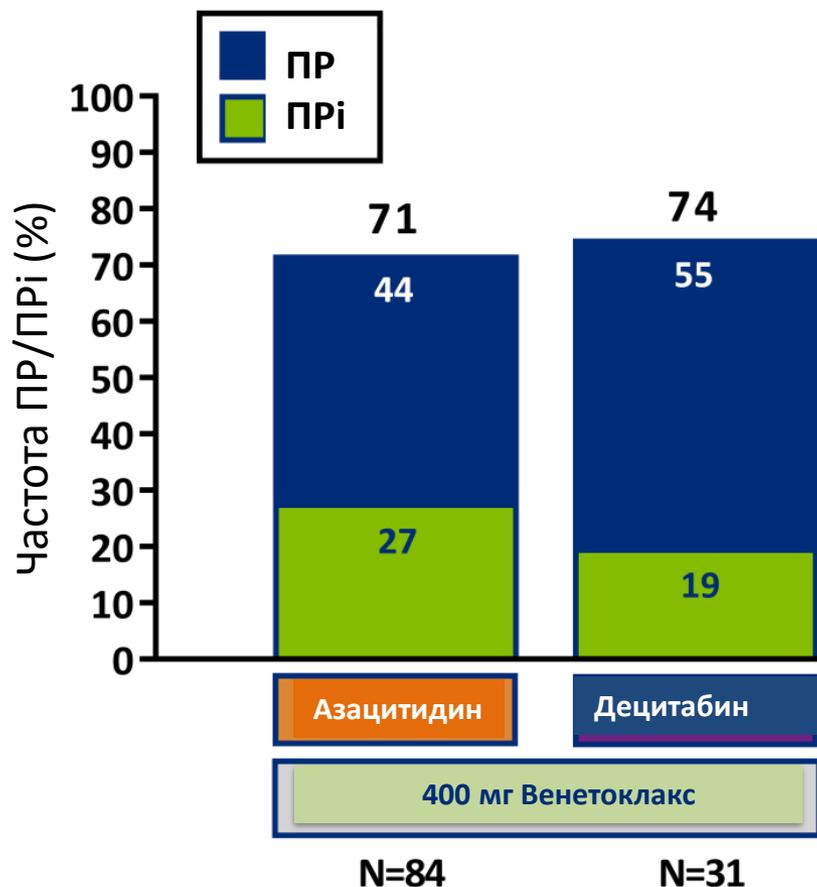
* 2 пациента получали азацитидин со статусом ECOG 3

†цитогенетический риск в соответствии с критериями NCCN v.2014; 1 пациент на терапии Азацитидином не имел митозов; благоприятный риск исключен FISH

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа

14-358: Частота ответов (ПР/ПРi)

NCT02203773



	ВЕН + АЗА	ВЕН + ДЕЦ
Время до ПР		
медиана (диапазон)	1.2 (0.7–5.5)	1.9 (0.9–4.6)
Кол-во циклов терапии для этих пациентов		
медиана (диапазон)	6.0 (1–32)	6.0 (1–29)

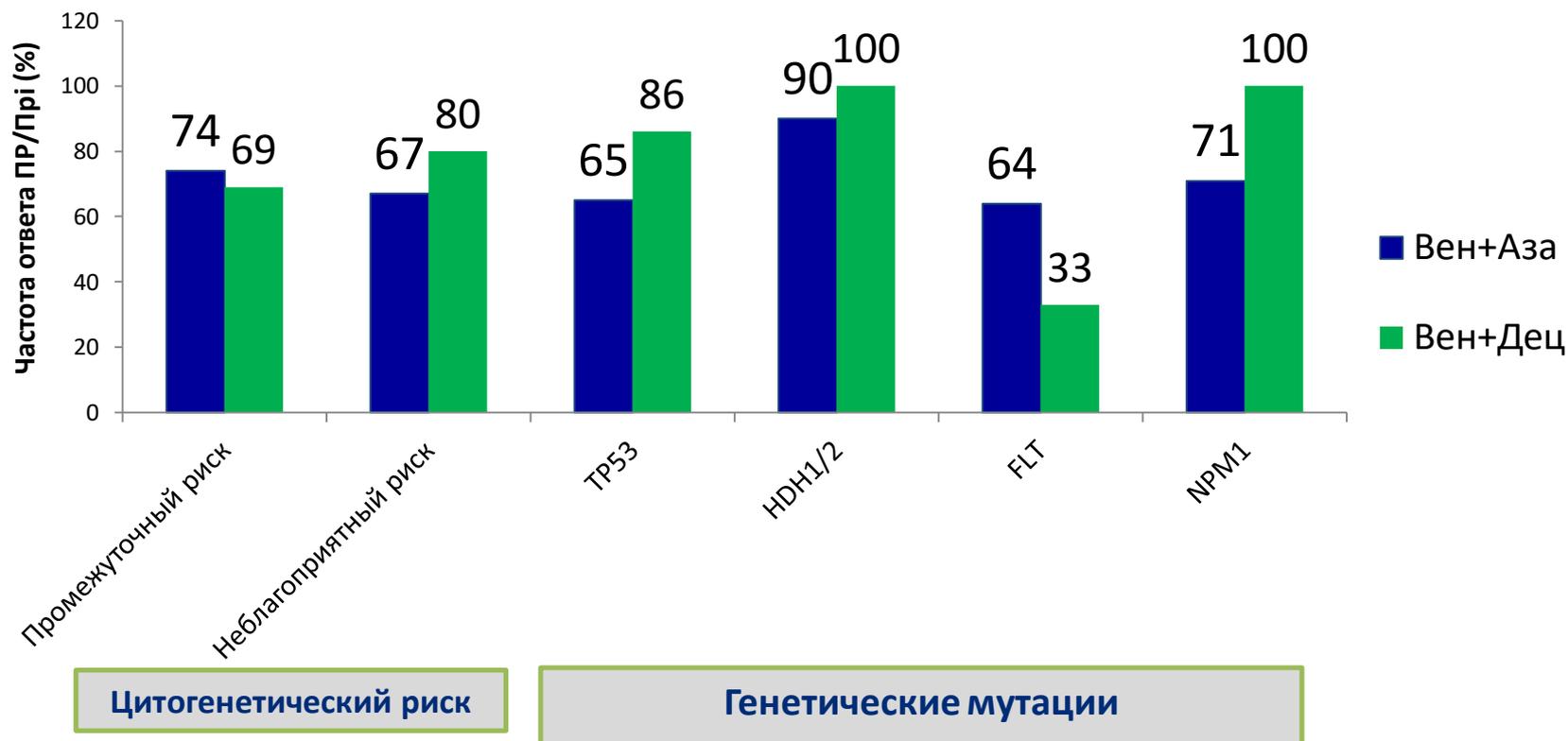
ПР: отсутствие морфологических признаков ОМЛ в костном мозге и восстановление показателей периферической крови нейтрофилы $\geq 1,000$ в мкл, тромбоциты $\geq 100,000$ в мкл, отсутствие трансфузионной зависимости;

ПРi: отсутствие морфологических признаков ОМЛ в костном мозге и восстановление показателей периферической крови нейтрофилы $\geq 1,000$ в мкл, тромбоциты $\geq 100,000$ в мкл

ПР – полная ремиссия;
 ПРi – полная ремиссия с неполным восстановлением костного мозга;
 ВЕН - венетоклакс;
 АЗА - азациитидин;
 ДЕЦ - децитабин.

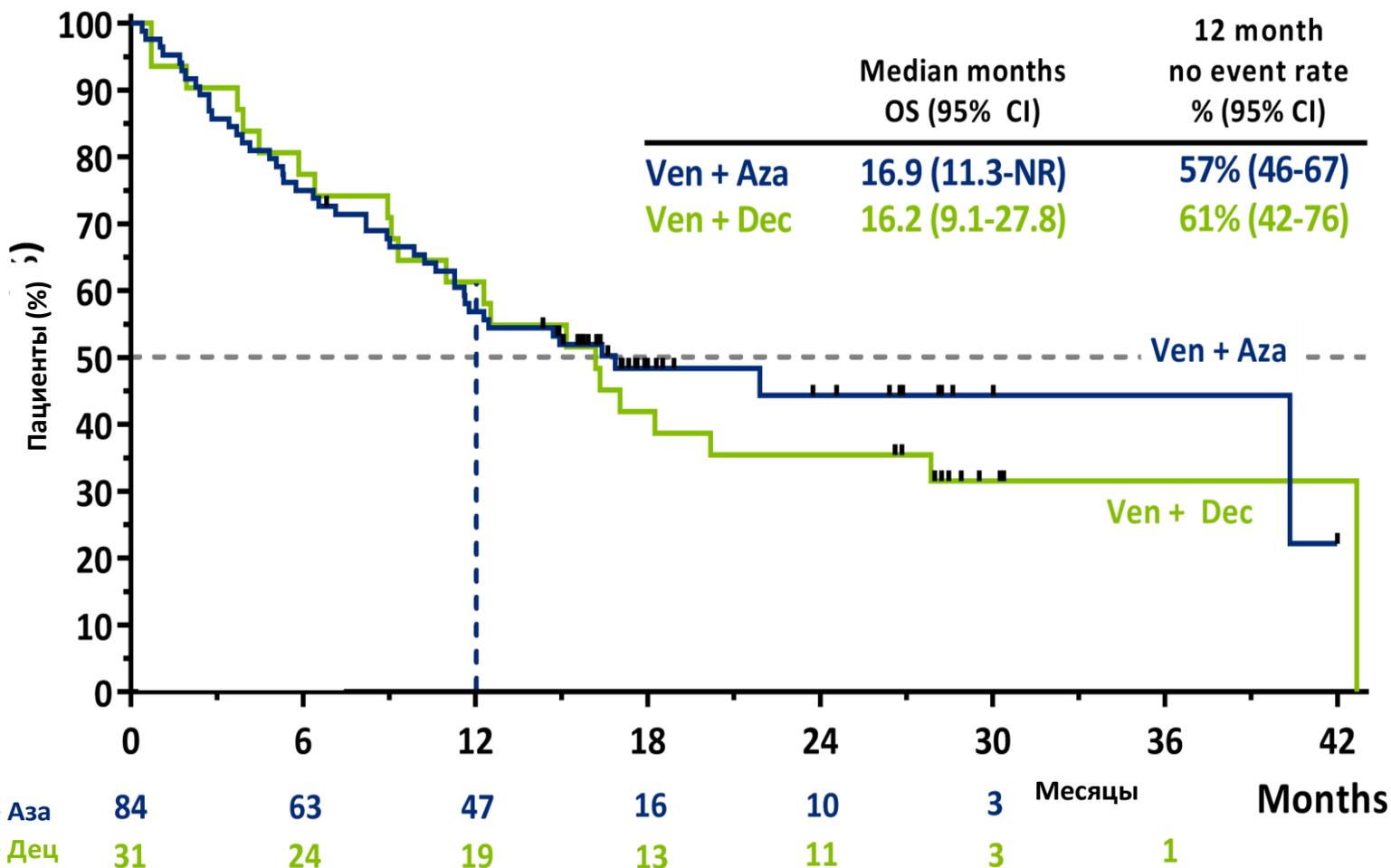
14-358: Частота ПР/ПРi в подгруппах

NCT02203773



ПР – полная ремиссия; ПРi – полная ремиссия с неполным восстановлением костного мозга;
ВЕН - венетоклак; АЗА - азациитидин; ДЕЦ - децитабин.

14-358: общая выживаемость (ОВ)



Медиана времени на лечение 6,4 (Вен+Аза) и 5,7 месяцев (Вен+Дец)

Медиана наблюдения 8,2 (диапазон: 0,4–35,5) и 16,2 (диапазон: 0,7–36,7) месяцев для пациентов, получавших Ven + Aza и Ven + Dec соответственно.

14-358: Серьезные НЯ

NCT02203773

	Венетоклакс + ГМА (n=115)	
Серьезные НЯ 3-4 ст. у всех пациентов		
Фебрильная нейтропения n (%)	50 (44)	
Анемия n (%)	32 (28)	
Пневмония n (%)	29 (25)	
Тромбоцитопения n (%)	25 (22)	
Нейтропения n (%)	21 (18)	
Ранняя летальность n (%)	Венетоклакс + АЗА (n = 84)	Венетоклакс + ДЕЦ (n=31)
≤30 дней после старта терапии	2 (2)	2 (7)
≤60 дней после старта терапии	7 (8)	3 (10)

Профилактика инфекционных осложнений проводилась согласно стандарту

Не сообщалось о развитии синдрома лизиса опухоли (лабораторном или клиническом)

НЯ – нежелательные явления
ГМА – гипометилирующие агенты
АЗА - азацитидин
ДЕЦ - децитабин

Заключение по результатам клинического исследования M14-358

- Венетоклакс в дозе 400мг в комбинации с гипометилирующими агентами демонстрирует переносимый профиль безопасности у пожилых пациентов с ОМЛ, которым проведение интенсивной химиотерапии невозможно
- Частота ПР/ПРi на терапии венетоклаксом в комбинации с азацитидином и децитабином не зависит от исходного мутационного и цитогенетического статуса и равна 71% и 74%, соответственно
- Терапия венетоклаксом в комбинации с гипометилирующими агентами приводит к достижению длительных и глубоких ответов у пациентов с ОМЛ, ограниченных в терапевтических опциях:
 - Общая выживаемость равна 16.9 и 16.2 месяцев в группе венетоклаксом + азацитидин и венетоклаксом + децитабин, соответственно

М14-387: венетоклакс в комбинации с низкими дозами цитарабина у нелеченных пациентов с ОМЛ

NCT02287233

Критерии включения

- ОМЛ (гистологически подтвержденный)
- Возраст ≥ 60 лет
- Невозможность проведения стандартной химиотерапии с цитарабином и антрациклинами
- ECOG статус 0–2 для пациентов ≥ 75 лет
- ECOG статус 0–3 для пациентов 60–74 лет
- Адекватная функция почек и печени

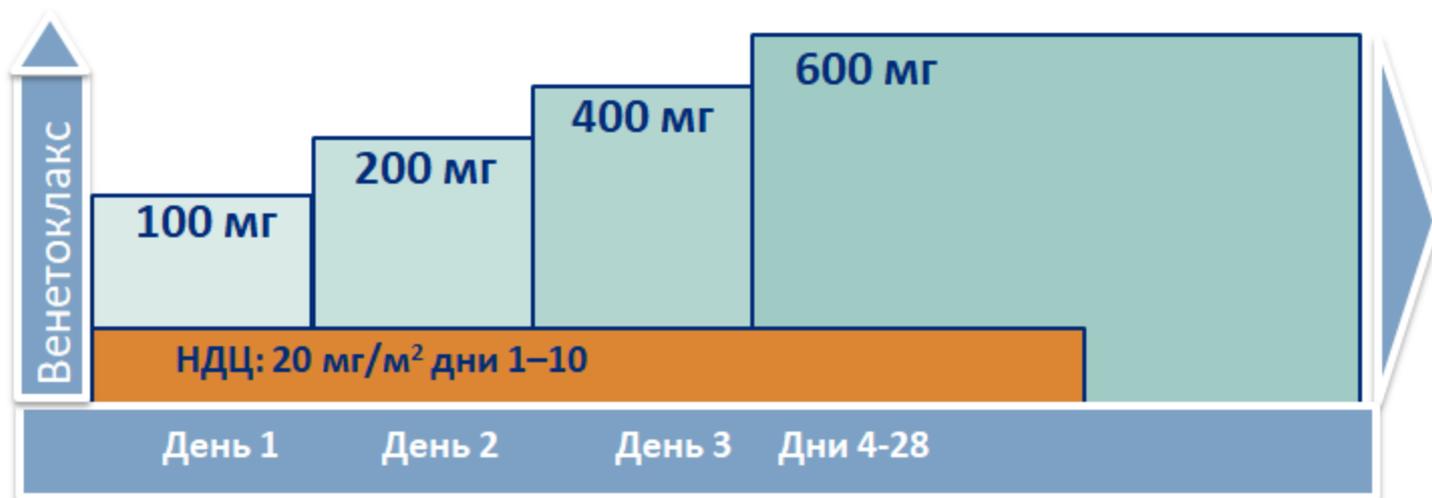
Критерии исключения

- Предшествующая терапия ОМЛ, за исключением гидроксимочевины
- Предшествующая терапия цитарабином МДС
- Нейролейкемия
- Уровень лейкоцитов $> 25 \times 10^9/\text{л}$
- Инфекции ВГВ, ВГС, ВИЧ

- **Дизайн:** Фаза I/II, открытое, нерандомизированное, многоцентровое
- **Конечные точки:** ПР, ПРi, общая выживаемость, продолжительность ответа и безопасность

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа, МДС – миелодиспластический синдром, СЛО – синдром лизиса опухоли, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВГВ – вирусный гепатит В, ВГС – вирусный гепатит С, НДЦ – низкие дозы цитарабина.

M14-387: режим дозирования



- 2 пациента с лабораторным СЛО
- Клинический СЛО не регистрировался

СЛО – синдром лизиса опухоли,
НДЦ – низкие дозы цитарабина.

M14-387: характеристика пациентов

NCT02287233

Критерии	N=82	Цитогенетика и мутации	N=82*
Медиана возраста (диапазон), годы	74 (63–90)	Цитогенеика, n (%)*	
Мужчины, n (%)	53 (65)	Промежуточный риск	49 (60)
ECOG статус, n (%)		Неблагоприятный риск	26 (32)
0	12 (15)	Нет митозов	7 (8)
1	46 (56)	Соматические мутации, n (%)†	
2	23 (28)	TP53	10 (14)
3	1 (1)	FLT3	16 (23)
Кол-во бластных клеток в к.м., n (%)		IDH1/2	18 (25)
<30%	27 (33)	NPM1	9 (13)
≥30 – <50%	18 (22)		
≥50%	36 (44)		
Вторичный ОМЛ, n (%)	40 (49)		
Предшествующая терапия ГМА, n (%)	24 (29)		
Использование ингибиторов СYP3A, n (%)	41 (50)		

* Цитогенетический риск оценивался согласно критериям 2014 NCCN v 2.0

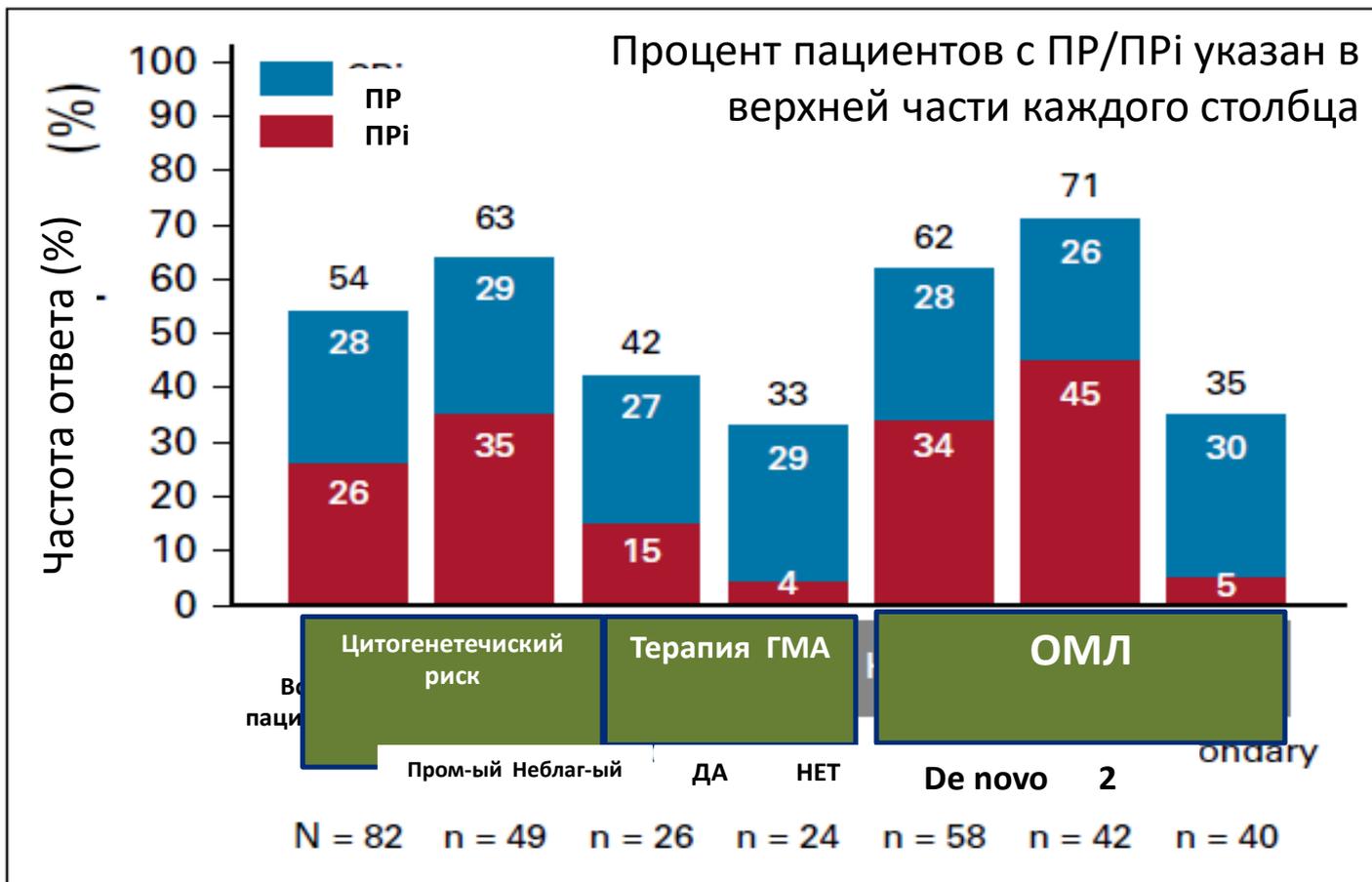
† Данные о мутациях отсутствовали у 11 пациентов; проценты рассчитывались на основе кол-ва пациентов с данными (n=71)

Медиана длительности терапии: 4.2 мес.

Медиана циклов терапии: 5

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ECOG – Европейская восточная онкологическая группа, ГМА – гипометилирующие агенты, СYP3A – цитохром P450, СЛО – синдром лизиса опухоли.

M14-387: Частота ответов в подгруппах



Медиана времени до 1
ответа

1.4 мес (диапазон 0.8–14.9)

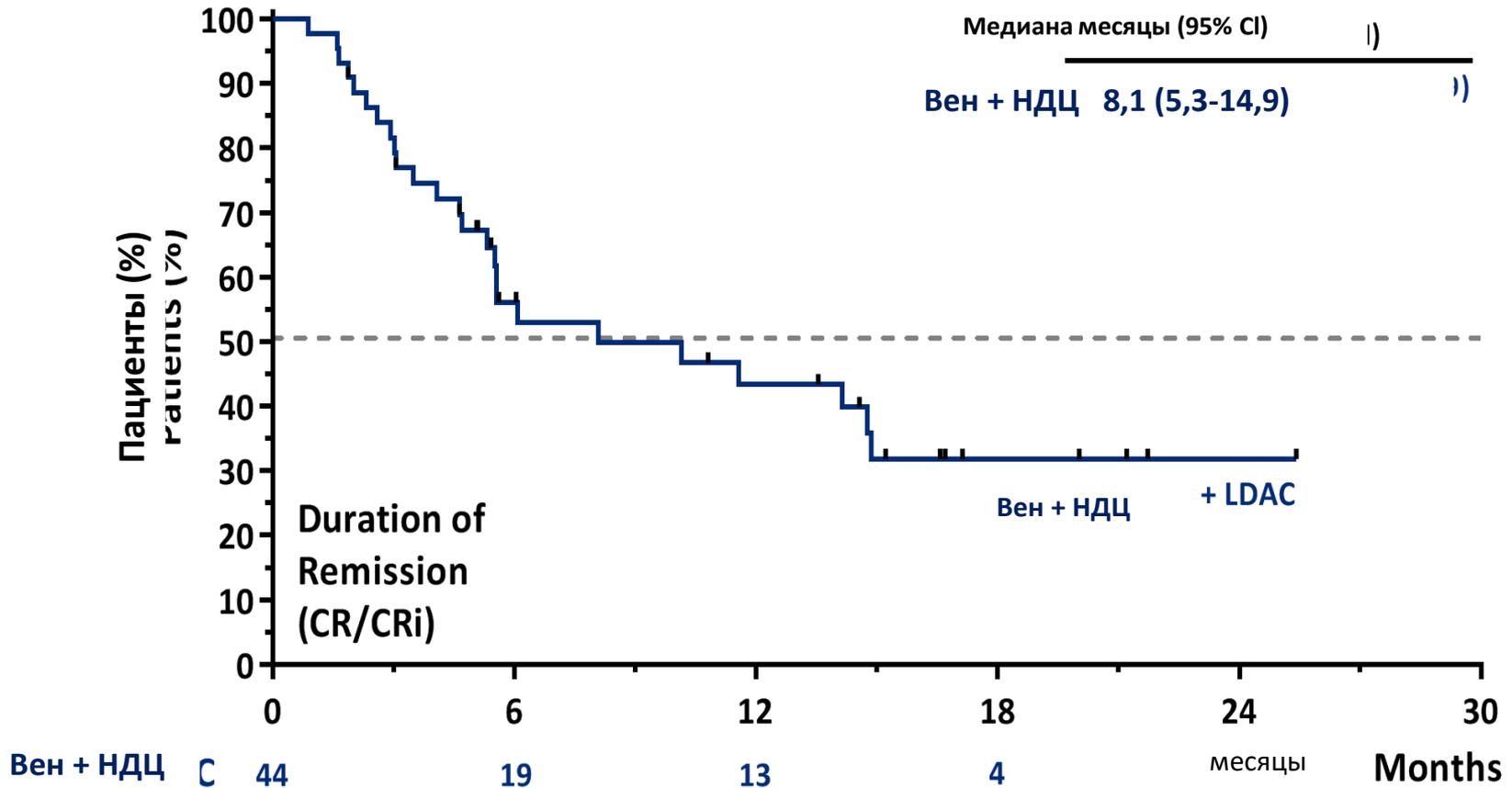
Медиана времени до
лучшего ответа

2.8 мес (диапазон 0.8–22.4)

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
 ЧР – частичная ремиссия
 ПР – полная ремиссия
 ПРi – полная ремиссия с неполным
 восстановлением костного мозга
 MLFS – морфологический статус без лейкоза
 ГМА – гипометилирующие агенты

M14-387: длительность ремиссии после ПР/ПРi

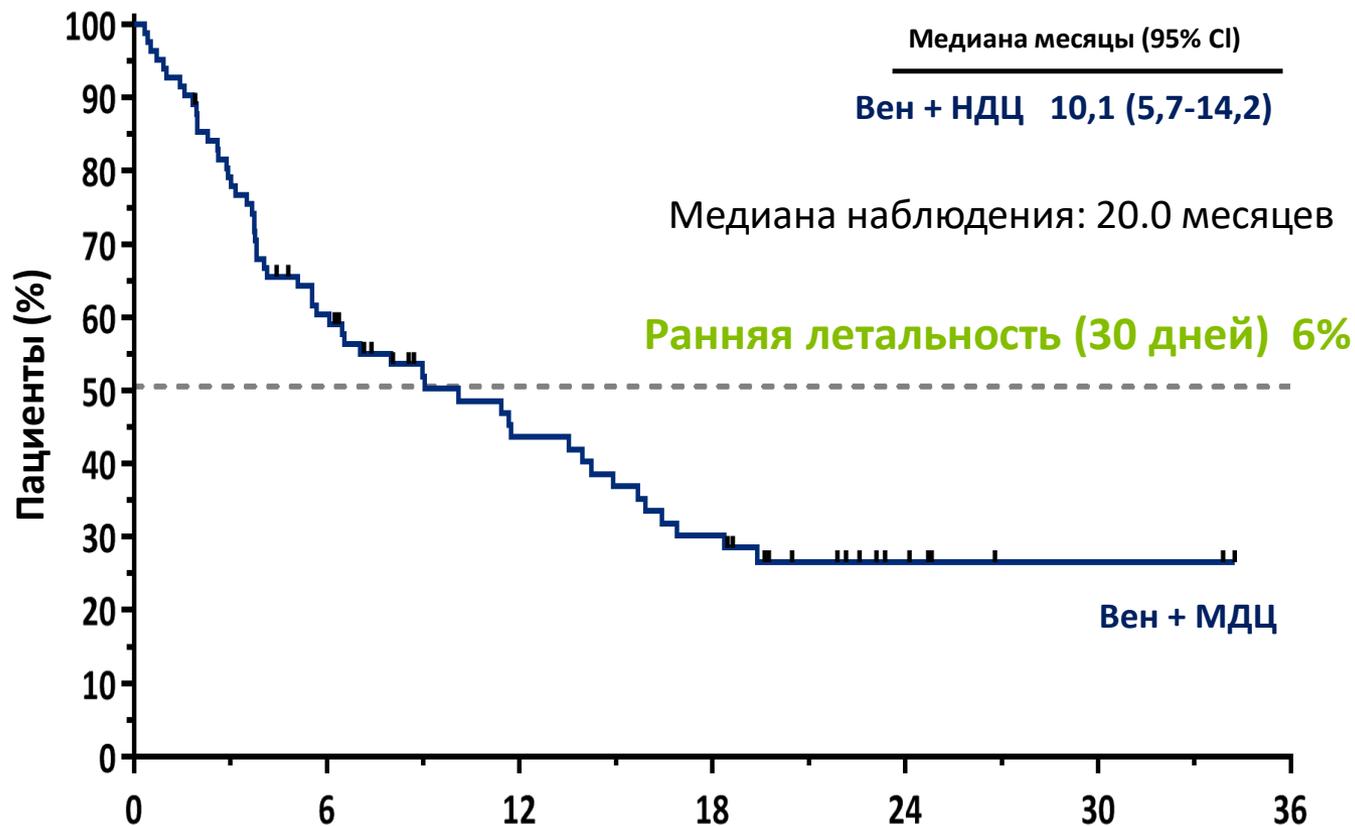
NCT02287233



ПР – полная ремиссия
 ПРi – полная ремиссия с неполным восстановлением костного мозга
 HDЦ – низкие дозы цитарабина
 Вен - венетоклак

M14-387: Общая выживаемость

NCT02287233



Вен + HDZ	82	47	26	18	6	2	месяцы
-----------	----	----	----	----	---	---	--------

ПР – полная ремиссия
П_{ri} – полная ремиссия с неполным
восстановлением костного мозга
HDZ – низкие дозы цитарабина
Вен - венетоклак

M14-387: безопасность: нежелательные явления (НЯ)

NCT02287233

НЯ у $\geq 30\%$ пациентов*	Степень 1-4	Степень 3/4
Все события, n (%)	82 (100)	79 (96)
Тошнота	57 (70)	2 (2)
Диарея	40 (49)	2 (2)
Гипогликемия	39 (48)	12 (15)
Усталость	35 (43)	6 (7)
Фебрильная нейтропения	35 (43)	34 (42)
Тромбоцитопения	31 (38)	31 (38)
Запор	29 (35)	0
Снижение аппетита	28 (34)	5 (6)
Снижение числа лейкоцитов	28 (34)	28 (34)
Гипомагниемия	27 (33)	1 (1)
Рвота	25 (31)	3 (4)
Гипофосфатемия	24 (29)	13 (16)
Нейтропения	22 (27)	22 (27)
Анемия	22 (27)	22 (27)

Серьезные НЯ у $\geq 5\%$ пациентов

Анемия	25 (31)
Фебрильная нейтропения	22 (27)
Пневмония	8 (10)
Сепсис	6 (7)
Прогрессия ОМЛ	7 (9)
Другие НЯ, ведущие к:	
Прерыванию терапии	45 (55)
Снижению дозы	6 (7)
Уменьшению продолжительности приема венетоклакса:	
14 дней	14 (17)
21 день	25 (30)

- Учитывались НЯ ≥ 3 степени в случае если НЯ регистрировались у $\geq 10\%$ пациентов

Заключение по результатам клинического исследования M14-387

- Венетоклакс в комбинации с низкими дозами цитарабина демонстрирует:
 - Переносимый профиль безопасности
 - Быстрое достижение ответа с длительными ремиссиями у нелеченных пациентов с ОМЛ, которым проведение стандартной интенсивной терапии невозможно:
 - Достижение ПР/ПРi у 54% пациентов с ОМЛ (в целом)
 - Достижение ПР/ПРi у пациентов с впервые установленным ОМЛ у 71% пациентов с медианой ОВ 16.9 мес и у 33% пациентов ОМЛ с рецидивом/рефрактерностью к ГМА

Показания для терапии ОМЛ в России

Одобрение 11 апреля 2019г.

Препарат Венклекста в комбинации с азацитидином или децитабином или низкими дозами цитарабина показан для лечения пациентов, у которых впервые диагностирован ОМЛ, и которым не показана интенсивная индукционная химиотерапия в связи с наличием сопутствующих заболеваний или в связи с пожилым возрастом.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.
- Одновременное применение препаратов, в состав которых входит экстракт зверобоя.
- Для пациентов с ХЛЛ одновременное применение мощных ингибиторов СYP3A в начале лечения и в фазе повышения дозы
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.

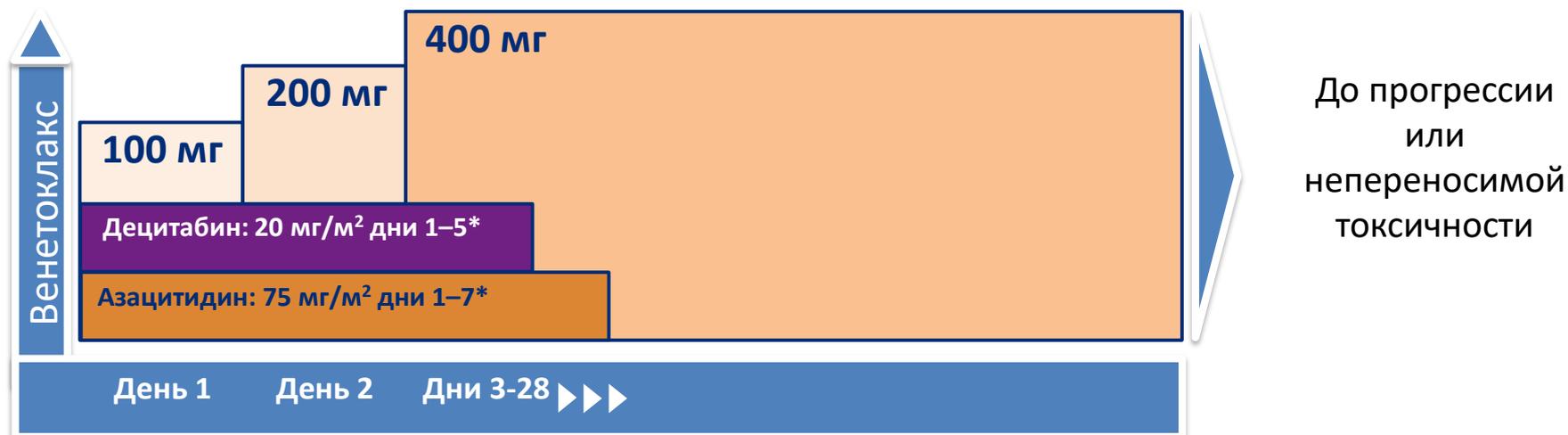
С осторожностью

- Совместное применение венетоклакса с субстратами P-гр (P-гликопротеин) или BCRP (белок резистентности рака молочной железы) с узким терапевтическим индексом.
- Совместное применение с мощными ингибиторами СYP3A для пациентов с ОМЛ.

В период лечения венетоклаксом следует избегать употребления продуктов, содержащих грейпфрут, померанец и звездплодник частуховидный (карамболу).

Режим дозирования (ОМЛ): венетоклакс и ГМА

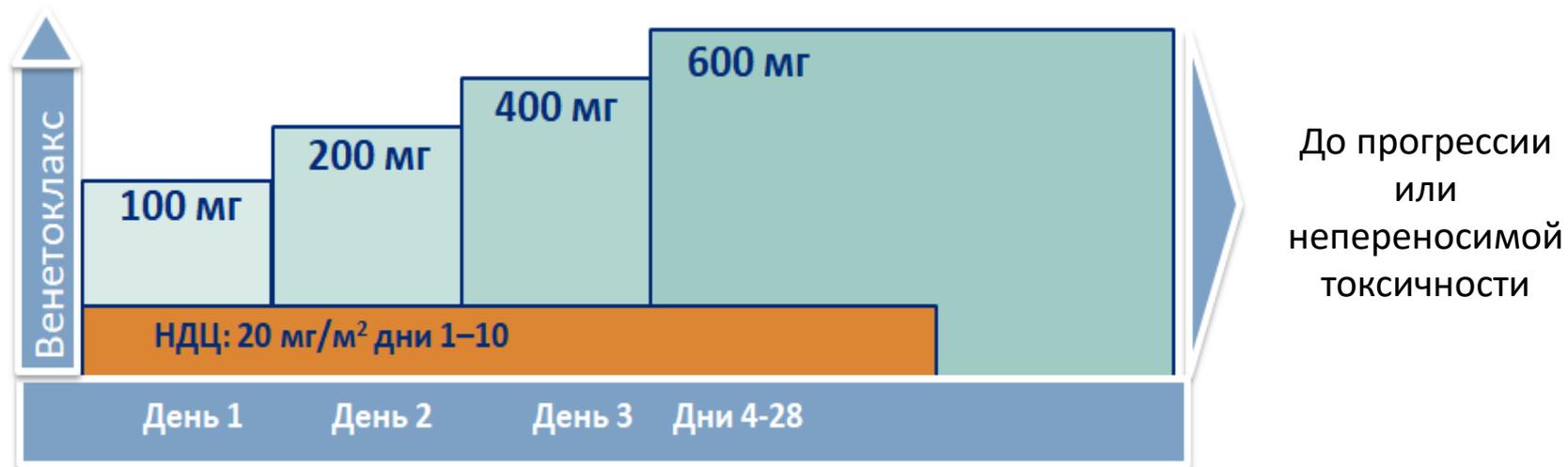
- В фазе повышения дозы венетоклакс следует принимать утром один раз в день для облегчения лабораторного мониторинга.
- Количество лейкоцитов перед началом терапии венетоклаксом у всех пациентов должно быть $< 25 \times 10^9/\text{л}$, может потребоваться циторедукция перед началом терапии (гидроксимочевина).



Цикл 28 дней

Режим дозирования (ОМЛ): венетоклакс и низкие дозы цитарабина

- В фазе повышения дозы венетоклакс следует принимать утром один раз в день для облегчения лабораторного мониторинга.
- Количество лейкоцитов перед началом терапии венетоклаксом у всех пациентов должно быть $< 25 \times 10^9/\text{л}$, может потребоваться циторедукция перед началом терапии (гидроксимочевина).



Цикл 28 дней

Синдром лизиса опухоли: профилактика и управление

Существует потенциальный риск развития СЛО у пациентов с ОМЛ. До и во время исследуемого лечения рекомендуется профилактическое снижение уровней калия, неорганического фосфора или мочевой кислоты, если они превышают диапазон нормальных значений.



- Госпитализация перед введением начальной дозы и до истечения 24 часов после достижения окончательной дозы венетоклакса/плацебо



- Применение препарата, снижающего уровень мочевой кислоты, адекватная пероральная и внутривенная гидратация и мониторинг жидкости до и во время постепенного увеличения дозы (начала применения) венетоклакса/плацебо*



- Биохимические показатели СЛО (кальций, неорганический фосфор, калий, мочевая кислота и креатинин) в 1-й день введения венетоклакса/плацебо и каждый день введения новой дозы в течение 4 часов до введения дозы и через 6–8 часов после введения дозы



- Дополнительные лабораторные оценки† после введения дозы, во время постепенного увеличения дозы и до 48 часов после достижения окончательной дозы при наличии клинических показаний



- Патологические результаты биохимического анализа крови необходимо быстро корректировать



- При появлении клинически значимых лабораторных/клинических признаков СЛО дополнительную дозу венетоклакса/плацебо вводить не следует до разрешения этих явлений

Следует контролировать появление во время лечения признаков СЛО и отклонений от нормы уровня сывороточного креатинина, мочевой кислоты и электролитов и незамедлительно проводить лечение. У пациентов с более высоким риском следует рассматривать более интенсивные меры

* На основании региональных стандартов или рекомендаций, принятых в лечебном учреждении;

† По усмотрению следователя.

Ингибиторы СYP3A и венетоклакс при ОМЛ

- Одновременное применение препарата Венклекста и мощных или умеренных ингибиторов СYP3A увеличивает экспозицию венетоклакса и может привести к повышению риска развития СЛО в начале лечения и в фазе повышения дозы и развитию других токсических явлений.
- Одновременное применение препарата Венклекста и мощных ингибиторов СYP3A в начале лечения и фазе повышения дозы должно быть назначено с осторожностью.
- Если пациенту показано применение ингибитора СYP3A, необходимо следовать рекомендациям по коррекции терапии.
- Через 2-3 дня после прекращения приема ингибитора СYP3A лечение венетоклаксом можно возобновить в той же дозе, которую применяли до начала лечения ингибитором СYP3A

Коррекция терапии ОМЛ при возможном взаимодействии венетоклакса с ингибиторами СУРЗА

Ингибитор	Фаза начала лечения и повышения дозы		Постоянная суточная доза (после фазы повышения дозы)
Мощный ингибитор СУРЗА	День 1	10 мг	Дозу венетоклакса следует снизить до 100 мг или менее.
	День 2	20 мг	
	День 3	50 мг	
	День 4	100 мг	
Умеренный ингибитор СУРЗА	Дозу венетоклакса следует снизить, как минимум, на 50 %.		

Клинический случай 1

Больной Б, 1988 г.р., Белгородская область

Основное заболевание:

Острый миелоидный лейкоз (M1-2 по FAB), высокий риск - t(18;21), 7del36. PRAME, WT1.

Лечение проводили по месту жительства, с июня 2019 года в ГKB №52, алло-ТКМ выполнено в Цетр Алмазова



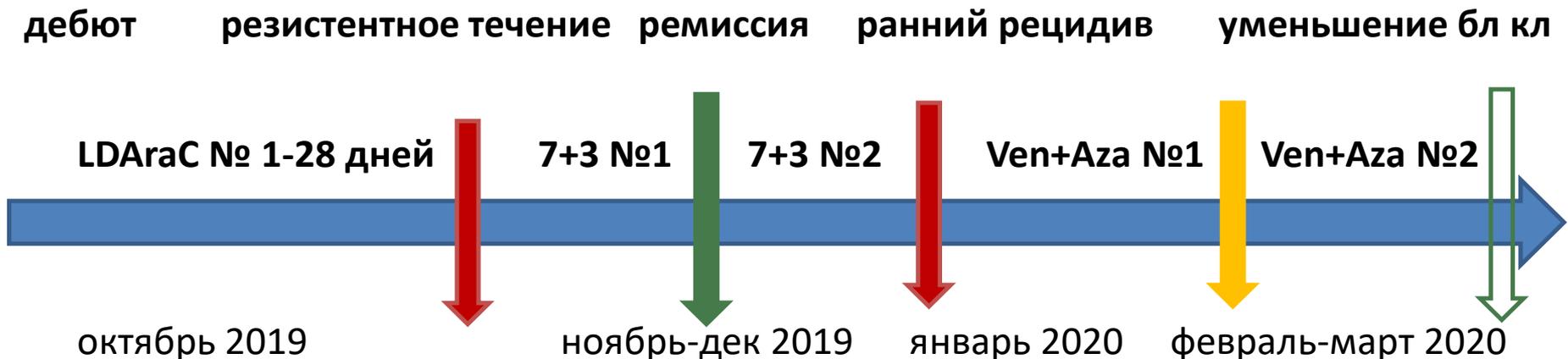
Клинический случай 2

Больная X, 1968 года рождения

Основное заболевание: Острый миелобластный лейкоз, M1 вариант, из МДС, 46, XX, inv(2)(p13q36), -5, -7, +8, -12, add (14)(p11), add (20)(q13), +mar 1[cp5], высокая группа риска.

Осложнения: Анемия 1 ст. Тромбоцитопения 3 ст по Common Toxicity Criteria NCIC. Электролитные нарушения (гипокалиемию). Опухолевый агранулоцитоз. Фебрильная лихорадка. Сепсис

Сопутствующие заболевания: Рак маточной трубы слева (2016г). Послеоперационная вентральная грыжа. Лимфаденома правой нижней конечности. Дивертикулёз толстого кишечника. Сахарный диабет 2 типа (2017г).

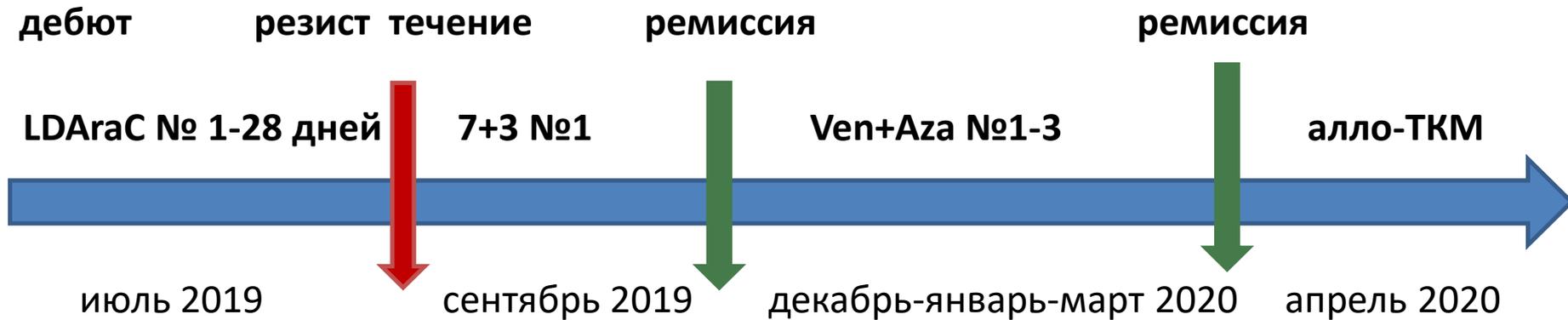


Клинический случай 3

Больная У., 1970 года рождения

Основное заболевание: Острый миелоидный лейкоз, перестройка гена KMT2A (MLL), WT1, PRAME, FLT3-D835 (F17). Первично-резистентное течение. Костно-мозговая ремиссия (12.12.2019 г)

Сопутствующие заболевания: Рак молочной железы II ст., комбинированное лечение (2015 г). Эрозивный дуоденит. Недостаточность кардии.



Благодарю за внимание!