Новые возможности терапии рецидивных/рефрактерных форм В-ОЛЛ

Мисюрина Е.Н.

ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»

Москва, 13.03.2020

Эпидемиология

- ✓ ОЛЛ –составляет 0.3% от всех новых случаев онкологических заболеваний
- ✓ Частота встречаемости ОЛЛ -- 1.7 :100 тыс населения в год
- ✓ В Москве 10,4 млн взрослого населения, ~ 176 первичных ОЛЛ в год

SEER Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Available at: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html (accessed 23 July 2018); 2. SEER. Tabe 13.12: Acute Lymphocytic Leukemia, Age-Specific SEER Incidence Rates, 2011-2015. Доступно по ссылке: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table.12 (accessed 05 October 2018)

5-летняя общая выживаемость больных ОЛЛ при стандартной химиотерапии в зависимости от возраста

NCR (Netherlands Cancer Registry) данные: выживаемость по годам, по возрасту (n=1833)

Взрослые пациенты с ОЛЛ, получавшие стандартную терапию (ХТ, алло/ауто ТСК,поддерживающая терапия)

Dinmohamed AG et al. Leukemia 2016;30:310–317

5-летняя общая выживаемость больных В-ОЛЛ в зависимости от генетических изменений

Риск	
• Комплексный кариотип • iAMP21 • t(9;22)/BCR–ABL1 • MLL транслокация • Низкая гиподиплоидия	Высокий
• Прочие ОЛЛ • IGHтранслокация • t(1;19)/TCF3–PBX1	Промежуточный
• Высокая гипердиплоидия • t(12;21)/ETV6–RUNX1	Благоприятный

Moorman AV. Haematologica 2016;101:407–416

Ph+ и Ph– ALL: заболеваемость

- Ph+ хромосома выявляется в 20-30% случаев у взрослых с В-ОЛЛ
- Ph- хромосома ~75% случаев у взрослых В-ОЛЛ

Liu-Dumlao T et al. Curr Oncol Rep 2012;14:387–394;
Lee HJ et al. Cancer 2011;117:1583–1594; 3. NCCN Guideline for Patients. ALL, Version 1.
Available at: https://www.nccn.org/patients/guidelines/all/index.html#1 (accessed 15 September 2018)

Основные подходы к терапии В-ОЛЛ взрослых

- В настоящее время основой программной терапии является дифференцированный подход для разных форм В-ОЛЛ, которое определяется на этапе установления диагноза :

✓ **для иммунологически зрелых В-ОЛЛ** - эффективность высокодозного короткого воздействия ХТ в сочетании с анти-CD20-моноклональными антителами

✓ **для Ph-позитивных В-ОЛЛ** ключевым фактором эффективности является использование ИТК

✓ **для Ph-негативных ОЛЛ** используется в основном три принципа химиотерапевтического воздействия:

- 1) импульсное, высокодозное с последующей постоянной поддерживающей терапией (программа Hyper-CVAD)
- 2) традиционное (стандартное) – 8-9-недельная непрерывная индукция неоднократными высокодозными миелоаблативными курсами консолидации и в последующем – поддерживающим лечением.
- 3) воспроизведение педиатрических протоколов лечения ОЛЛ

✓ При выявлении **МОБ** на разных этапах лечения и пациентам, относящихся к **группе высокого риска показана** аллогенная трансплантация костного мозга.

Результаты терапии Ph-негативных ОЛЛ взрослых, в зависимости от принципа ХТ воздействия

Принцип ХТ -воздействия	Исследовательская группа	Больные	Аллогенная ТГСК в 1 ПР	5-летняя ОВ
Импульсное (Hyper-CVAD)	М.Д.Андерсон. Раковый центр (Kantarjian et al., CANCER 2004, V101,N12, p 2788)	n=178	нет	38%
Традиционное	MRC UKALLXII/ECOG E2993 (Anthony H. Goldstone, BLOOD, 2008 V 111, N 4 p 1827)	n=1031, (15-55 лет)	76%	ТКМ = 53% без ТКМ = 45% (p=0,01)
Педиатрический подход	GRAALL 2003/2005 (N.Dhedin, Blood, 2015, doi:10.1182/blood-2014-09-599894)	n=552, (15-55 лет)	54%	ТКМ = 60% без ТКМ= 55%
Неинтенсивное, но непрерывное	ОЛЛ-2009 (Паровичникова ЕН и др, Тер.архив,2016, N7)	n=298, (15-55 лет)	7%	60%

- ✓ В-ОЛЛ – это гетерогенная группу опухолевых заболеваний и при разных вариантах терапевтическая тактика существенно отличается, но при любых подходах терапия является **многокомпонентной, многоэтапной и длительной**.

Роль ТГСК у пациентов с В-ОЛЛ

Риск в дебюте заболевания	Показания к алло-ТГСК	Донор ГСК	ТГСК от альтернативного донора
Высокий риск ОЛЛ	Все пациенты в 1ПР, в первые 3-4 мес после диагностики ОЛЛ	HLA-идентичный родственный, неродственный*	Экспериментальное лечение
Стандартный риск ОЛЛ	При персистенции МОБ	HLA-идентичный родственный, неродственный*	Не рекомендуется
Рецидив заболевания (в т.ч., молекулярный)	Всем пациентам после достижения ремиссии заболевания	HLA-идентичный родственный, неродственный*	Экспериментальное лечение

**Совместимость по антигенам HLA 10/10 или 9/10.*

- **ПР ≥2:** ТГСК является лучшим доступным терапевтическим вариантом

Hoelzer D et al. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v69–v82

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛЫХ, 2018

Трансплантационные центры в Европе и России, 2017 год

Страна	кол-во центров ТКМ на 10 млн населения	населения страны	всего центров ТКМ в стране
Россия	**1**	**146 793 744**	**18**
Бельгия	14	11 358 952	16
Италия	14	60 483 973	84
Швейцария	13	8 508 898	13
Испания	10	46 733 038	46
Германия	10	83 000 000	88
Англия	10	55 268 100	54
Нидерланды	8	17 302 139	15
Франция	8	65 244 967	51
Польша	5	38 433 600	20
Турция	5	82 003 882	42

Annual report/18/ EBMT

Опции терапии рефрактерных/рецидивов ОЛЛ

- В случае рецидива после ответа на терапию доступно несколько опций лечения:

Включение в клиническое исследование

Химиотерапия

Терапия CD19 или CD22 таргетными препаратами

- Основная цель при р/р ОЛЛ– это достижение ремиссии с последующей алло-ТСК, так как только такой подход потенциально может привести к излечению
- Общая выживаемость при лечении рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ при различных подходах в терапии не позволяют большинству больных пережить 5 лет (A. Fielding и соавт. (Великобритания):

только после химиотерапии составила - 4%

после ауто-ТГСК — 15%

алло-ТГСК от родственного донора — 23%

от неродственного — 16%

Alimoghaddam K et al. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2012;6:1–5;
Dahl J et al. Expert Rev Hematol 2016;9:329–334;
Yilmaz M et al. Ther Adv Hematol 2015;6:253–261;
Hoelzer D et al. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v69–v82

Возможности терапии ОЛЛ

Стандартная химиотерапия
Ритуксимаб
Бортезомиб
Клофарабин
Неларабин
Блинатумомаб.
Инотузумаб озогамицин
ТКМ
Трансфузии лимфоцитов донора
CAR Т-клеточная терапия

Биспонса (МНН - Инотузумаб озогамицин): механизм действия

Инотузумаб озогамицин состоит из коньюгата моноклонального антитела (IgG4) и химического препарата (ADC), обладающий специфичностью к CD22 .

CD22 экспрессируется в 90% случаях ОЛЛ.

Данные, полученные в доклинических исследованиях, свидетельствуют о том, что противоопухолевая активность инотузумаба озогамицина обусловлена связыванием ADC с опухолевыми клетками, экспрессирующими CD22, с последующей интернализацией комплекса ADC-CD22 и высвобождением внутри клетки N-ацетил-гамма-калихеамицина.

Активация N-ацетил-гамма-калихеамицина индуцирует разрыв двухцепочечной ДНК, что приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу опухолевой клетки.

Dahl J et al. Expert Rev Hematol 2016;9:329–934; 2. Shor B et al. Mol Immunol 2015;67;107–116

INO-VATE ОЛЛ: исследование III фазы, направленное на оценку эффективности и безопасности терапии антителами в сравнении со стандартной химиотерапией в лечении Р/Р Ph-положительного и Ph–отрицательного В-клеточного ОЛЛ

Дизайн исследования [1-3]

326 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с Ph-положительным или Ph-отрицательным Р/Р ОЛЛ

Рандомизированы 1:1

Стратификация:
- Длительность ремиссии (≥ 12 в сравнении с < 12 месяцев)
- Вторая терапия спасения в сравнении с первой
- Возраст от ≥ 55 лет до < 55 лет

БИСПОНСА (n=164)
- 1,8 мг/м2 на цикл в дозе, поделенной на фракции*
- 1,5 мг/м2 на цикл в дозе, поделенной на фракции* по достижении пациентом ПР/ПРн
- До 6 циклов

Стандартная химиотерапия (n=162)
По выбору исследователя из:
- FLAG (63%), AraC + MXN (23%) или HiDAC (14%)
- До 4 циклов

Первичные критерии оценки
- ПР/ПРн
- ОВ

Вторичные критерии оценки
- МОБ-отрицательный статус у пациентов, достигших ПР/ПРн
- ДР
- Частота ТГСК
- ВБП
- Безопасность
- PRO

Заключение о статистической значимости вторичных критериев оценки не является необходимым

Kantarjian HM et al. N Engl J Med 2016;375:740–753;
«Пфайзер, Лтд.» БИСПОНСА™ (инотузумаб озогамицин) краткая характеристика лекарственного средства 2019;
Pfizer, Data on file;
Hoelzer D et al. Ann Oncol 2016;27:v69–v82;
Roboz GJ et al. Clin Adv Hematol Oncol 2014;12:8–18;
Kantarjian HM et al. N Engl J Med 2016;375:740–753 (suppl.)

INO-VATE: основные характеристики популяции

Характеристика	БИСПОНСА (n=109)	СХ (n=109)
Возраст		
Медиана (диапазон), годы	47 (18-78)	47 (18-79)
< 55 лет, n (%)	66 (61)	69 (63)
≥ 55 лет, n (%)	43 (39)	40 (37)
Функциональный статус по шкале ECOG, n (%)		
0	43 (39)	45 (41)
1	50 (46)	53 (49)
2	15 (14)	10 (9)
Исходное число бластов КМ, n (%)		
< 50%	30 (28)	29 (27)
≥ 50%	77 (71)	78 (72)
Статус терапии спасения, n (%)		
1	72 (67)	69 (63)
2	35 (32)	39 (36)
Ответ на самую последнюю проведенную индукционную терапию, n (%)		
Полный ответ	78 (72)	74 (68)
Частичный ответ	9 (8)	7 (6)
Не поддающаяся лечению болезнь	17 (16)	18 (17)
Прогрессирование или стабилизация	4 (4)	10 (9)
Ранее проведенная ТСК, n (%)		
Да	17 (16)	22 (20)
Длительность первой ремиссии, n (%)		
< 12 месяцев	62 (57)	71 (65)
≥ 12 месяцев	47 (43)	38 (35)

Основные характеристики пациентов

- ✓ Средний возраст пациентов составил 47 лет (старше 18 лет, В-ОЛЛ)
- ✓ 14,7% пациентов были Ph-положительными
- ✓ 65,1% пациентов проходили лечение при первом рецидиве
- ✓ У 61,0% пациентов отмечена краткая продолжительность первой ремиссии (<12 месяцев)
- ✓ Опухолевая масса у 71,1% пациентов была очень высокой (количество бластов в КМ ≥50%)
- ✓ 17,9% пациентов ранее получили ТСК

Kantarjian HM et al. N Engl J Med 2016;375:740–753.

INO-VATE: первичные критерии оценки достижение ПР/ПРн в 1 и 2 линиях терапии

Показатели ПР/ПРн были выше при использовании препарата БИСПОНСА для терапии пациентов в 1 и 2 линии терапии

. Kantarjian HM et al. N Engl J Med 2016;375:740–753; 2. Marks DI et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019; pii: S1083-8791(19)30267–30268.

INO-VATE:сроки достижения ПР/ПРн в группе Биспонса

Большинство ответов (72,7%) регистрировались в течение 1-го курса терапии Биспонса, и все ответы регистрировались в течение 3 циклов

- перед ТГСК показано проведение 2 курсов Биспонса
- не достигнута ПР/ПРн и МОБ-отрицательный статус после 2 курсов Биспонса – показано проведение 3 курса
- не достигнута ПР/ПРн в течение 3 циклов – прекращение лечения

Kantarjian HM et al. N Engl J Med 2016;375:740–753;
«Пфайзер, Лтд.» БИСПОНСА™ (инотузумаб озогамицин) краткая характеристика лекарственного средства 2019 г

INO-VATE: первичные критерии оценки сроки достижения ПР/ПРн в зависимости от исходного уровня опухолевой нагрузке

Вне зависимости от уровня опухолевой нагрузки процент достижения ПР/ПРн значительно выше в группе Биспонса в сравнении с группой стандартной химиотерапии

Kantarjian HM et al. N Engl J Med 2016;375:740–753;
«Пфайзер, Лтд.» БИСПОНСА™ (инотузумаб озогамицин) краткая характеристика лекарственного средства 2019 г

INO-VATE: первичные критерии оценки общая выживаемость

Первичный основной критерий оценки ОВ в исследовании INO-VATE ОЛЛ достигнут не был, но в группе БИСПОНСА были достигнуты лучшие показатели результатов
2-летней и 3-летней общей выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией

. Kantarjian HM et al. Cancer 2019;125:2474–2487; 2. «Пфайзер, Лтд.» БИСПОНСА™ (инотузумаб озогамицин): краткая характеристика лекарственного средства. 2019 год
3. Kantarjian HM et al. N Engl J Med 2016;375:740–753.

INO-VATE: вторичные критерии оценки достижение МОБ-негативного статуса в группе больных Биспонса и СХ

Достижение МОБ негативного статуса

	Биспонса	СХ
Общая группа	56,2%	11,8%
1 линия терапии	77%	34,5%
2 линия терапии	72%	42,9%

Анализ проведен в популяции ремиссии, куда вошли первые 218 пациентов, прошедших рандомизацию в популяции согласно выбранному лечению
Пациенты считались достигшими МОБ-отрицательного статуса, если лейкозные клетки составляли <0,01% ядросодержащих клеток костного мозга, по данным измерения, проводимого методом проточной цитометрии.

. Kantarjian HM et al. N Engl J Med 2016;375:740–753; 2. Marks DI et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019; pii: S1083-8791(19)30267–30268.

INO-VATE: вторичные критерии оценки длительность ремиссии

Число подверженных риску пациентов

БИСПОНСА	85	59	34	14	9	5	3	0
СХ	31	13	8	4	1	0	0	0

На терапии препаратом БИСПОНСА медиана длительности ремиссии составила 4,6 месяца в сравнении с 3,1 месяцами в группе СХ

Kantarjian HM et al. N Engl J Med 2016;375:740–753

INO-VATE: вторичные критерии оценки выживаемость без прогрессирования (ВБП)

При использовании стандартного определения ВБП
5,6 месяцев и 3,7 месяца в группе препарата БИСПОНСА и СХ, соответственно

Снижение риска прогрессирования болезни на 55%

Kantarjian HM et al. N Engl J Med 2016;375:740–753

INO-VATE: вторичные критерии оценки частота Алло-ТСК

Почти половина (48,2%) пациентов, в группе терапии препаратом БИСПОНСА, смогли получить последующую ТГСК, по сравнению с 22,2% в группе стандартной химиотерапии

Kantarjian HM et al. Cancer 2019;125:2474–2487; 2. Hoelzer D et al. Ann Oncol 2016;27:v69–v82; 3. Marks DI et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019; pii: S1083-8791(19)30267–30268; 4. Forman SJ and Rowe JM. Blood 2013;121:1077–1082; 5. Roboz GJ et al. Clin Adv Hematol Oncol 2014;12:8–18

INO-VATE: вторичные критерии оценки ТГСК

в группе пациентов, достигших ПР/ПРн на терапии препаратом БИСПОНСА, с последующей ТГСК, было продемонстрировано значительное улучшение результатов ОВ по сравнению с группой пациентов, не получивших последующую ТГСК

Kantarjian HM et al. Cancer 2019;125:2474–2487; 2. «Пфайзер, Лтд.» БИСПОНСА™ (инотузумаб озогамицин) краткая характеристика лекарственного средства 2019;
3. Kantarjian HM et al. N Engl J Med 2016;375:740–753.

INO-VATE: вторичные критерии оценки ТГСК

Посттрансплантационная выживаемость в зависимости от времени проведения ТГСК (объединенный анализ 2х исследований)*

Число подверженных риску пациентов

Направление на первую ТГСК после терапии препаратом БИСПОНСА у пациентов, достигших ремиссии	73	51	44	34	14	10	4	0
Пациенты, направленные на ТГСК после терапии препаратом БИСПОНСА без ранее проводимой ТГСК	86	57	46	35	15	10	4	0
Все пациенты, направленные на ТГСК после терапии препаратом БИСПОНСА	101	61	48	37	16	11	4	0

Выживаемость, достигнутая в группе пациентов, направленных на первую трансплантацию после достижения ПР – 2-летняя выживаемость составила 51%

Marks DI et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019; pii: S1083-8791(19)30267–30268; 2. «Пфайзер, Лтд.» БИСПОНСА™ (инотузумаб озогамицин) краткая характеристика лекарственного средства 2019; 3. Kantarjian HM et al. Cancer 2019;125:2474–2487.

Частота ответов на терапию препаратом БИСПОНСА была высокой и превосходила соответствующие показатели на СХ, независимо от длительности первой ремиссии и возраста пациента

Kantarjian HM et al. N Engl J Med 2016;375:740–753

INO-VATE: вторичные критерии оценки нежелательные явления

	Ино(n=139)		ХТ(n=120)	
	Все степени	Степень ≥3	Все степени	Степень ≥3
Все НЯ*, n (%)	**136 (98)**	**126 (91)**	**119 (99)**	**114 (95)**
Тромбоцитопения	62 (45)	51 (37)	73 (61)	71 (59)
Нейтропения	67 (48)	64 (46)	53 (44)	50 (42)
Анемия	42 (30)	26 (19)	64 (53)	48 (40)
Тошнота	44 (32)	3 (2)	56 (47)	0
Фебрильная нейтропения	37 (27)	33 (24)	62 (52)	59 (49)
Пирексия	37 (27)	5 (4)	51 (43)	6 (5)
Лейкопения	38 (27)	35 (25)	47 (39)	47 (39)
Головная боль	39 (28)	2 (1)	33 (28)	0
Лимфопения	24 (17)	22 (16)	34 (28)	34 (28)
Рвота	24 (17)	1 (1)	28 (23)	0
Запор	23 (17)	0	28 (33)	0
Утомляемость	31 (22)	4 (3)	17 (14)	2 (2)
↑АСТ	28 (20)	7 (5)	12 (10)	4 (3)
Боль в животе	19 (14)	3 (2)	20 (17)	1 (1)

Терапия препаратом БИСПОНСА, как правило, хорошо переносилась и характеризовалась контролируемым профилем безопасности по сравнению со стандартной химиотерапией

Гепатотоксичность на терапии

Гепатотоксичность, n (%)	Ино (n=164) Степень3/4	ХТ(n=143) Степень3/4
Все НЯ	43 (26.2)	21 (14.7)
↑ АСТ	7 (4.3)	5 (3.5)
↑ ГГТ	18 (11.0)	7 (4.9)
Гипербилирубинемия	10 (6.1)	9 (6.3)
↑ АЛТ	6 (3.7)	7 (4.9)
↑ ЩФ	3 (1.8)	0
ВОБ/СОС (всего)	13 (7.9)	1 (0.7)
Гипоальбуминемия	2 (1.2)	2 (1.4)

- Степень 5 зарегистрирована только при ВОБ/СОС и только в группе Ино (n=5 [3.0%])

**Популяция оценки безопасности. НЯ, нежелательное явление; АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, аспартатаминотрансфераза; ГГТ, гамма глутамиламинотрансфераза; Ино, инотузумаб озогамицин; ХТ, стандарт терапии, ВОБ/СОС венооккклюзивная болезнь/ синдром обструкции синусоидов ф*

Адаптировано из : Kantarjian HM et al. Lancet Haematol 2017;4:e387–e398

Оценка и мониторинг риска ВОБ до, во время и после терапии препаратом БИСПОНСА

Показатели ВОБ были выше в группе пациентов, которым была проведена хотя бы одна ТСК перед включением в исследование, по сравнению с теми, кому перед исследованием ТСК не проводилось

Медиана времени до наступления ВОБ после ТГСК в группе БИСПОНСЫ составило 15 дней (в диапазоне 3–57 дней)

Частота госпитализаций на Ино

- ✓ Терапия Ино ассоциировалась с меньшей частотой госпитализаций, несмотря на более длительную терапию по сравнению со стандартом терапии
- ✓ В группе Ино отмечается улучшение/поддержание качества жизни по сравнению со ХТ

	Ино (n=164)	ХТ (n=143)
Всего пациентов госпитализировано, %		
Цикл 1	76	94
Все циклы	83	94
Дней госпитализации*, медиана		
Цикл 1†	12	26
Все циклы	17	28

*Госпитализация до рандомизации и после терапии были исключены из анализа; †Из-за различной продолжительности терапии Ино и СК, результаты были представлены для первого цикла (от рандомизации до окончания Цикла 1) и для всей длительности терапии (все циклы – от рандомизации до конца терапии. Ино, инотузумаб озогамицинinotuzumab ozogamicin; ХТ, стандарт терапии

Kantarjian H *et al. J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:S33

Перед назначением Биспонсы необходимо

- ✓ Перед началом терапии Ино необходимо подтвердить положительный статуса CD22 (>0%) доступным чувствительным методом
- ✓ При высоком кол-ве циркулирующих лимфобластов необходимо проведение предшествующей циторедуктивной терапии для снижения их кол-ва ≤10,000/мм
- ✓ Премедикация перед первым введением ИНО с использованием кортикостероидов, антипиретиков и антигистаминных снижает риск развития инвазионных реакций
- ✓ Для пациентов с высокой опухолевой массой рекомендуется проводить премедикацию и водную нагрузку с целью снижения уровня мочевой кислоты
- ✓ После введения Ино пациента необходимо наблюдать в течение часа для раннего выявления инфузионных реакций

BESPONSA (inotuzumab ozogamicin) summary of product characteristics, 2018

Схема дозирования инотузумаба

Цикл1

День	1	8	15
Доза (мг/м²)	0.8	0.5	0.5
Длит. цикла	21 день		

Последующие циклы в зависимости от ответа

Пациенты которые достигли ПР/ПРн

День	1	8	15
Доза (мг/м²)	0.5	0.5	0.5
Длит. цикла	28 дней		

Пациенты которые не достигли ПР/ПРн

День	1	8	15
Доза (мг/м²)	0.8	0.5	0.5
Длит. цикла	28 дней		

- **Для пациентов, планируемых на проведение ТГСК**
  - Рекомендованная длительность терапии – 2 цикла
  - Третий цикл может быть проведен пациентам, которые не достигли ПР или ПРн и МОБ негативности после проведения двух циклов
- **Для пациентов, не планируемых на проведение ТГСК**
  - Рекомендованная длительность терапии не более 6 циклов
  - Пациенты, которые не достигли ПР или ПРн в течение 3 циклов должны прекратить терапию

Заключение

- ✓ Современные возможности терапии Р/Р ОЛЛ позволяют достичь значительных результатов с увеличением достижения полной ремиссии, общей выживаемости, МОБ-негативного статуса
- ✓ Появляется возможность в два раза увеличить количество пациентов, которым можно реализовать во 2 ремиссии ТГСК
- ✓ Шанс для пожилых пациентов с ОЛЛ на проведение лечения с сохранением качества жизни.
- ✓ Новое поколение препаратов превосходит стандартную химиотерапию в лечении ОЛЛ

Благодарю за внимание!