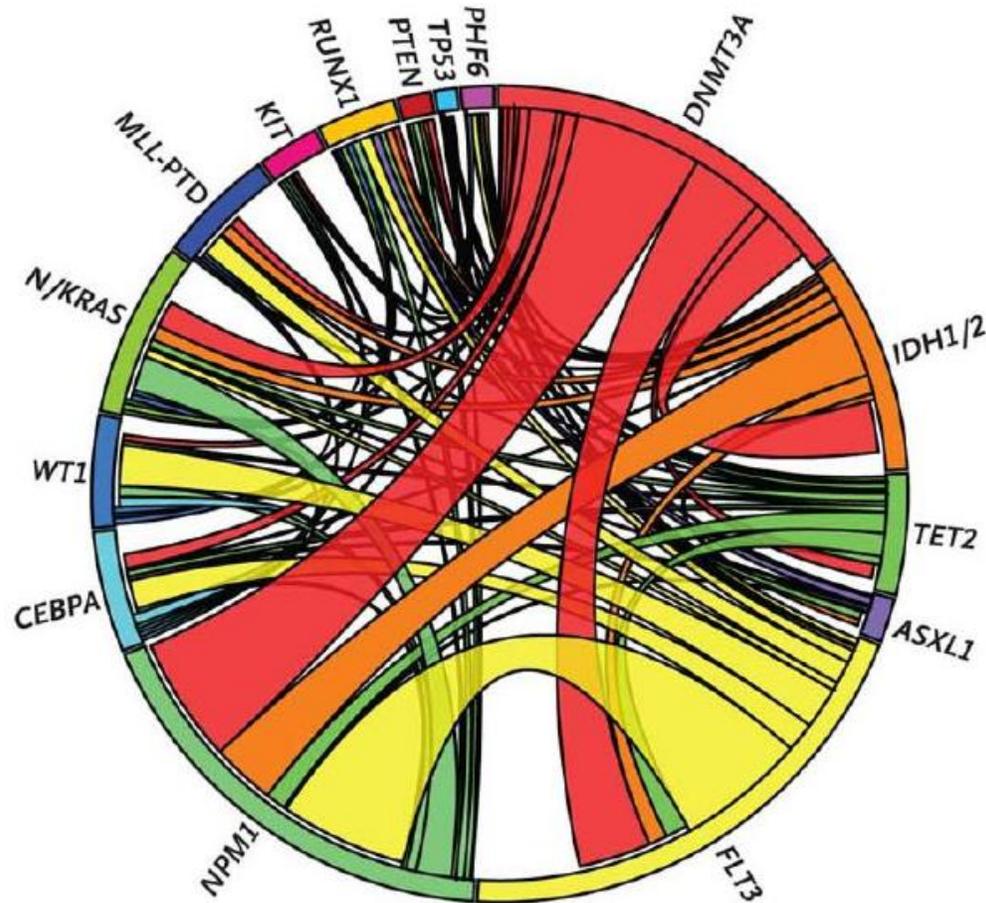


**МИТИКАЙД:
«Новые возможности
лечения FLT3+ ОМЛ».**

Лукиянова И.А.

г. Москва, 16 октября 2020 года

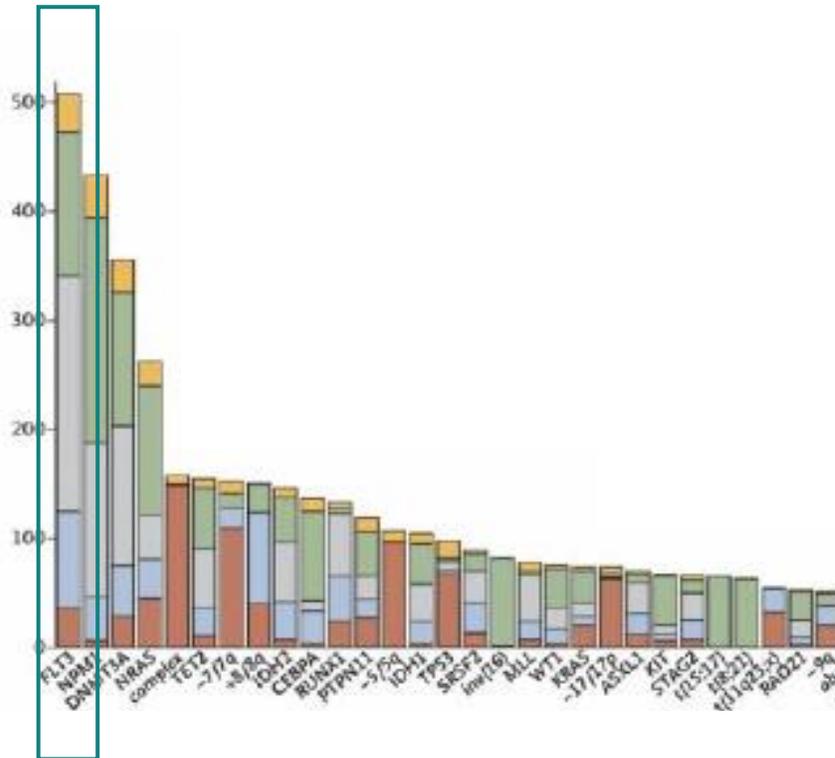
Мутации при ОМЛ



Гены	Частота встречаемости(%)
FLT3 (ITD, TKD)	37 (30, 7)
NPM1	29
DNMT3A	23
NRAS	10
CEBPA	9
TET2	8
WT1	8
IDH2	8
IDH1	7
KIT	6
RUNX1	5
MLL-PTD	5
ASXL1	3
PHF6	3
KRAS	2
PTEN	2
TP53	2
HRAS	0
EZH2	0

Встречаемость мутаций в группах риска по ELN

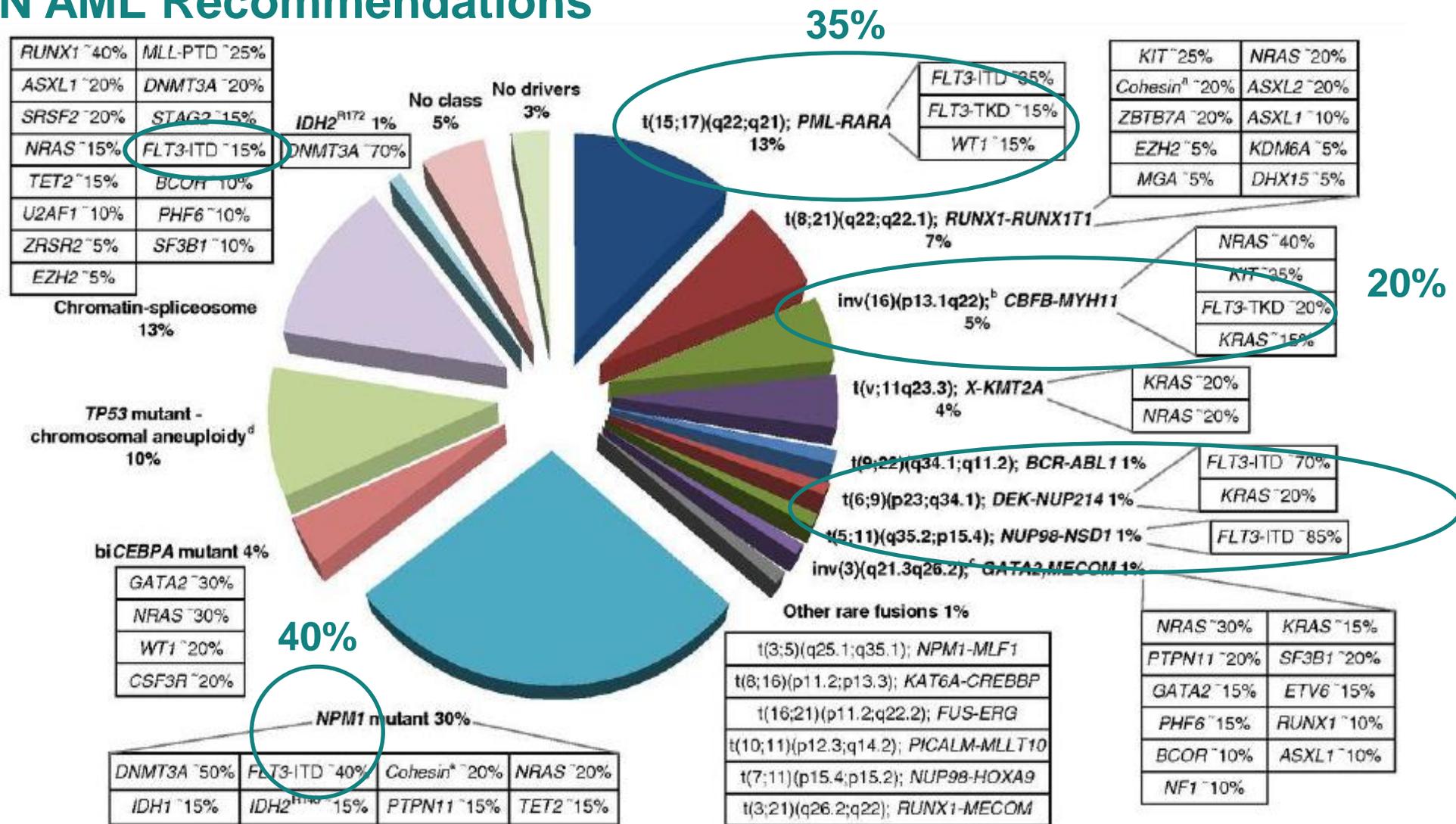
Количество больных с мутациями



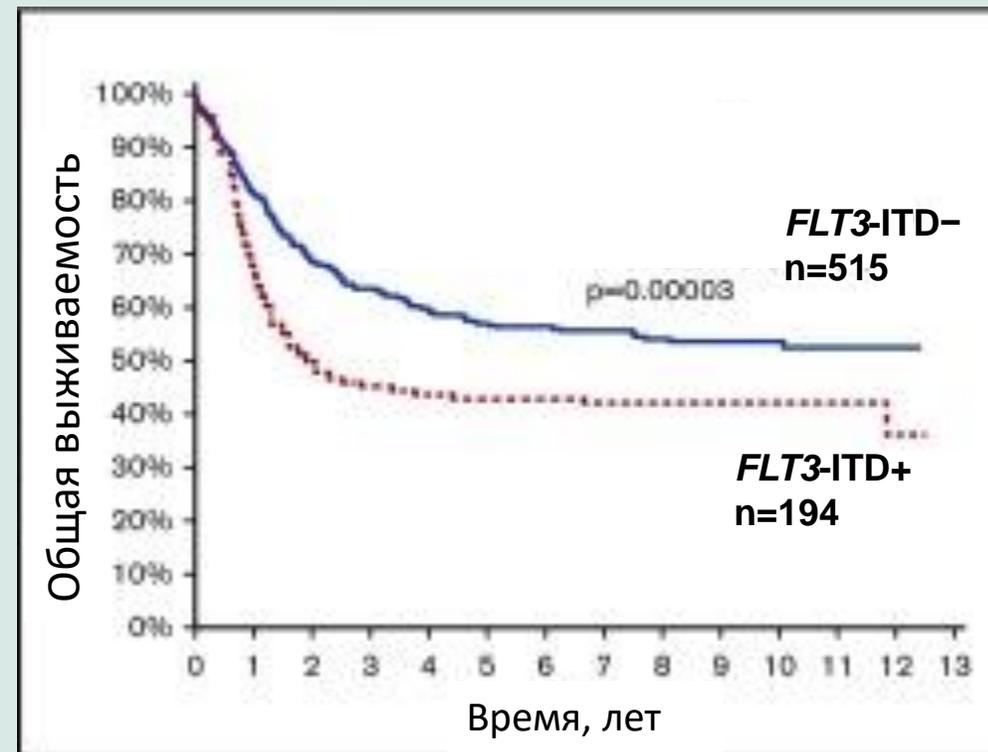
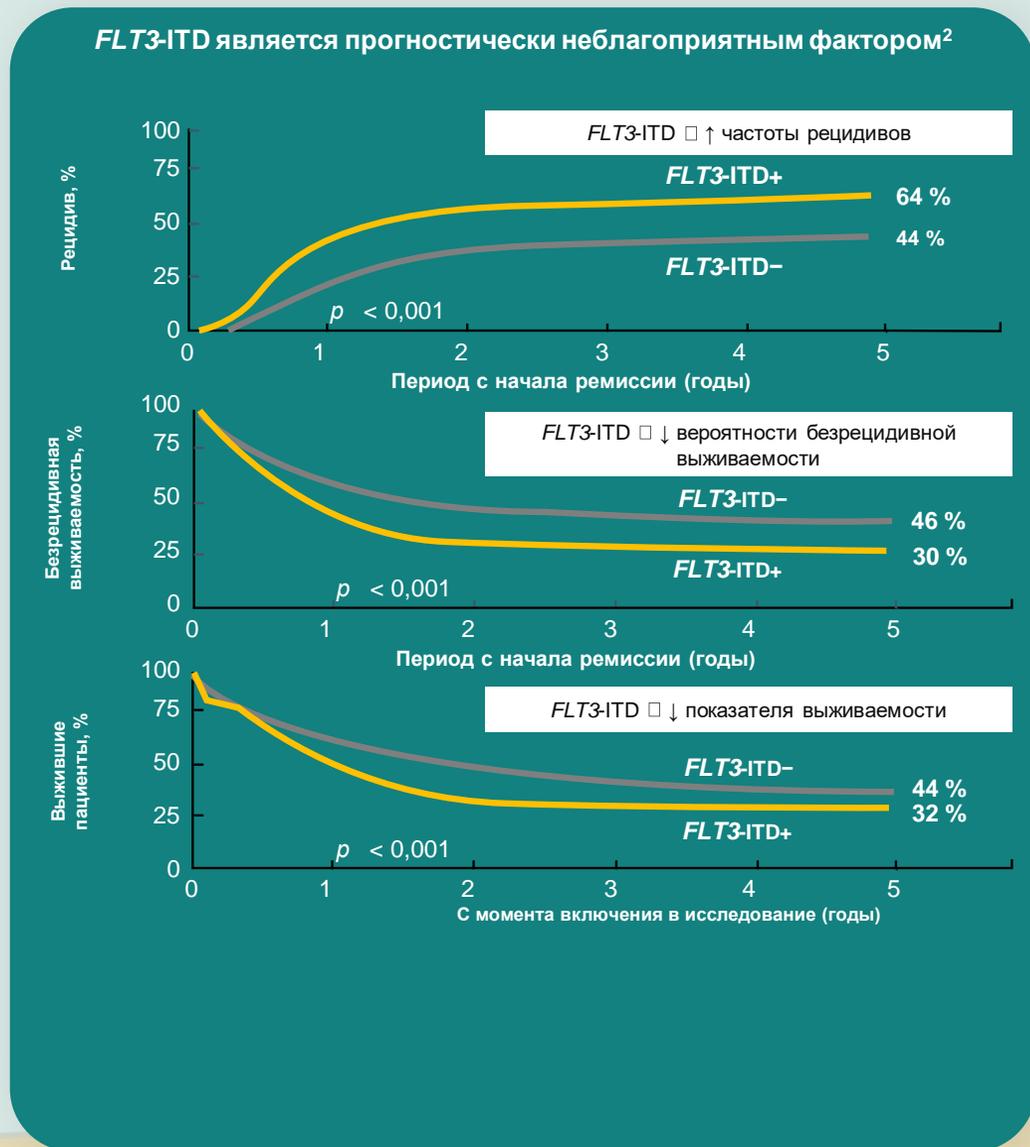
- ELN благоприятный риск
- ELN промежуточный риск
- ELN неблагоприятный риск
- ELN риск не определен

Молекулярно-генетическая классификация ОМЛ

2017 ELN AML Recommendations

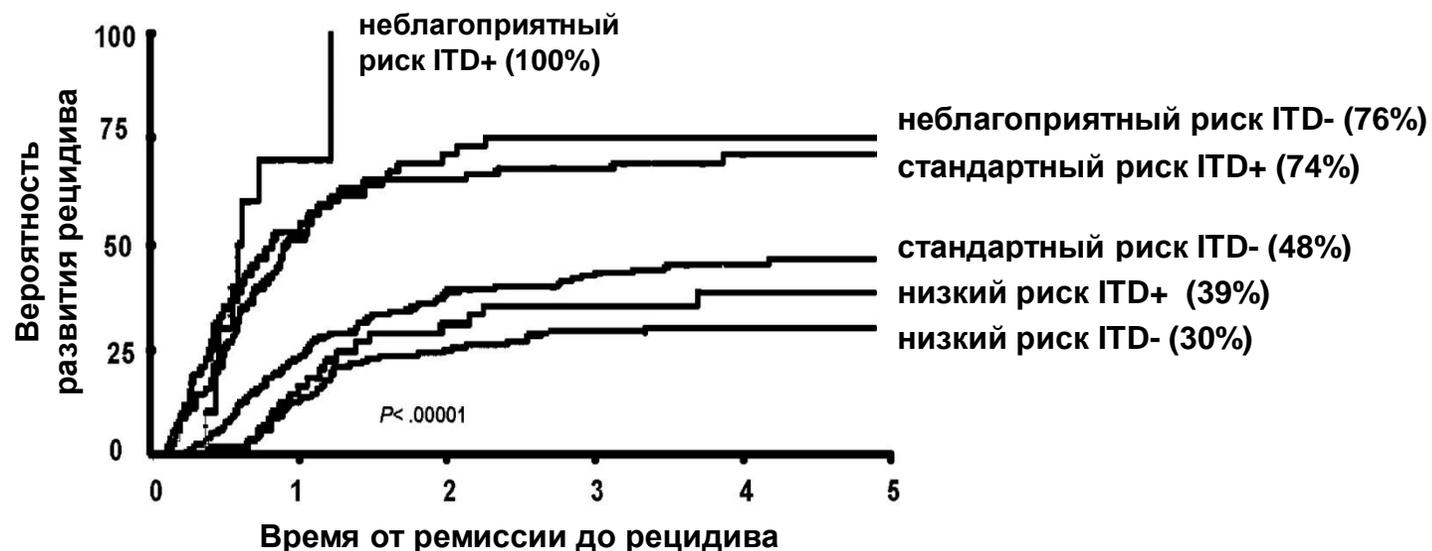


Прогностическая значимость мутаций FLT3

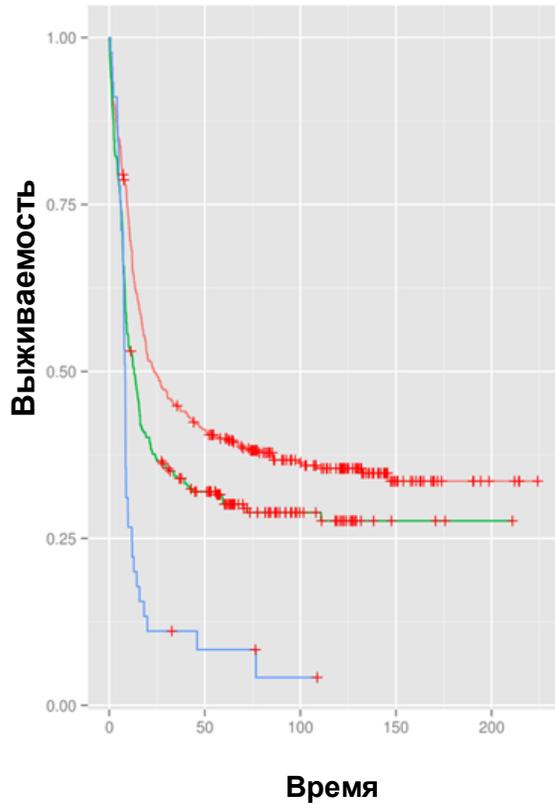


Частота рецидивов в зависимости от группы цитогенетического риска и статуса FLT3 ITD (исследования AML10 и 12)

- Вероятность развития рецидива у больных из группы низкого риска одинаковая независимо от мутационного статуса гена FLT3. Во всех других группах риска обнаружение мутаций характеризует неблагоприятный прогноз



Высокое отношение между FLT3-ITD и немутантным типом коррелирует с худшей выживаемостью



Выявленные немутантные типы FLT3

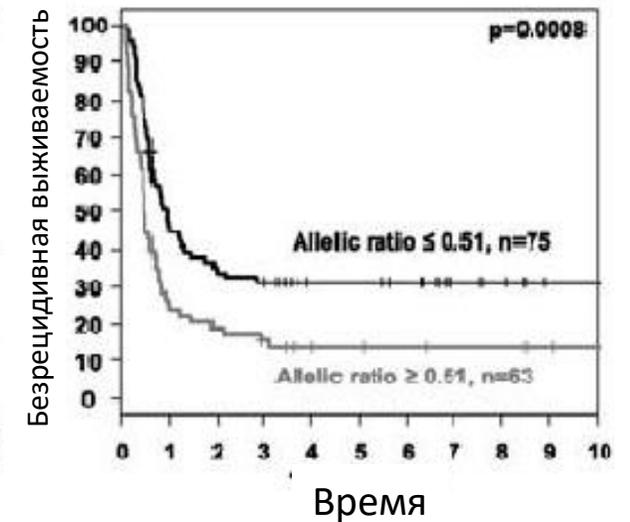
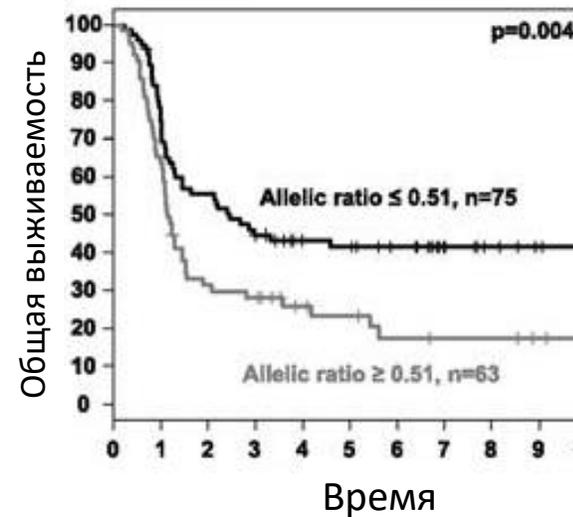
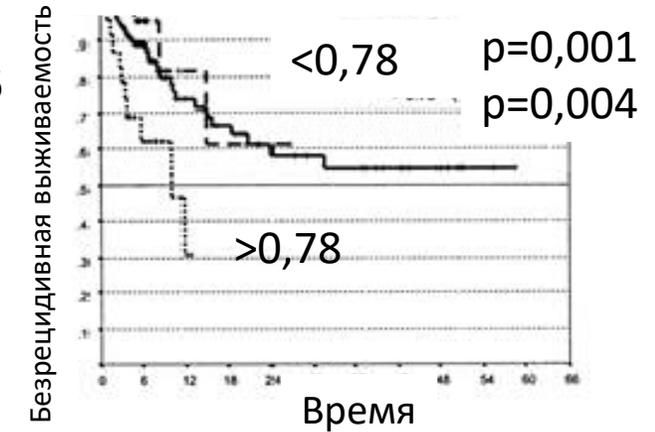
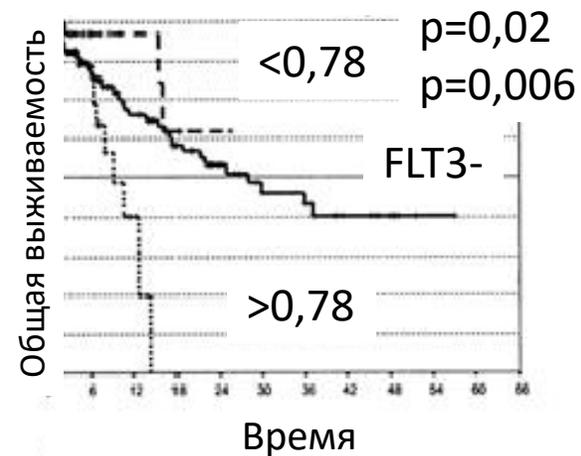
Выявленные FLT3 ITD
FLT3 ITD + выявленные немутантные типы

Выявленные FLT3 ITD
FLT3 ITD + выявленные немутантные типы

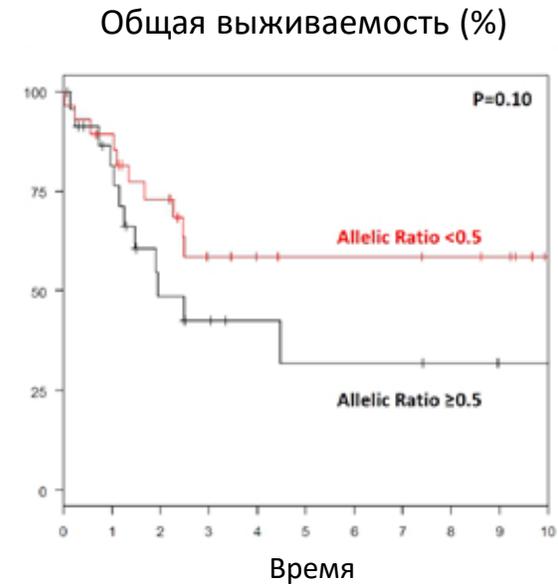
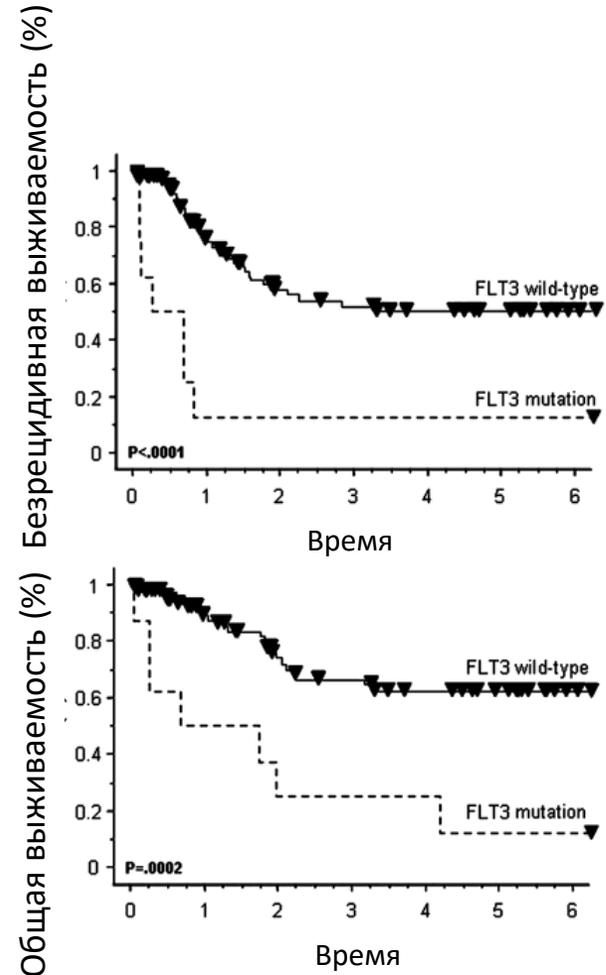
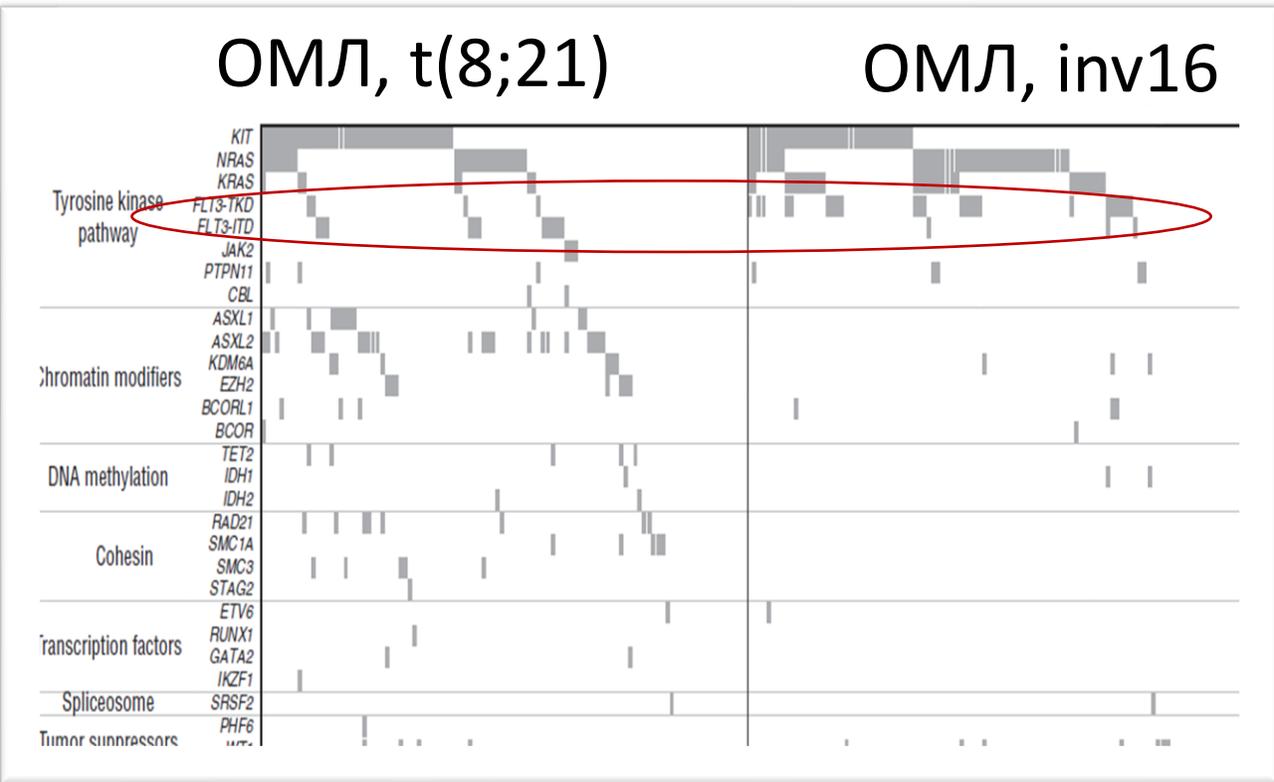
<0.6

>0.6

ОМЛ de novo, промежуточный риск, ≤60 лет

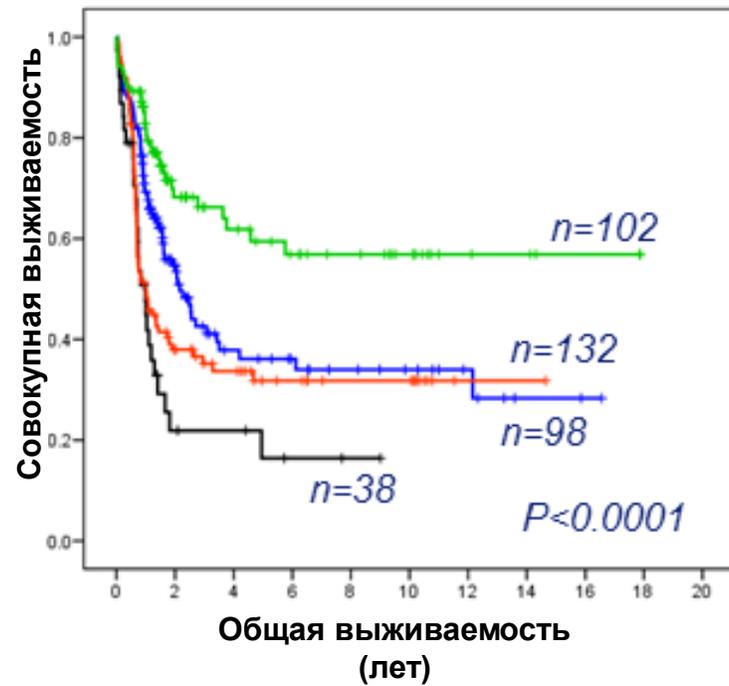


Обнаружение мутаций FLT3 у больных ОМЛ с t(8;21) и inv16

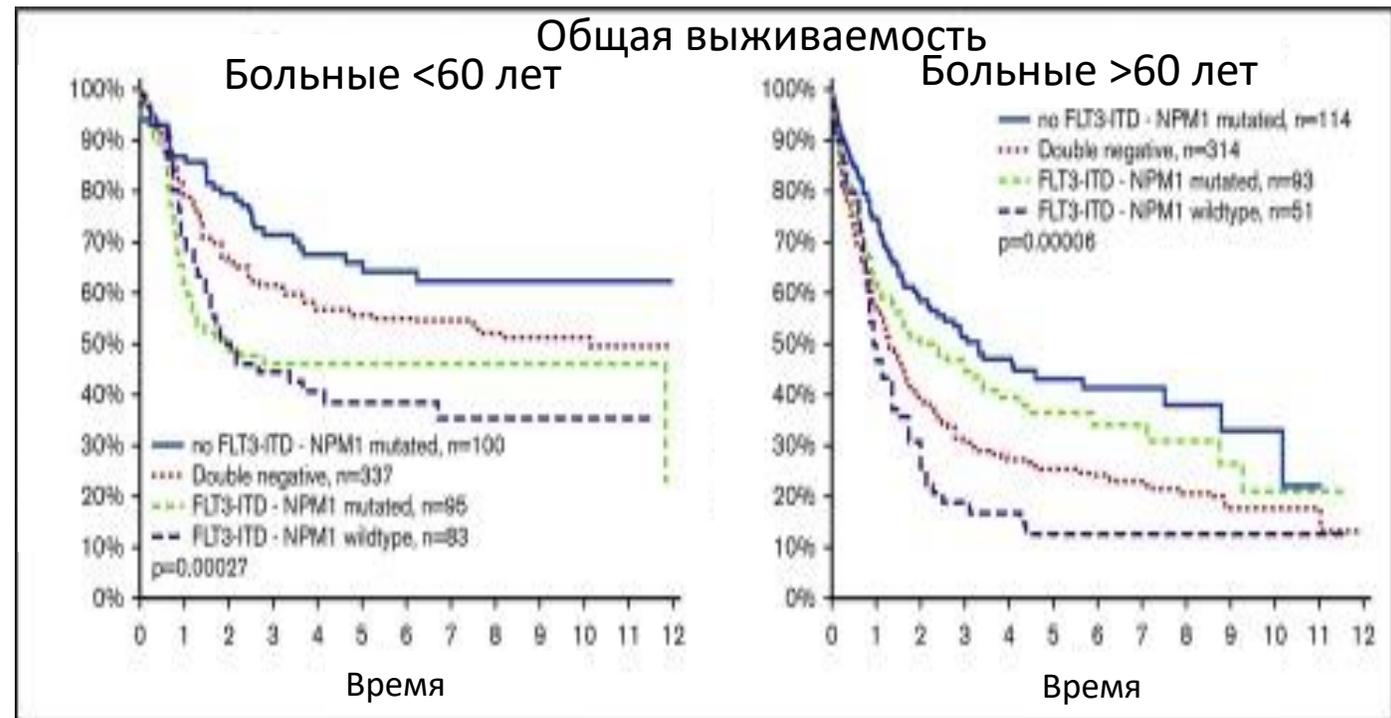


Подгруппы мутаций FLT3-ITD и NPM1: влияние на выживаемость

Нормальный кариотип ОМЛ



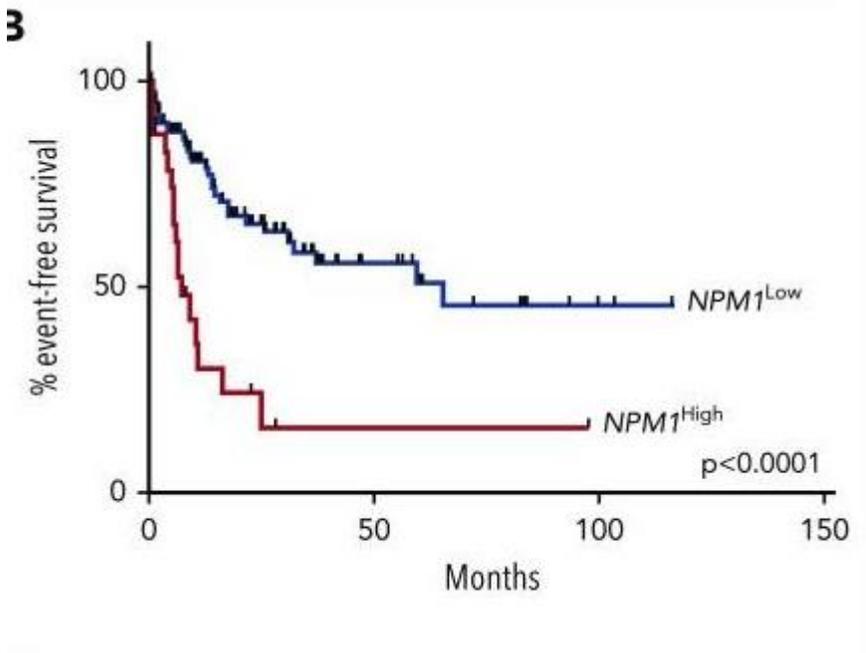
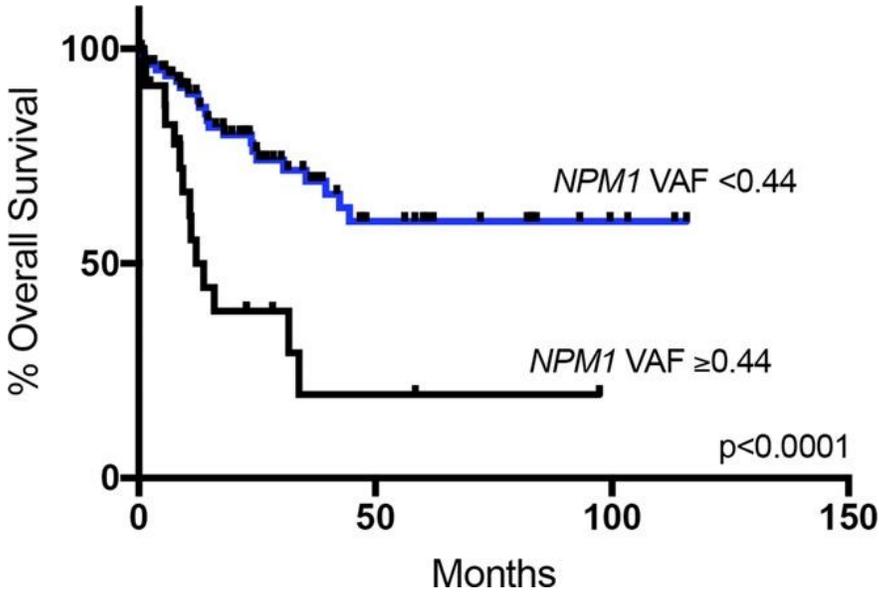
— FLT3 wt, NPM1 wt	— FLT3 wt, NPM1 mut
— FLT3-ITD, NPM1 mut	— FLT3-ITD, NPM1 wt



FLT3 ITD-NPM1 mut
 FLT3 ITD-NPM1-

FLT3 ITDmutNPM1mut
 FLT3 ITDmutNPM1wt

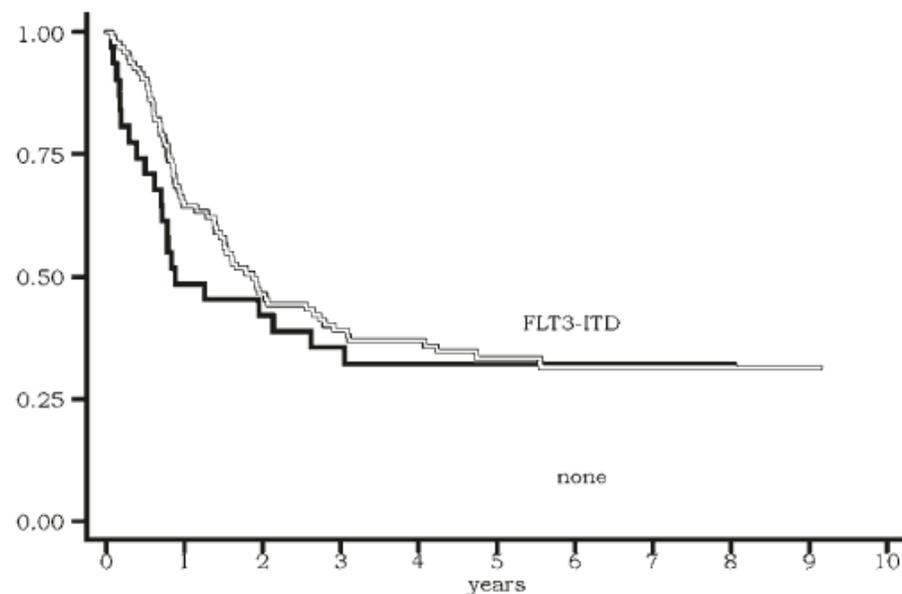
Высокая частота мутантного аллеля у больных ОМЛ с NPM1 мутацией может ухудшать долгосрочные результаты терапии



Интенсивная химиотерапия нивелирует отрицательное влияние FLT3-ITD

ALFA-9000 prospective trial

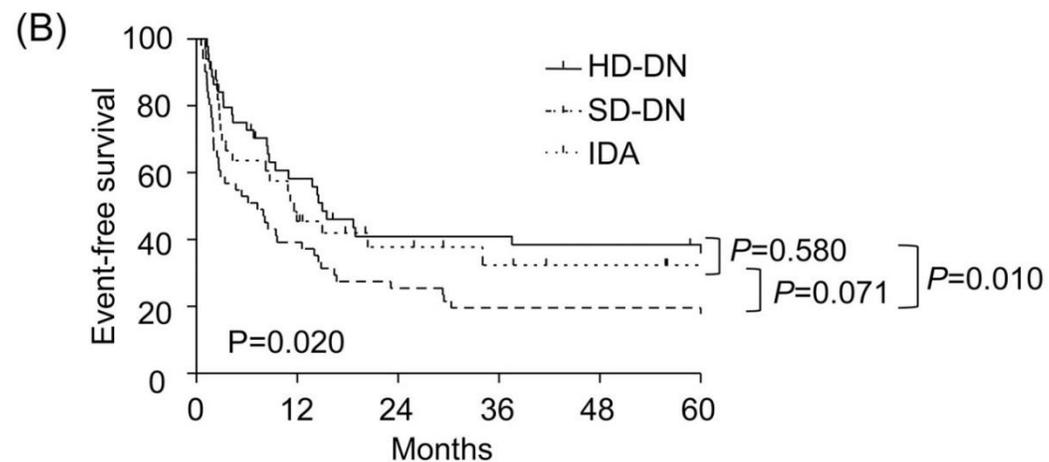
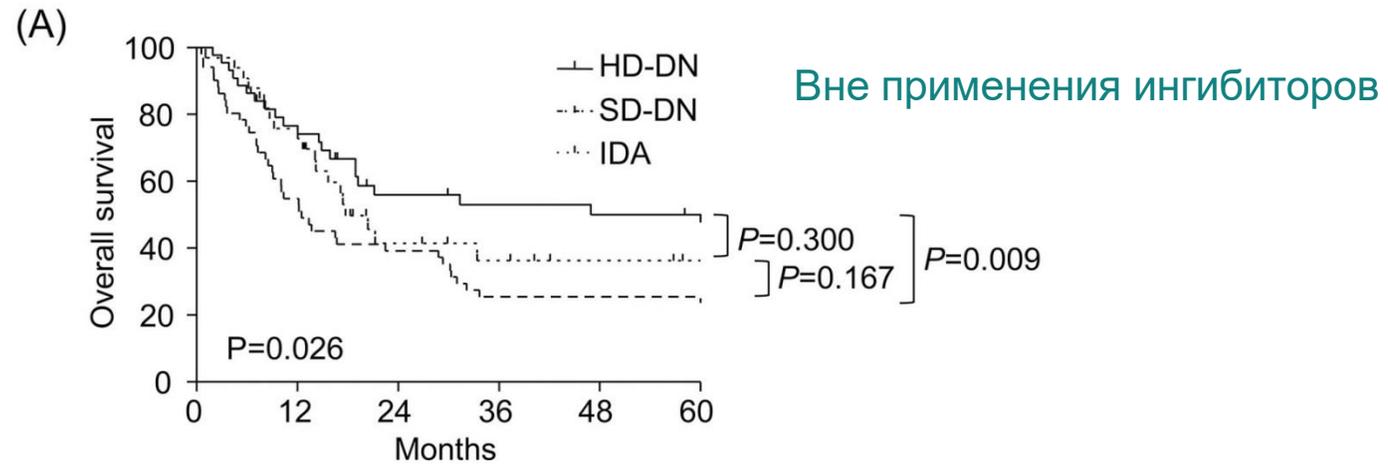
Kaplan-Meier relapse-free survival estimates



At risk :

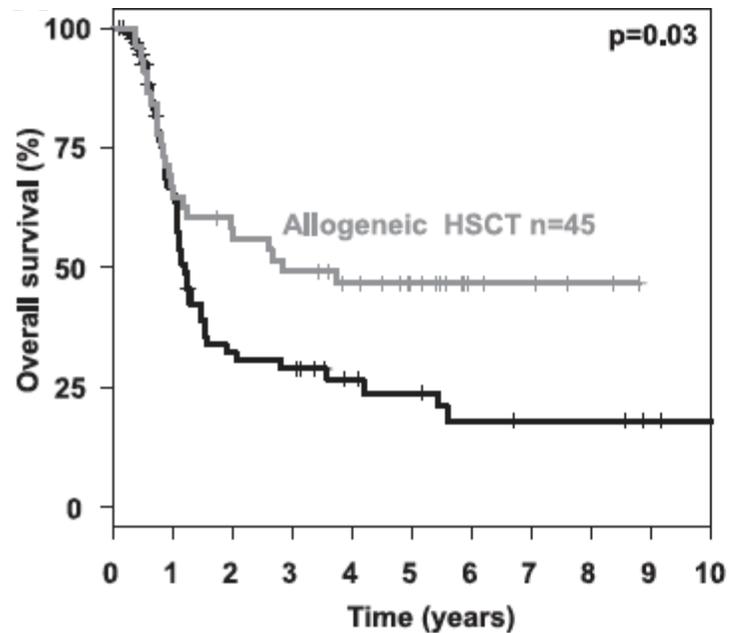
FLT3-ITD	31	15	13	11	7	4	3	2	1	0	0
none	95	61	44	37	33	23	14	5	4	2	0

Увеличение дозы даунорубицина или применение идарубицина улучшает показатели долгосрочной выживаемости больных ОМЛ с FLT3-ITD

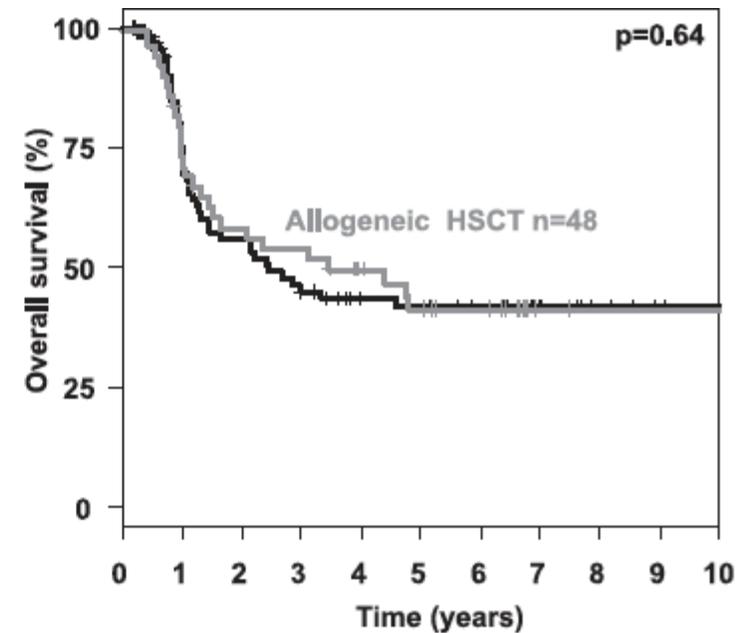


Аллельная нагрузка у больных ОМЛ с FLT3-ITD ОМЛ позволяет определить, нужна ли алло-ТГСК

FLT3-ITD ≥ 0.51



FLT3-ITD < 0.51



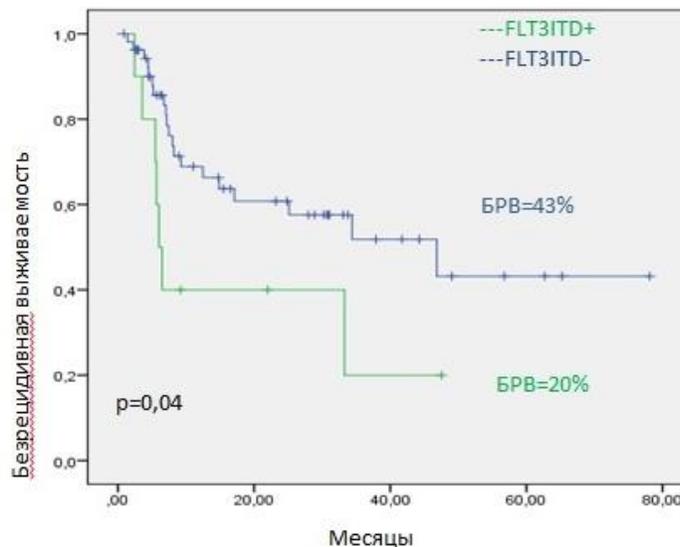
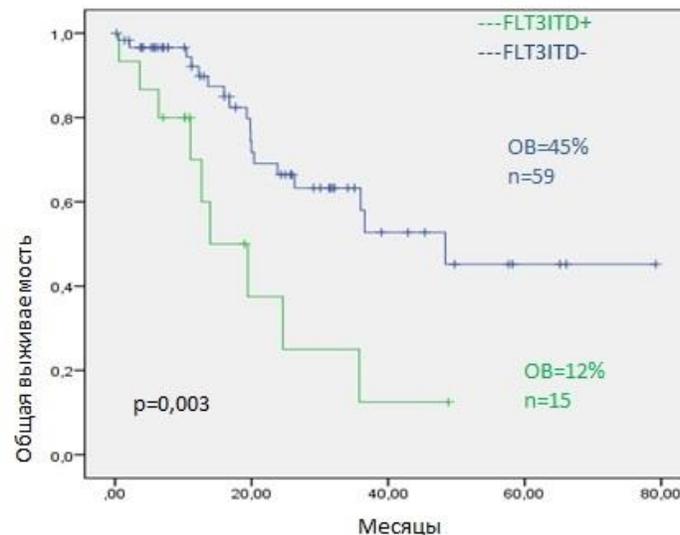
Ингибиторы FLT3-тирозинкиназы целесообразно использовать при любой аллельной нагрузке

Результаты ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

С 2013 по 2019 включено 153 больных ОМЛ от 18 до 60 лет (Me 38 лет),
 Me наблюдения 16 мес (7д. – 80 мес.)
 Мутация **FLT3-ITD** выявлена у 29 (19%)
 больных. При ОМЛ с нормальным
 кариотипом – мутация **FLT3-ITD**
 выявлена у 28,5% больных

Показатель	ОМЛ с нормальным кариотипом (55% больных, n=84)	
	FLT3 ITD+ n=24 (28,5%)	FLT3 ITD- n=60
ПР	66,6%	89,8%
Резистентность	26,7%	6,8%

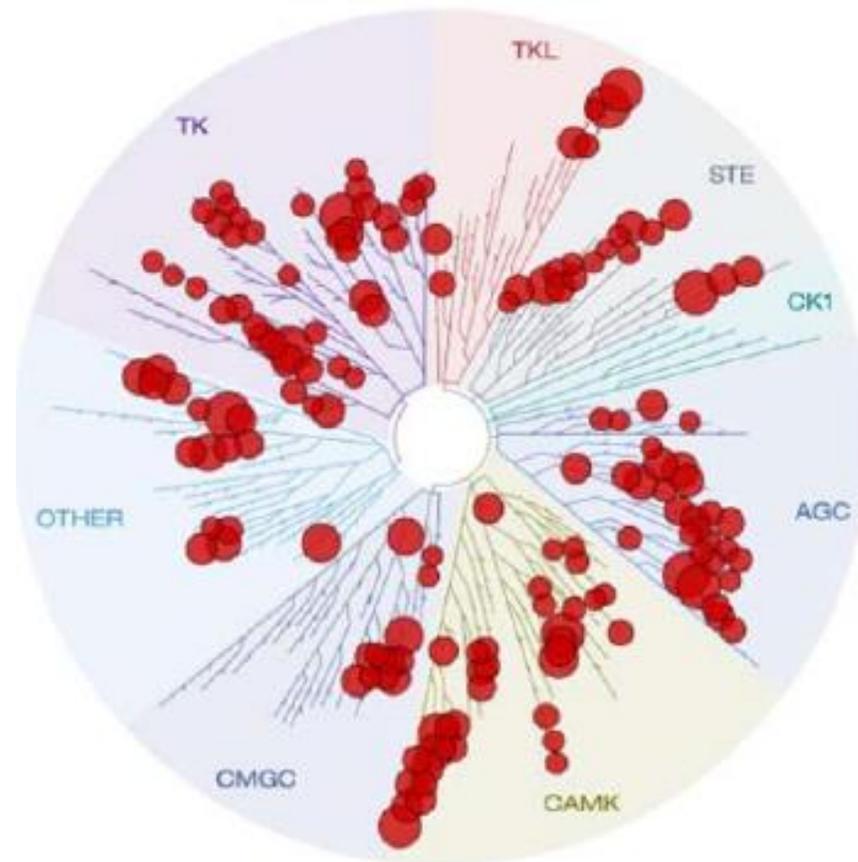
p=0,02



Мидостаурин

Зарегистрирован в РФ!

- Мидостаурин был впервые синтезирован Джорджио Караватти в 1986 г.¹
- Антипролиферативная активность в отношении ряда солидных опухолей, включая рак легкого, толстой кишки, молочной железы, меланомы и глиобластомы²
- Мидостаурин подвергается метаболизму преимущественно под действием цитохрома P450 3A4
- Быстрое всасывание и высокая биодоступность⁴

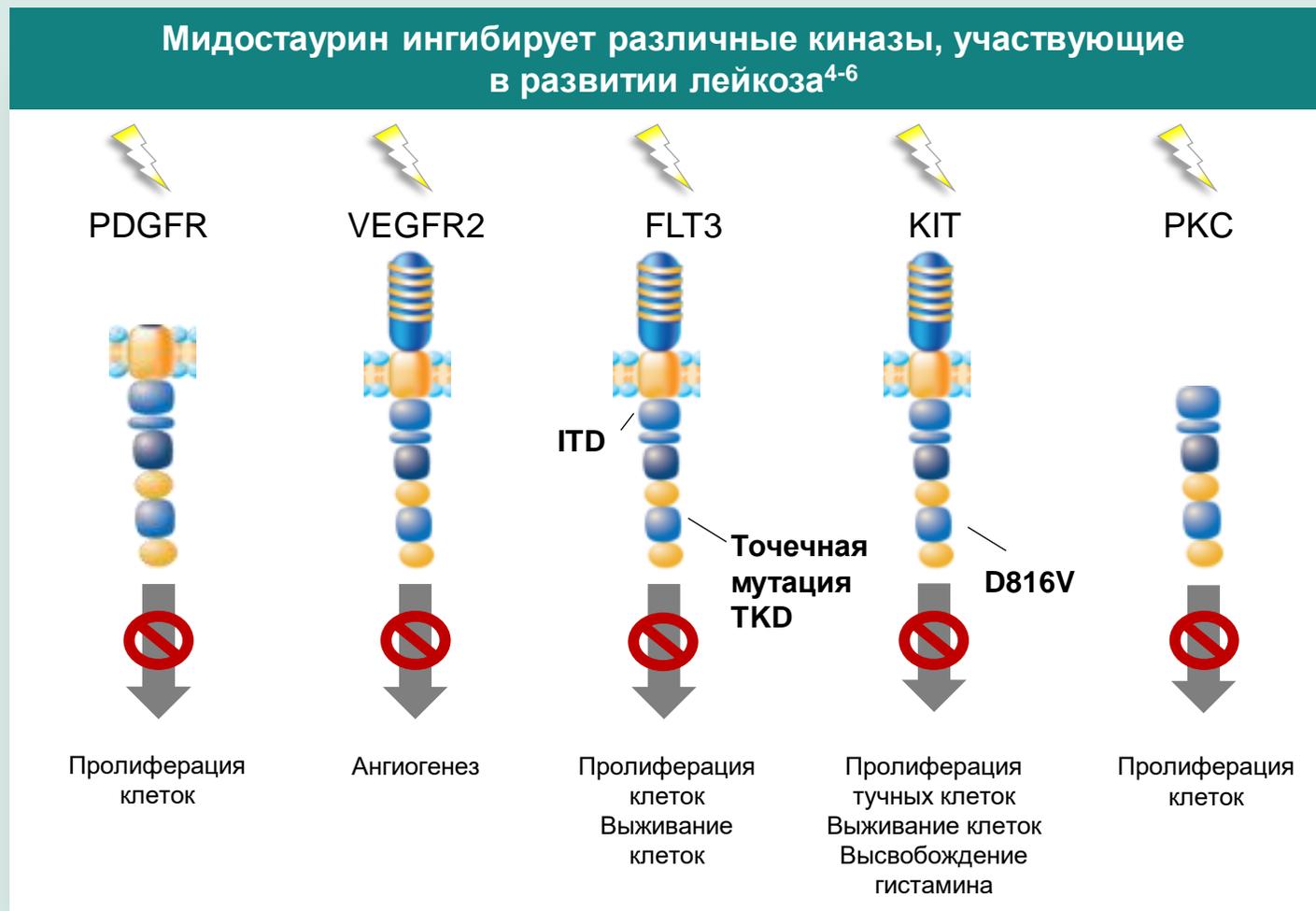


Мидостаурин (ранее PKC412): обзор

- Мидостаурин – это мультикиназный ингибитор, блокирующий активность FLT3 и других киназ, участвующих в патогенезе ОМЛ¹
- Мидостаурин принимается перорально в виде мягких гелевых капсул по 25 мг^{2,3}

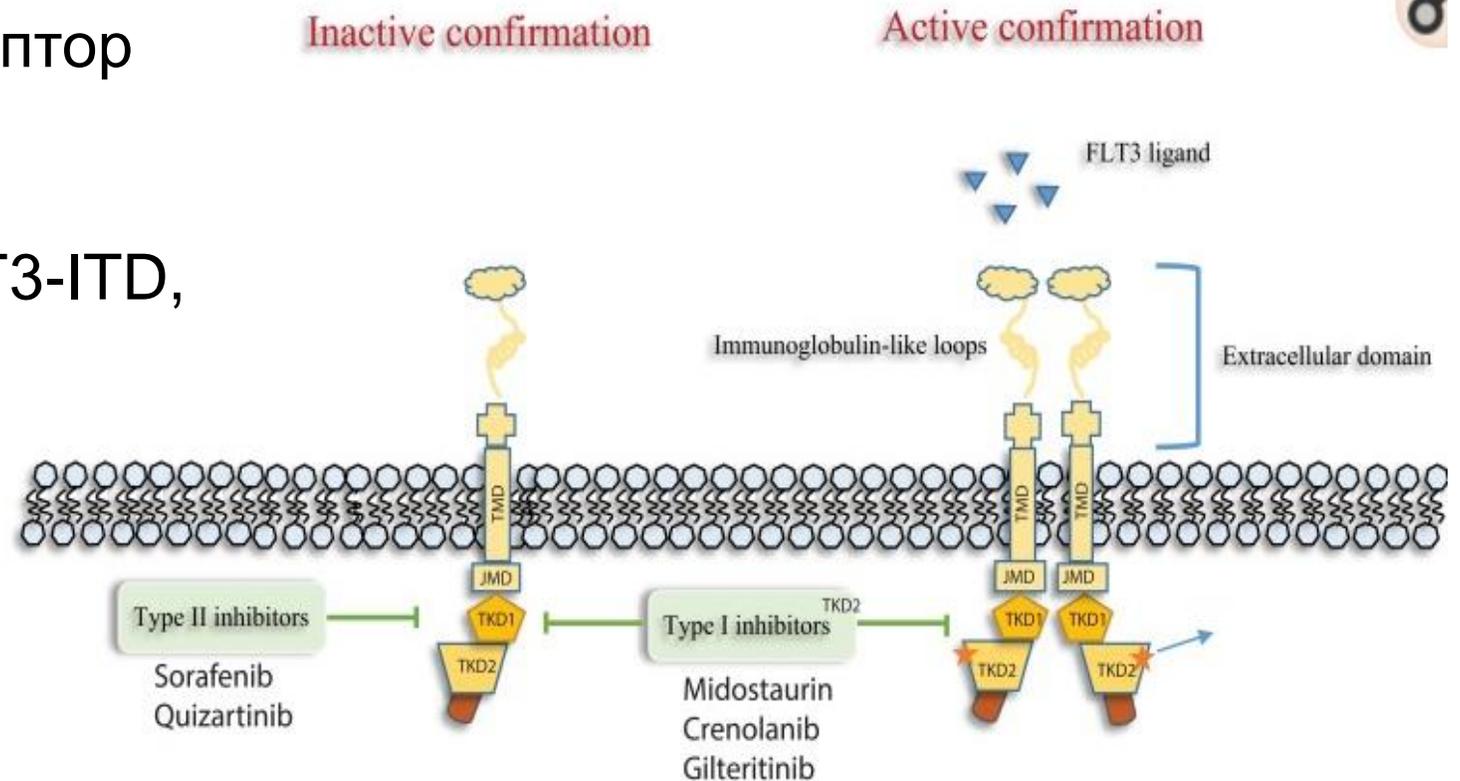


KIT, также CD117 и рецептор фактора роста стволовых клеток (SCGFR); PDGR, фактор роста, происходящий из тромбоцитов ; PKC, протеинкиназа C.



Механизм действия Мидостаурина

Мидостаурин связывает рецептор FLT3 как в активной, так и в неактивной конформации, действует как на мутации FLT3-ITD, так и на мутации TKD



Терапия острых миелоидных лейкозов: рекомендации NCCN, версия 1.2020 (уровень доказательности 2A)

Возраст \leq 60 лет

Благоприятный
цитогенетический риск

- Стандартные дозы цитарабина 200 мг/м² непрерывная инфузия 7 дней с даунорубицином 60 мг/м² 3 дня и однократное введение гемтузумаба озогамидина*** 3 мг/м² (с повышением до 4,5 мг/м²) в день 1 или день 2 или день 3 или день 4; как альтернатива 3 полные дозы в дни 1, 4 и 7 (CD33+ ОМЛ)
- Или стандартные дозы цитарабина 100-200 мг/м² непрерывная инфузия 7 дней с идарубицином 12 мг/м² или даунорубицином 60-90 мг/м² в течение 3-х дней

Промежуточный цитогенетический риск и
FLT3 мутация (TKD/ITD) (ITD или TKD)

- **Стандартные дозы цитарабина 200 мг/м² непрерывная инфузия 7 дней с даунорубицином 60 мг/м² 3 дня и оральный мидостаурин 50 мг каждые 12 часов с 8 по 21 день**

Ранее леченный ОМЛ, ОМЛ как исход из
МДС, ХММЛ ОМЛ с ЦГ, свойственной МДС

- Или стандартные дозы цитарабина 100-200 мг/м² непрерывная инфузия 7 дней с идарубицином 12 мг/м² или даунорубицином 60-90 мг/м² в течение 3-х дней
- Липосомальный даунорубидин*** 44 мг/м² и цитарабин 100 мг/м² в течение 90 минут в дни 1, 3 и 5 X 1 цикла

Другие рекомендуемые режимы для
промежуточного и плохого прогноза ОМЛ

- Стандартные дозы цитарабина 100-200 мг/ м² непрер.инф. 7 дней с идарубицином 12 мг/ м² или даунорубицином 60-90 мг/ м² или митоксантроном 12 мг/ м² в течение 3-х дней
- Или стандартные дозы цитарабина 200 мг/ м² непрер.инф. 7 дней с даунорубицином 60 мг/ м² 3 дня и однократное введение гемтузумаба озогамидина*** 3 мг/ м² (с повышением до 4,5 мг/ м²) в день 1 или день 2 или день 3 или день 4; как альтернатива 3 полные дозы в дни 1, 4 и 7 (CD33+ ОМЛ) (промежуточный риск ОМЛ)
- Стандартные дозы цитарабина 200 мг/ м² непрер.инф. 7 дней с идарубицином 12 мг/ м² или даунорубицином 60 мг/ м² 3 дня и кладрибин 5мг/м² 5 дней
- Высокие дозы цитарабина 2г/м² каждые 12ч. 6 дней или 3г/м² каждые 12ч 3 дня с идарубицином 12 мг/м² или даунорубицином 60мг/м² в течение 3-х дней(1 цикл)для пациентов \leq 45л.)
- Флударабин 30мг/м² в/в 2-4дни, цитарабин 2г/м² 4х-часовая инфузия через 4 часа после введения флударабина 2-6 дни, идарубидин 8мг/м² в/в 2-6 дни, ГКСФ п/к 1-7 дни

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, NCCN – национальный центр по изучению рака, ITD – внутренние tandemные дубликации, TKD – тирозинкиназный домен, IDH1 – изоцитратдегидрогеназа 1, IDH2 – изоцитратдегидрогеназа 2

*- уровень доказательности 2B

** - данные показания не зарегистрированы в РФ

***- препарат не зарегистрирован в РФ

Терапия острых миелоидных лейкозов: рекомендации NCCN, версия 1.2020 (уровень доказательности 2A)

Возраст > 60 лет

Кандидаты для интенсивной индукционной химиотерапии

Благоприятный цитогенетический риск



FLT3 мутация (ITD или TKD)



Ранее леченный ОМЛ, ОМЛ как исход из МДС, ХММЛ



Неблагоприятный цитогенетический риск



Другие рекомендуемые режимы для промежуточного и плохого прогноза ОМЛ



- Стандартные дозы цитарабина 200 мг/м² 7 дней с даунорубицином 60 мг/м² 3 дня и однократное введение гемтузумаба озогамидина*** 3 мг/м² (с повышением до 4,5 мг/м²) в день 1 или день 2 или день 3 или день 4; как альтернатива 3 полные дозы в дни 1, 4 и 7 (CD33+ ОМЛ)
- Или стандартные дозы цитарабина 100-200 мг/м² 7 дней с идарубицином 12 мг/м² или даунорубицином 60-90 мг/м² или митоксантроном 12 мг/м² в течение 3-х дней

- Стандартные дозы цитарабина 200 мг/м² 7 дней с даунорубицином 60 мг/м² 3 дня и оральные мидостаурин 50 мг каждые 12 часов с 8 по 21 день

- Липосомальный даунорубицин*** 44 мг/м² и цитарабин 100 мг/м² в течение 90 минут в дни 1, 3 и 5 X 1 цикла

- Венетоклак ежедневно (100 мг в 1 день, 200 мг в 2 день и 400 мг в день 3 и последующие дни) и децитабин 20 мг/м² с 1 по 5 день 28-дневного цикла**
- Или Венетоклак ежедневно (100 мг в 1 день, 200 мг в день 2 и 400 мг в день 3 и последующие дни) и азацитидин 75 мг/м² с 1 по 7 день 28-дневного цикла**
- Или Венетоклак ежедневно (100 мг в 1 день, 200 мг в день 2, 400 мг в день 3 и 600 мг в 4 и последующие дни) и низкие дозы цитарабина 20 мг/м²/сутки в течение 10 дней 28-дневного цикла**
- Или режимы сниженной интенсивности (азацитидин, децитабин)*

- Стандартные дозы цитарабина 100-200 мг/ м² 7 дней с идарубицином 12 мг/ м² или даунорубицином 60-90 мг/ м² или митоксантроном 12 мг/ м² в течение 3-х дней
- Или стандартные дозы цитарабина 200 мг/ м² 7 дней с даунорубицином 60 мг/ м² 3 дня и однократное введение гемтузумаба озогамидина*** 3 мг/ м² (с повышением до 4,5 мг/ м²) в день 1 или день 2 или день 3 или день 4; как альтернатива 3 полные дозы в дни 1, 4 и 7 (CD33+ ОМЛ) (промежуточный риск ОМЛ)

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, NCCN – национальный центр по изучению рака, ITD – внутренние tandemные дубликации, TKD – тирозинкиназный домен, IDH1 – изоцитратдегидрогеназа 1, IDH2 – изоцитратдегидрогеназа 2

*- уровень доказательности 2B

** - данные показания не зарегистрированы в РФ

***- препарат не зарегистрирован в РФ

Рекомендации ELN: индукционная терапия

ELN рекомендует, по возможности, всех пациентов включать в клинические исследования

Пациенты, соответствующие критериям для получения интенсивной химиотерапии¹

- Даунорубицин ≥ 60 мг/м² в/в, идарубицин 12 мг/м² в/в или митоксантрон 12 мг/м² в/в (× 3 дня) и длительное введение цитарабина в дозе 100–200 мг/м² в/в (× 7 дней)
- Вопросы для рассмотрения:
 - Доза цитарабина
 - Доза даунорубицина
 - Роль других лекарственных препаратов
 - Ингибиторы FLT3
 - CPX-351

Пациенты с ОМЛ с мутациями *FLT3* или *tAML/MRC* могут получать дополнительную терапию мидостаурином (вводится после химиотерапевтических препаратов) или одним препаратом CPX-351* в соответствии с национальной инструкцией по применению, если таковая имеется

*препарат не зарегистрирован в РФ

Рекомендации ELN: терапия после достижения ремиссии

Постремиссионная терапия

Пациенты в возрасте 18–60/65 лет

Риск	Препарат
Благоприятный	2–4 цикла введения цитарабина в средних дозах 1000–1500 мг/м ² в/в, в течение 3 ч каждые 12 ч в дни 1–3 <i>или</i> 1000–1500 мг/м ² в/в более 3 ч, дни 1–5 или 6
Промежуточный	Алло-ТГСК от совместимого/неродственного донора 2–4 цикла введения цитарабина в средних дозах 1000–1500 мг/м ² в/в, в течение 3 ч каждые 12 ч в дни 1–3 <i>или</i> 1000–1500 мг/м ² в/в более 3 ч, дни 1–5 или 6 Высокодозовая терапия <i>или</i> ауто-ТГСК
Неблагоприятный	Алло-ТГСК от совместимого родственного <i>или</i> неродственного донора

Пациенты в возрасте старше 60/65 лет

Риск	Препарат
Благоприятный	2–3 цикла введения цитарабина в средних дозах 500–1000 мг/м ² в/в, в течение 3 ч через 12 ч в дни 1–3 <i>или</i> 500–1000 мг/м ² в/в более 3 ч, в дни 1–5 или 6
Промежуточный неблагоприятный	Не установлена польза от интенсивной консолидационной терапии; у пациентов с низким индексом ТГСК-коморбидности <i>или</i> в качестве исследуемой терапии рассмотреть возможность алло-ТГСК

Пациенты с ОМЛ с мутациями FLT3 или tAML/MRC могут получать дополнительную терапию мидостаурином (вводится после химиотерапевтических препаратов) или одним препаратом CPX-351 в соответствии с национальной инструкцией по применению, если таковая имеется

*препарат не зарегистрирован в РФ

алло-ТГСК = аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ауто-ТГСК = аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;
ч = часы; ТГСК = трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Рекомендации ESMO 2020

Treatment algorithm for first-line treatment in newly diagnosed AML patients eligible for standard induction and consolidation treatment. 7+3, 7 days of standard-dose cytarabine and 3 days of daunorubicin; 7+3+GO, 7 days of standard-dose cytarabine, 3 days of daunorubicin and 1–3 days of gemtuzumab ozogamicin; alloHCT, allogeneic haematopoietic cell transplantation; AML, acute myeloid leukaemia; autoHCT, autologous haematopoietic cell transplantation; CBF, core binding factor; ChT, chemotherapy; CPX-351, liposomal daunorubicin and cytarabine; CR, complete remission; ELN1, 2, 3, European LeukaemiaNet favourable, intermediate and adverse risk, respectively; GO, gemtuzumab ozogamicin; IDAC, intermediate-dose cytarabine; ITD, internal tandem duplication; MACE, amsacrine, cytarabine, etoposide; MIDAC, mitoxantrone, intermediate dose cytarabine; mol., molecular; MRC-AML, acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related cytogenetic changes; MRD+, measurable residual disease-positive; tAML, therapy-related acute myeloid leukaemia; TKD, tyrosine kinase domain.

The subgroups are sorted hierarchically from left to right and the recommendations are also prioritised from left to right.

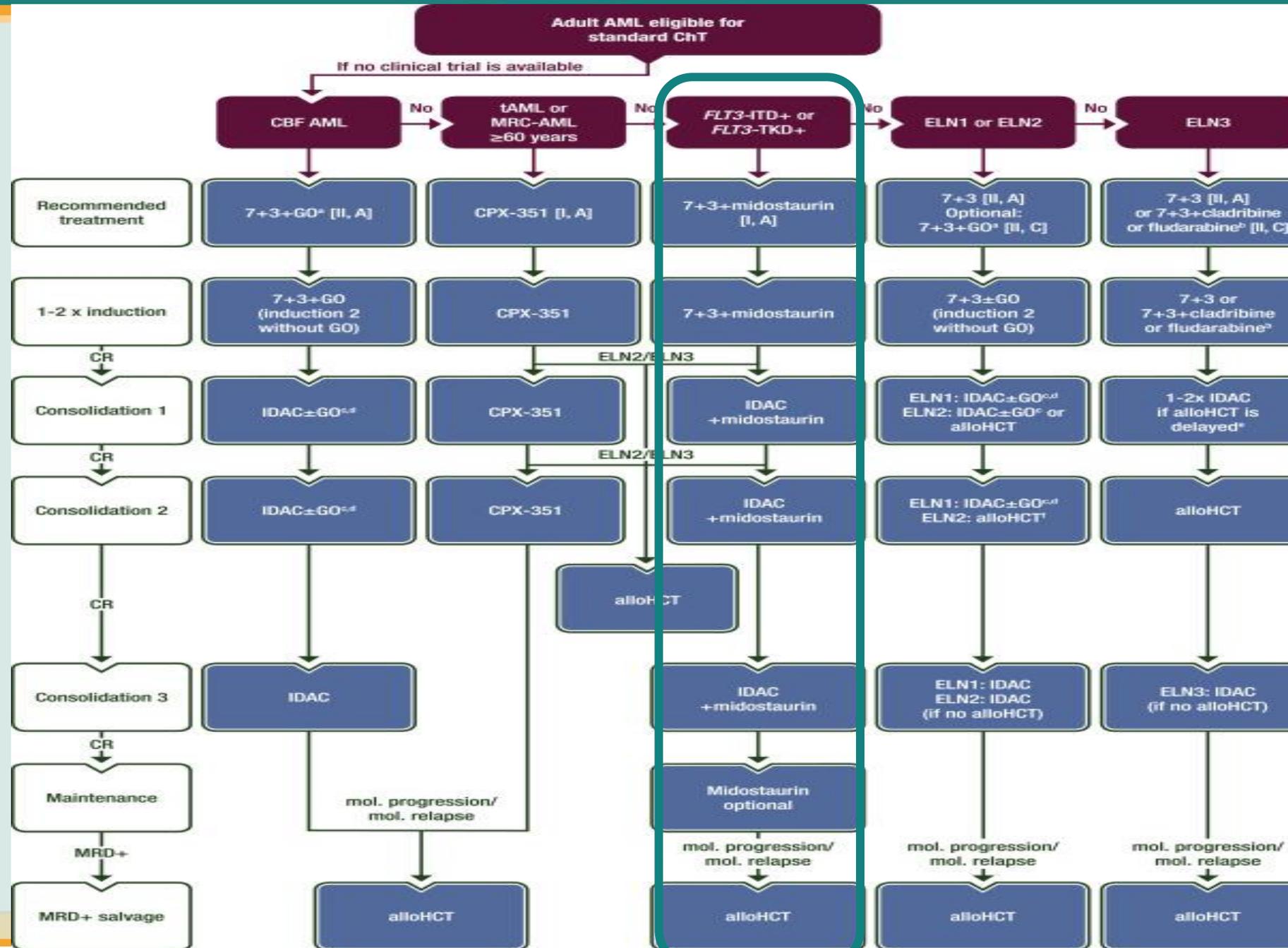
^a GO if blasts are CD33+.
^b Cladribine or fludarabine optional in patients ≤60 years; not approved for AML.

^c GO optional in consolidation 1 and 2 of CD33+ CBF-, ELN1 and ELN2 patients; may restrict GO to patients <60–65 years.

^d Alternatively autoHCT.

^e Consider MACE/MIDAC if alloHCT is not possible.²⁹

^f IDAC or autoHCT, if alloHCT is not feasible.



Клинические рекомендации по лечению пациентов с ОМЛ в возрасте 18-60 (рубрикатор) Национального Гематологического Общества, 2020 г.

- **Рекомендуется** у пациентов с ОМЛ с экспрессией FLT-3 добавление к программе лечения препаратов FLT3-ингибиторов (ингибиторов протеинкиназы)— мидостаурина или #сорафениба**.

Комментарий: режим дозирования мидостаурина: 50 мг 2 раза в день внутрь 8-21-й дни курса одновременно с индукционной терапией «7 + 3» и 4 консолидирующими курсами цитарабином** в высоких дозах с последующей поддерживающей терапией мидостаурином 50 мг 2 раза в день в течение 1 года.

Режим дозирования #сорафениба** у молодых пациентов: 400 ма 2 раза в день внутрь 10-19-й дни каждого индукционного курса; далее — 400 мг 2 раза в день, начиная с 8-го дня каждого курса консолидации, далее – поддерживающая терапия #сорафенибом** 400 мг 2 раза в день в течение 1 года.

Режим дозирования #сорафениба** у пожилых пациентов: 400 мг 2 раза в день внутрь 1—7-0 дни каждого индукционного курса; далее - 400 мг 2 раза в день внутрь 1-28-й дни два 28-дневных курса одновременно с 2 курсами консолидации средними дозами цитарабина** (2 г/м2/сутки, 1-й и 5-й дни 28-дневного курса), далее – поддерживающая терапия #сорафенибом 400 мг 2 раза в день внутрь в течение года.

Ключевые исследования мидостаурина у взрослых с ОМЛ¹

Исследования	Фаза	Группы терапии	Популяция (возраст)	Первичная конечная точка / номер NCT
A2104 и A2014E1 ^a	II	Мидостаурин	Взрослые с рецидивирующим и рефрактерным ОМЛ и с МДС высокой степени злокачественности (≥18 лет)	Безопасность, переносимость и фармакокинетика NCT00045942 NCT00977782
A2106	Ib	Мидостаурин + химиотерапия	Впервые диагностированный ОМЛ (18-60 лет)	ПР NCT00093600
RATIFY/ALLIANCE/ CALGB 10603	III	Мидостаурин + химиотерапия или плацебо + химиотерапия	Впервые диагностированный ОМЛ с мутациями <i>FLT3</i> (<60 лет)	ОВ NCT00651261
DE021/ AMLSG 16-10	II	Мидостаурин + химиотерапия	ОМЛ с мутациями <i>FLT3</i> -ITD (18-70 лет)	ВБС NCT01477606
RADIUS/US23	II	Мидостаурин + стандартная терапия или плацебо + стандартная терапия	ОМЛ с мутациями <i>FLT3</i> -ITD после аллотСК (18-70 лет)	ВБР NCT01883362
US06T	I	Мидостаурин + децитабин	Взрослые с рецидивирующим и рефрактерным ОМЛ (18-60 лет) или пожилые пациенты с впервые диагностированным ОМЛ (>60 лет)	Максимально переносимая доза NCT01130662
US04T/CASE1908	I/II	Мидостаурин + 5-азациитидин	Взрослые с рецидивирующим и рефрактерным ОМЛ (18-60 лет) или пожилые пациенты с впервые диагностированным ОМЛ (≥70 лет)	Максимально переносимая доза, ПР/ЧР и гематологическое улучшение NCT01093573
US05T/2010 0374	I/II	Мидостаурин + 5-азациитидин	Взрослые с рецидивирующим и рефрактерным ОМЛ или МДС (≥18 лет)	ПР, ЧОО NCT01202877

^a Это исследование включало начальный сегмент у 20 пациентов с ОМЛ с мутациями *FLT3* (A2104) и расширенную фазу у дополнительных 95 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ с *FLT3*-ДТ или мутациями *FLT3* (A2104E1). В основной фазе пациенты получали мидостаурин по 75 мг 3 раза в сутки, а в расширенной фазе пациентов рандомизировали для получения по 50 мг 2 раза в сутки или по 100 мг 2 раза в сутки.²

МДС, миелодиспластический синдром; ЧОО, частота объективных ответов; ЧР, частичная ремиссия; ПР, полная ремиссия; ВБР, выживаемость без рецидивов; ВБС, выживаемость без событий; ОВ, общая выживаемость.

A2104: мидостаурин в качестве монотерапии

Основные критерии включения:

- **Рецидивирующий/рефрактерный ОМЛ** или невозможность проведения стандартной химиотерапии
- Возраст ≥ 18 лет

План лечения:

Мидостаурин перорально по 50 мг (n = 49) или 100 мг (n = 46) 2 раза в сутки в течение 4 недель

Первичным ответом было снижение числа бластных клеток в периферической крови
Препарат в монорежиме не оказал влияние на долгосрочные результаты терапии
больных рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ

Исследование фазы Ib A2106 : мидостаурин + химиотерапия

Открытое, неконтролируемое исследование в нескольких когортах

Основные критерии **включения**

- Первичный ОМЛ
- *FLT3*-ДТ или *FLT3* с мутациями
- Возраст ≤60 лет

Одновременная терапия ^a

Цитарабин + даунорубицин^b
+ мидостаурин

Последовательная терапия ^a

Цитарабин
+ даунорубицин^b

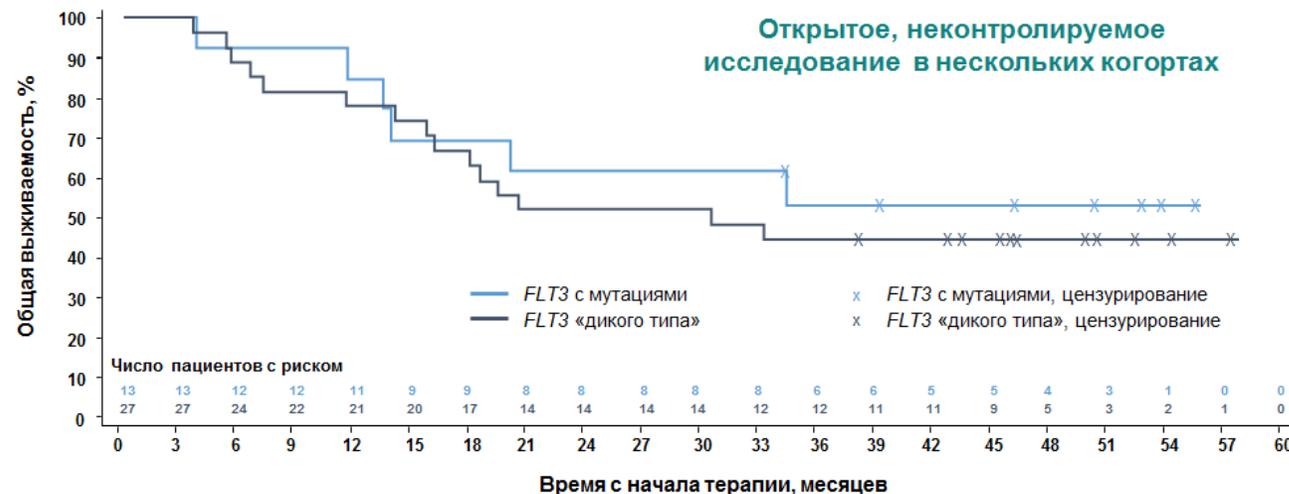
Мидостаурин

Пациенты получали мидостаурин по 50 мг или 100 мг 2 р/сут

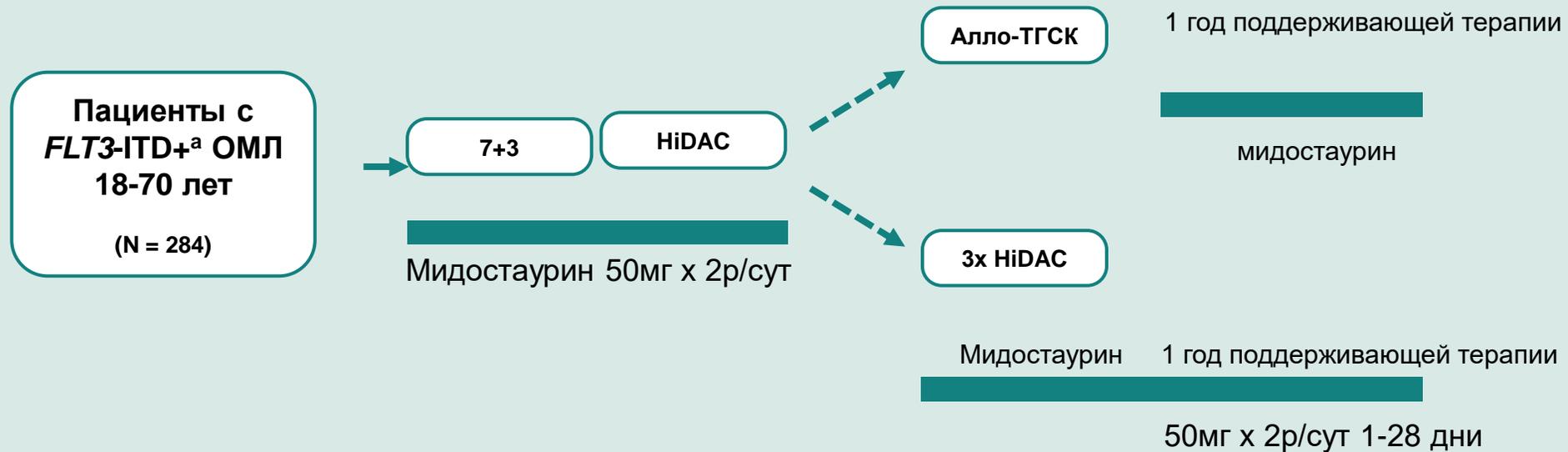
^a Циклы по 28 дней, независимо от схемы терапии.

^b Цитарабин вводился в дни 1-7, даунорубицин в дни 1-3 (так называемая схема «7+3»), независимо от применения мидостаурина.

- Отмечалась тенденция к повышению частоты ПР среди пациентов с *FLT3*+ОМЛ (12 из 13 пациентов; 92%) по сравнению с пациентами с *FLT3*-ДТ (20 из 27 пациентов; 74%)
- ОВ была одинаковой для ОМЛ с мутациями *FLT3* и с *FLT3* «дикого типа»
 - 1 год: 85% и 78%; 2 года: 62% и 52%



Исследование фазы II DE02T (AMLSG 16-10), проведенное германо-австрийской группой по изучению ОМЛ [AMLSG]



- Мидостаурин плюс интенсивная химиотерапия **может безопасно применяться у пациентов старшего возраста с ОМЛ с мутацией FLT3-ITD.**
- В сравнении с историческими контрольными данными мидостаурин **значительно повышал уровень бессобытийной выживаемости у пациентов старшего и более молодого возраста с ОМЛ с мутацией FLT3-ITD.**

Исследование фазы II RADIUS

- Рандомизированное исследование влияния мидостаурина на частоту развития рецидивов у пациентов с ОМЛ с мутациями *FLT3-ITD* после аллотГСК



Выводы

- Поддерживающая терапия мидостаурином, при сравнении с ХТ, может способствовать снижению риска рецидивов при оценке через 18 месяцев после ТГСК на 54%.
- Добавление мидостаурина к ХТ не увеличивало частоту развития или тяжесть РТПХ
- Монотерапию мидостаурином можно безопасно назначать после трансплантации; она может улучшать исходы у пациентов, которым проводится алло-ТГСК на фоне 1ПР.

RATIFY

Клиническое исследование III фазы
Международное, плацебо-контролируемое, двойное-слепое

Изучение применения мидостаурина у взрослых пациентов (в возрасте 18–60 лет) с впервые выявленным FLT3+ ОМЛ в течение 3 фаз лечения:

- В сочетании со стандартной индукционной химиотерапией
- В сочетании с консолидирующей химиотерапией цитарабином в высоких дозах
- В качестве поддерживающей монотерапии

RATIFY

Основные критерии включения

- ОМЛ
- Возраст ≥ 18 и < 60 лет¹
- Наличие мутации гена *FLT3* (ITD или TKD)¹

ПЦР
и капиллярный
электрофорез



Индукция
(1-2 цикла)

Мидостаурин
(50 мг 2 р/сут, дни 8-21)

Даунорубин
(60 мг/м²/сут, дни 1-3)

Цитарабин
(200 мг/м²/сут, дни 1-7)

Плацебо
(2 р/сут, дни 8-21)

Даунорубин
(60 мг/м²/сут, дни 1-3)

Цитарабин
(200 мг/м²/сут, дни 1-7)

Консолидация
(до 4 циклов)

Мидостаурин
(50 мг 2 р/сут, дни 8-21)

**Высокие дозы
цитарабина**
(3 г/м²/сут каждые 12
часов, дни 1, 3 и 5)

Плацебо
(2 р/сут, дни 8-21)

**Высокие дозы
цитарабина**
(3 г/м²/сут каждые 12
часов, дни 1, 3 и 5)

Поддержание
(до 12 циклов)

Мидостаурин
(50 мг 2 р/сут, дни 1-28)

Плацебо
(2 р/сут, дни 1-28)

Выполнение ТГСК не было обязательной процедурой.
Если пациенту выполнялась ТГСК в рамках лечения ОМЛ,
терапия мидостаурином / плацебо не возобновлялась.

Конечные точки исследования RATIFY



Другие вторичные конечные точки

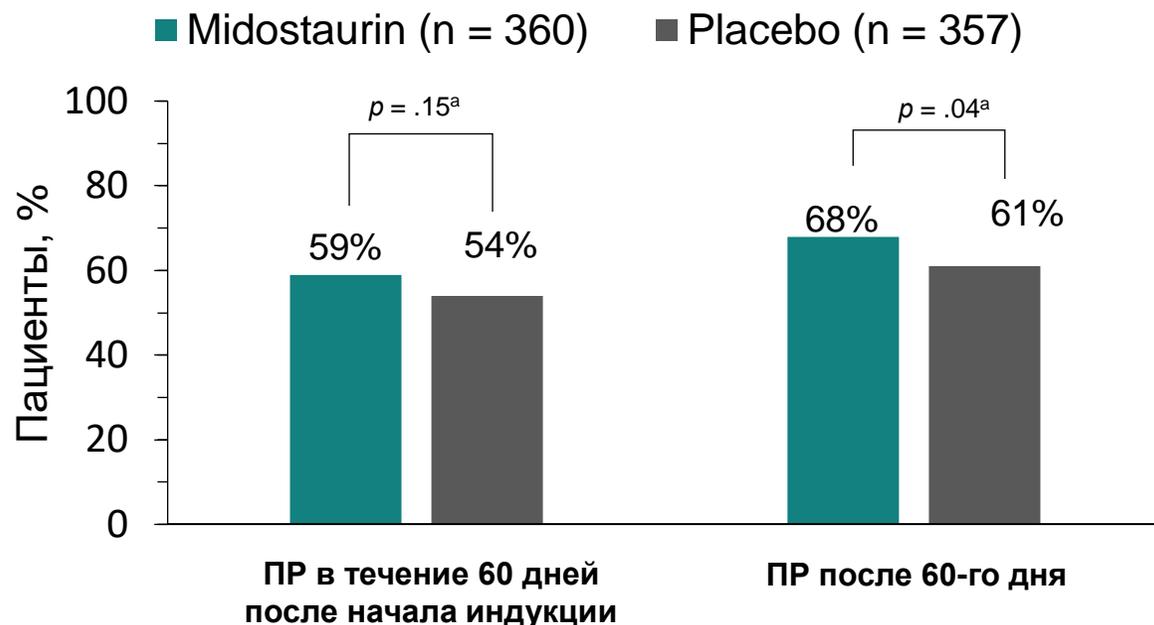
- ОВ с цензурированием на дату выполнения ТСК
- ОВ со стратификацией по мутациям гена *FLT3*
- БСВ с цензурированием на дату выполнения ТСК
- ВБС со стратификацией по мутациям *FLT3*
- ПР в течение 60 дней после начала терапии
- Безрецидивная выживаемость (без признаков заболевания)
- Число проведенных ТГСК в каждой группе (всего и в ПР1)
- Число случаев смерти во время терапии

Длительность терапии исследуемым препаратом и период наблюдения

	Midostaurin (n = 360)	Placebo (n = 357)
Индукция, консолидация, поддерживающее лечение, n (%) ^a	69 (19)	51 (14)
Индукция и консолидация	120 (33)	85 (24)

Медиана наблюдения составила 59 месяцев (n = 359)

Полная ремиссия, определенная протоколом



Медиана времени до полной ремиссии (дни)	Midostaurin (n = 360)	Placebo (n = 357)
	35 (20-60)	35 (20-60)
	37 (20-192)	36 (20-108)

- Частота ПР в течение 60 дней после начала индукции была одинаковой в обеих группах
- При включении в анализ пациентов, достигших ПР после 60-го дня, отмечалась тенденция к более высокой частоте ПР для мидостаурина по сравнению с плацебо, но она не достигала статистической значимости
- 29,7% пациентов не достигли ПР (в течение 60 дней после начала индукции)

^a Two-sided Fisher's Exact P.

^b Per protocol, CRs were defined as occurring within 60 days of initiating study protocol therapy.

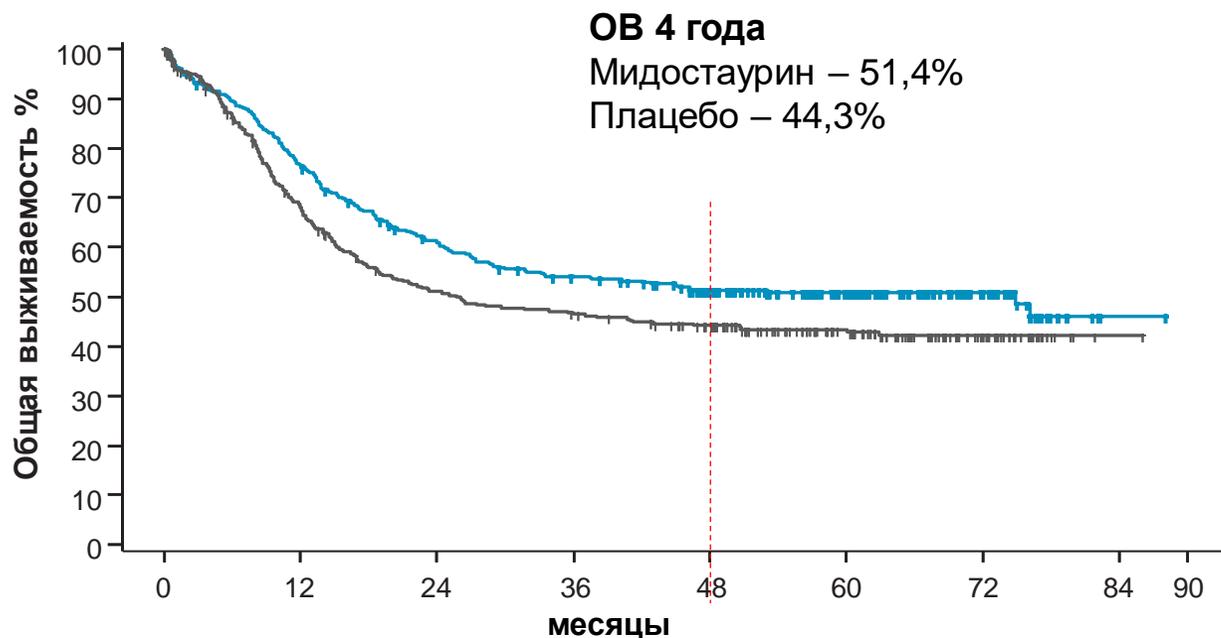
^c An expanded definition of CR included all CRs reported within 30 days of ending protocol therapy.

^d Kaplan-Meier estimates.

Общая выживаемость без цензурирования по дате ТГСК

Первичная конечная точка

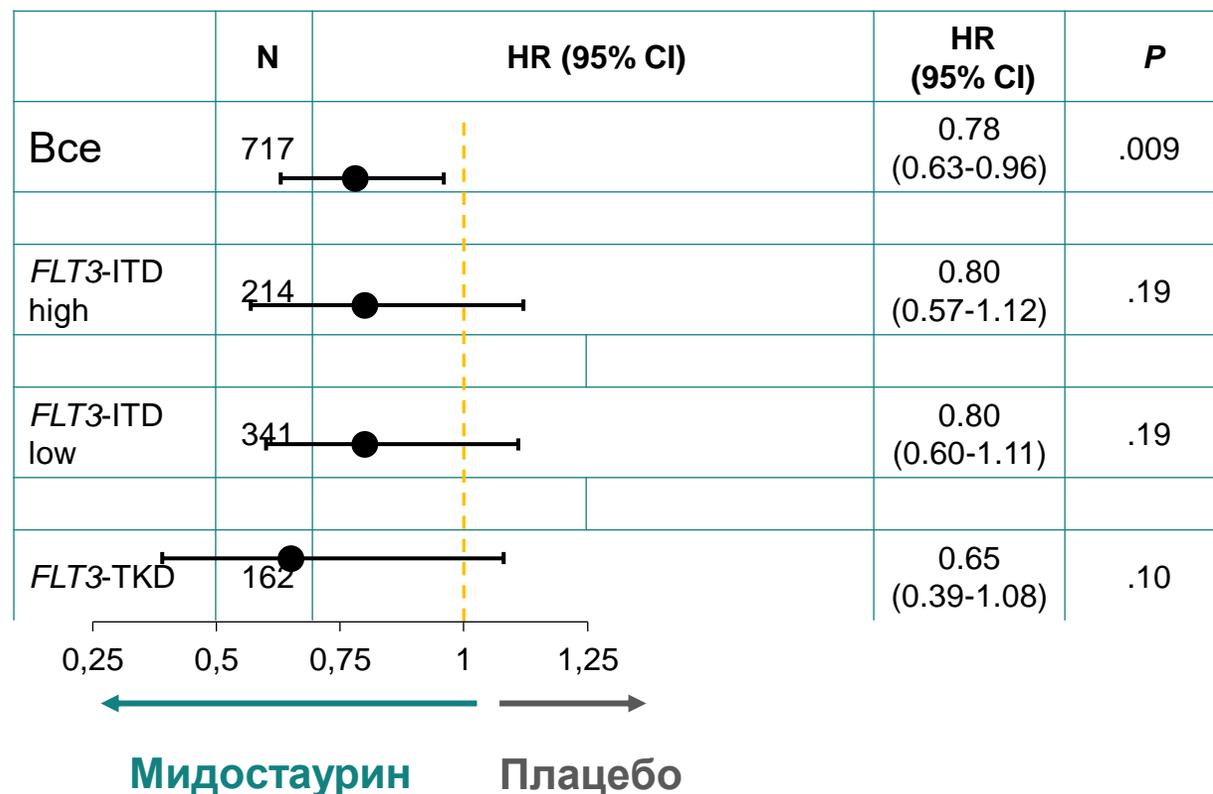
Уменьшение риска смерти на 22 % (отношение рисков = 0,78) в группе мидостаурина по сравнению со стандартной химиотерапией в сочетании с плацебо.



	n	Медиана (95% CI), месяцы	HR (95% CI)	P
Мидостаурин	360	74.7 (31.5-NE)	0.78 (0.63-0.96)	.009
Плацебо	357	25.6 (18.6-42.9)		

Мидостаурин имел некоторую пользу, но общая выживаемость существенно не различалась в каждой подгруппе

Стратификация:
 1. FLT3/TKD и FLT3/ITD
 2. Ал. соотношение < 0,7 или ≥ 0,7

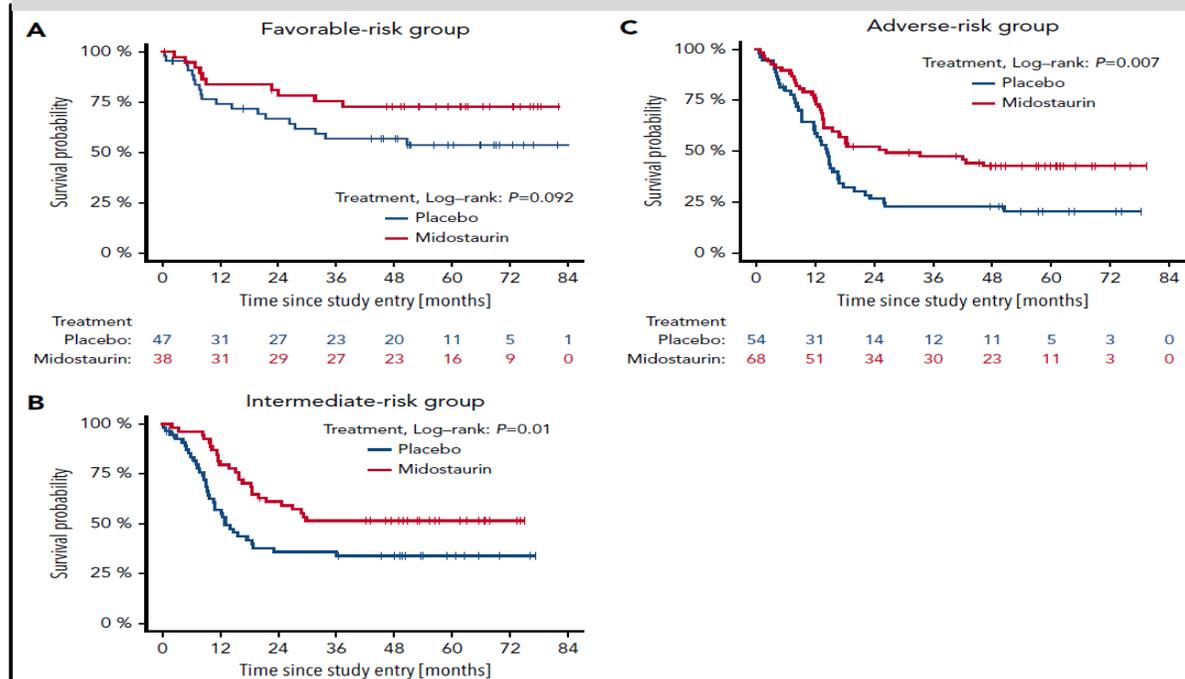


FLT3-ITD-low, FLT3-ITD/-WT allelic ratio < 0.7;
 FLT3-ITD-high, FLT3-ITD/-WT allelic ratio ≥ 0.7.

Влияние генотипов NPM1/FLT3-ITD, на пациентов с острым миелоидным лейкозом

ретроспективный эксплораторный анализ данных *RATIFY*

ОВ пациентов в зависимости от группы риска ELN 2017,
(по генотипу NPM1/FLT3-ITD),
На терапии мидостаурин/плацебо



Категории риска ELN 2017

Благоприятный:

- NPM1мут/FLT3 low – 19,9%

Промежуточный:

- NPM1мут/FLT3 high - 37,2%
- NPM1дик/FLT3low - 17,5%

Неблагоприятный:

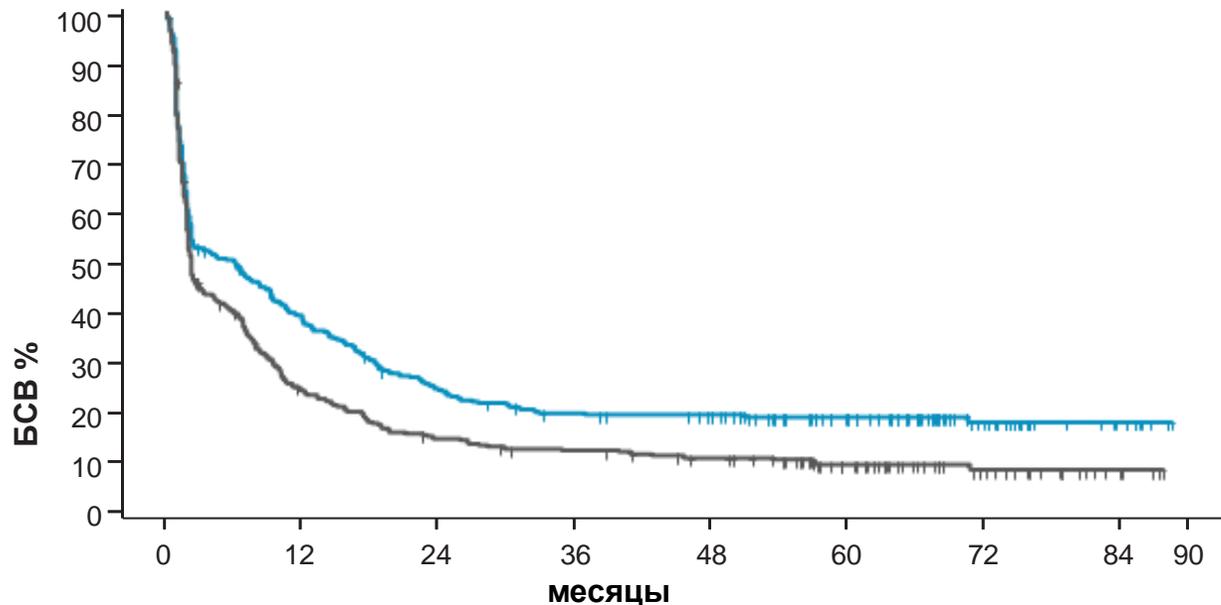
- NPM1 дик/ FLT3 high -25,5%

**Преимущество мидостаурина у пациентов
всех категорий риска**

Бессобытийная выживаемость без цензурирования по дате ТКМ

Ключевая вторичная конечная точка

Мидостаурин снижал риск развития событий (БСВ) на 22% (OR = 0,78; P = 0,002)

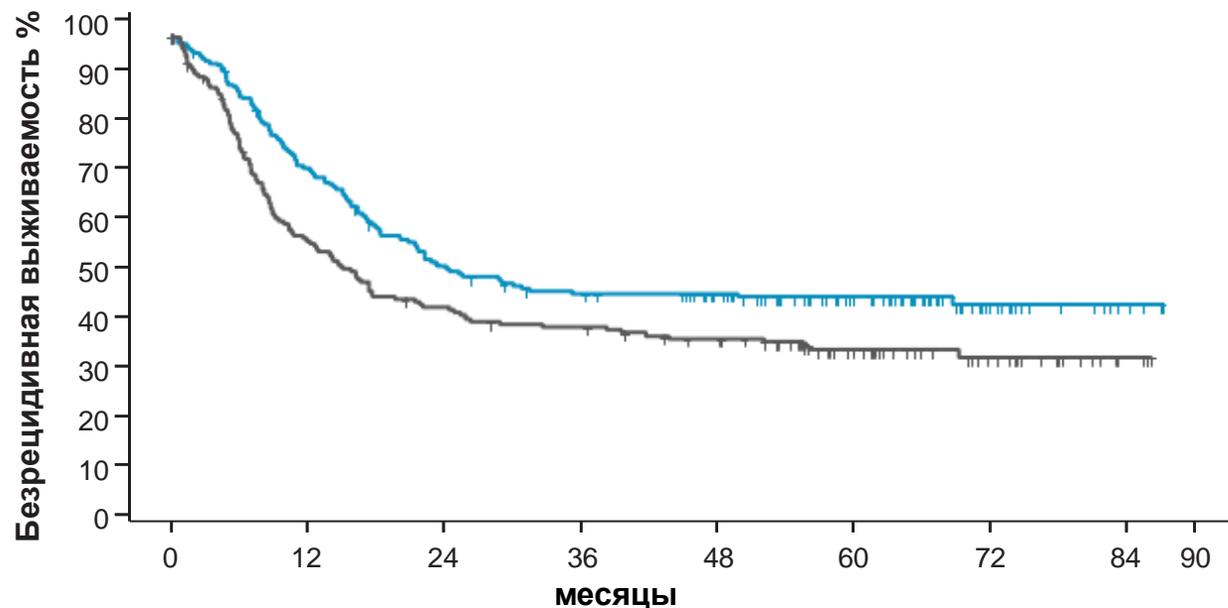


	Пациенты, n	Медиана (95% CI), месяцы	HR (95% CI)	P
Мидостаурин	360	8.2 (5.4-10.7)	0.78 (0.66-0.93)	0.002
Плацебо	357	3.0 (1.9-5.9)		

Безрецидивная выживаемость без цензурирования по ТКМ

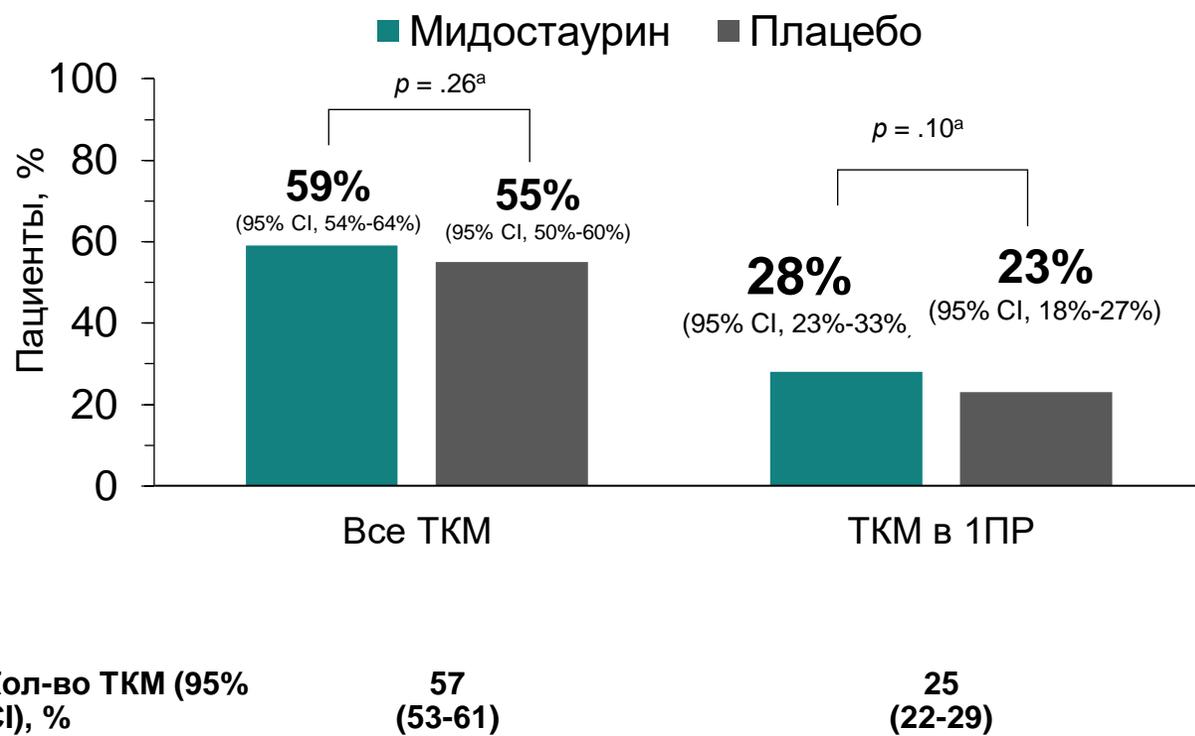
Вторичная конечная точка

Риск развития рецидива в группе мидостаурина был ниже



	Пациенты, n	Медиана (95% CI), месяцы	P
Мидостаурин	212	26.7 (19.4-NE)	.01
Плацебо	191	3.0 (11.3-23.5)	

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

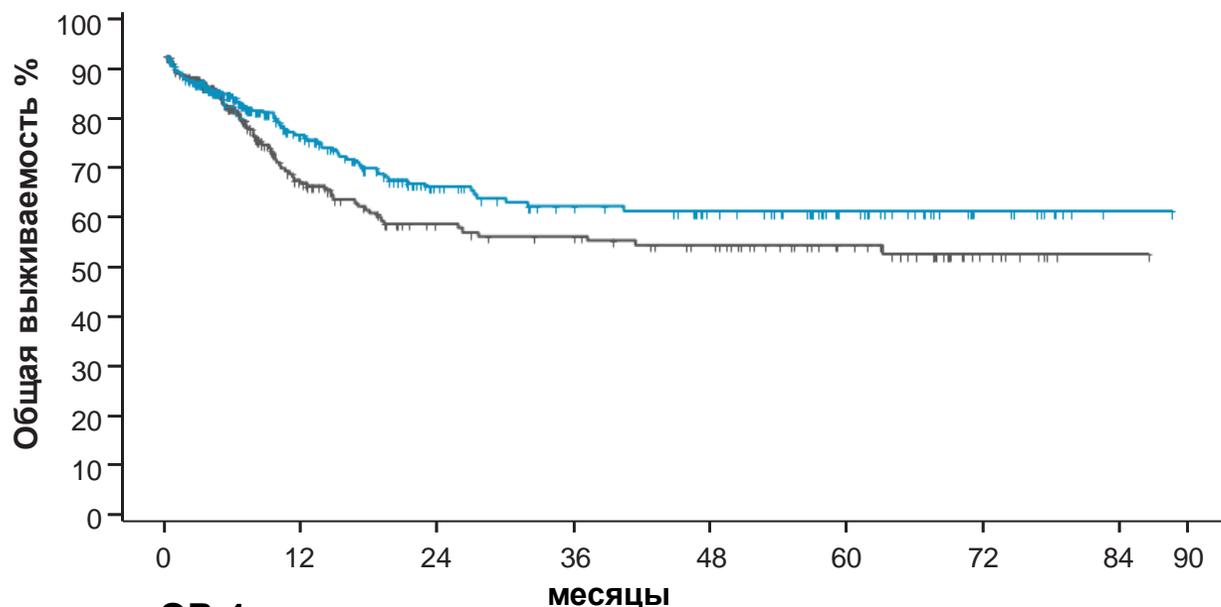


- Пациентам могла быть выполнена ТСК, когда она была необходима
- Пациенты прекращали получать исследуемый препарат во время или до ТГСК, но наблюдались для оценки выживаемости
- В группе мидостаурина было выполнено чуть больше ТГСК, но разница не была значимой ($p = 0,26$)

ОВ больных на химиотерапии

Вторичная конечная точка

При исключении из анализа пациентов, которым была выполнена ТГСК, терапия мидостаурином также снижала риск смерти на 24% (OR = 0,76; P = 0,08)



ОВ 4 года

Мидостаурин – 63,7%

Плацебо – 55,7%

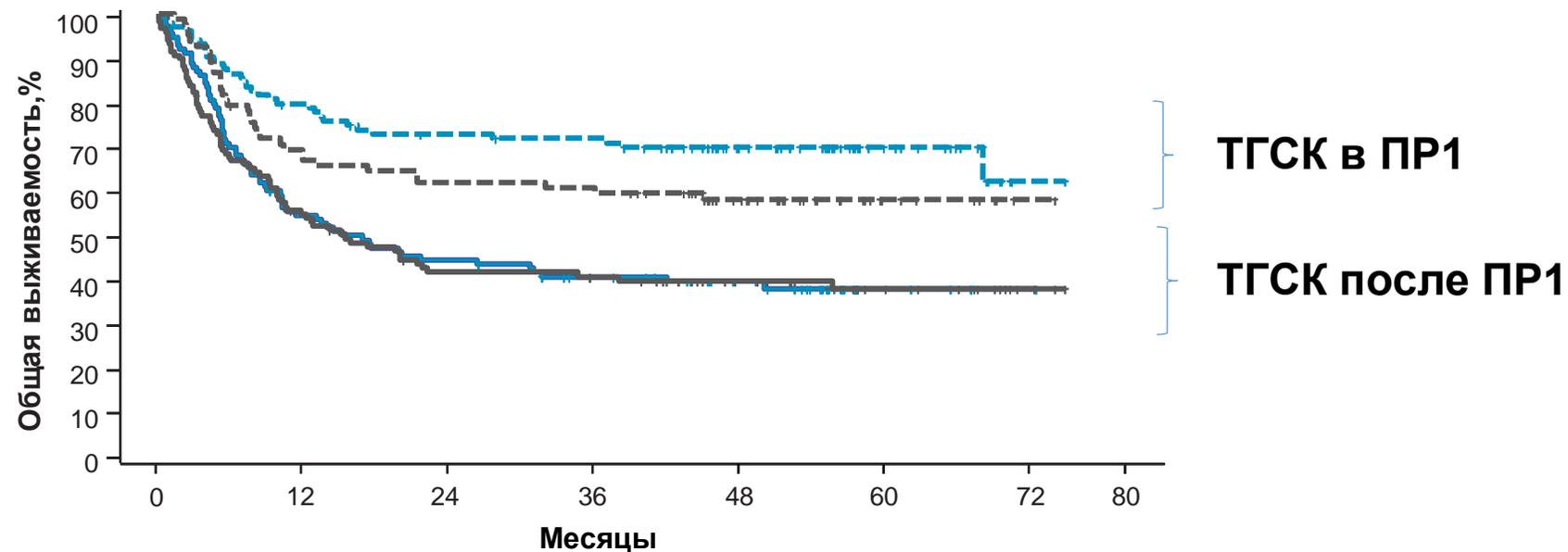
	Пациенты, n	Медиана (95% CI), месяцы	HR (95% CI)	P
Мидостаурин	360	NE (NE-NE)	0.76	.08
Плацебо	357	NE (27.4-NE)		

* Stratified on FLT3 subtype; two-sided, long-rank P value.

ОВ в зависимости от времени выполнения ТГСК

Вторичная конечная точка

28% больным в группе мидостаурина выполнена ТКМ в 1ПР

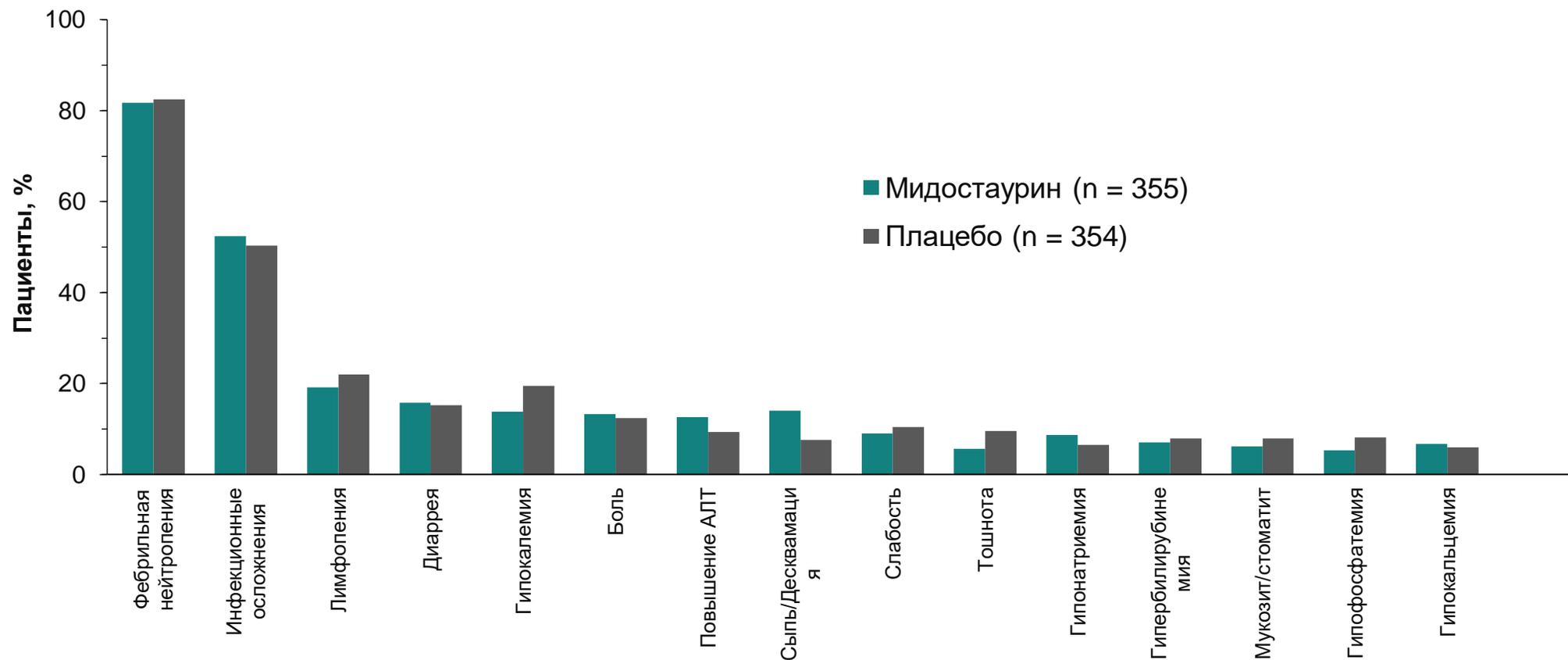


- У пациентов на ветке с мидостаурином ОВ была лучше, если ТКСК выполнили в первой полной ремиссии

^a Stratified on *FLT3* subtype; 2-sided, log-rank *P* value.

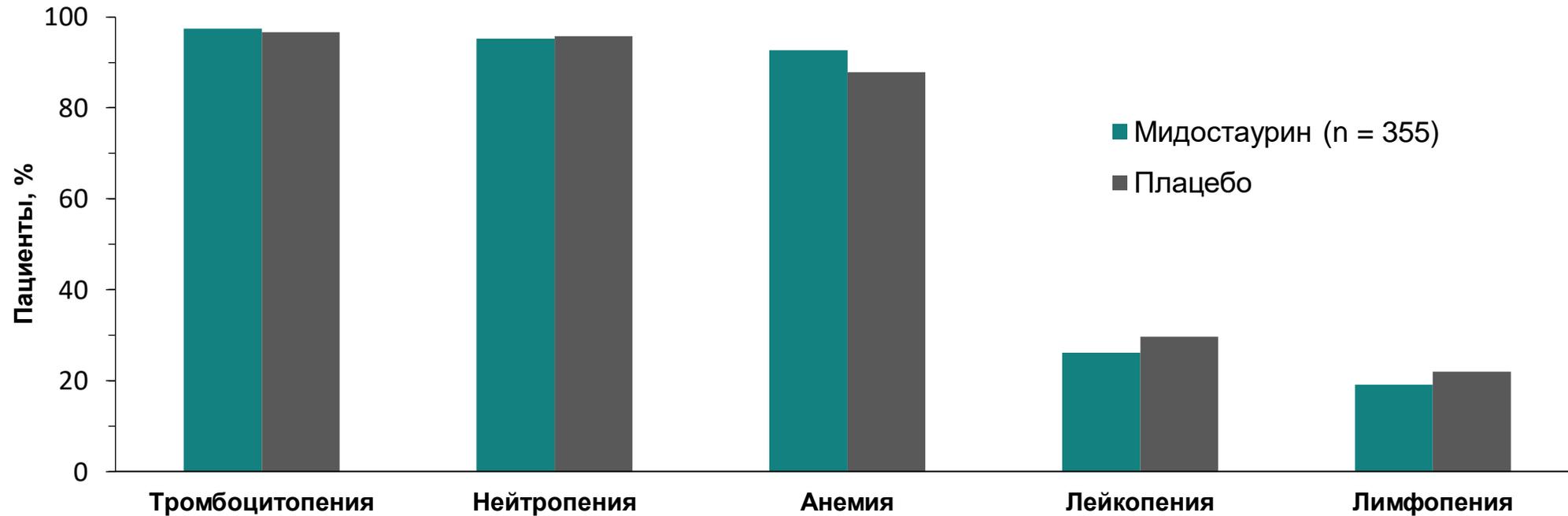
Безопасность

Негематологические НЯ ≥ 3 ст. тяжести



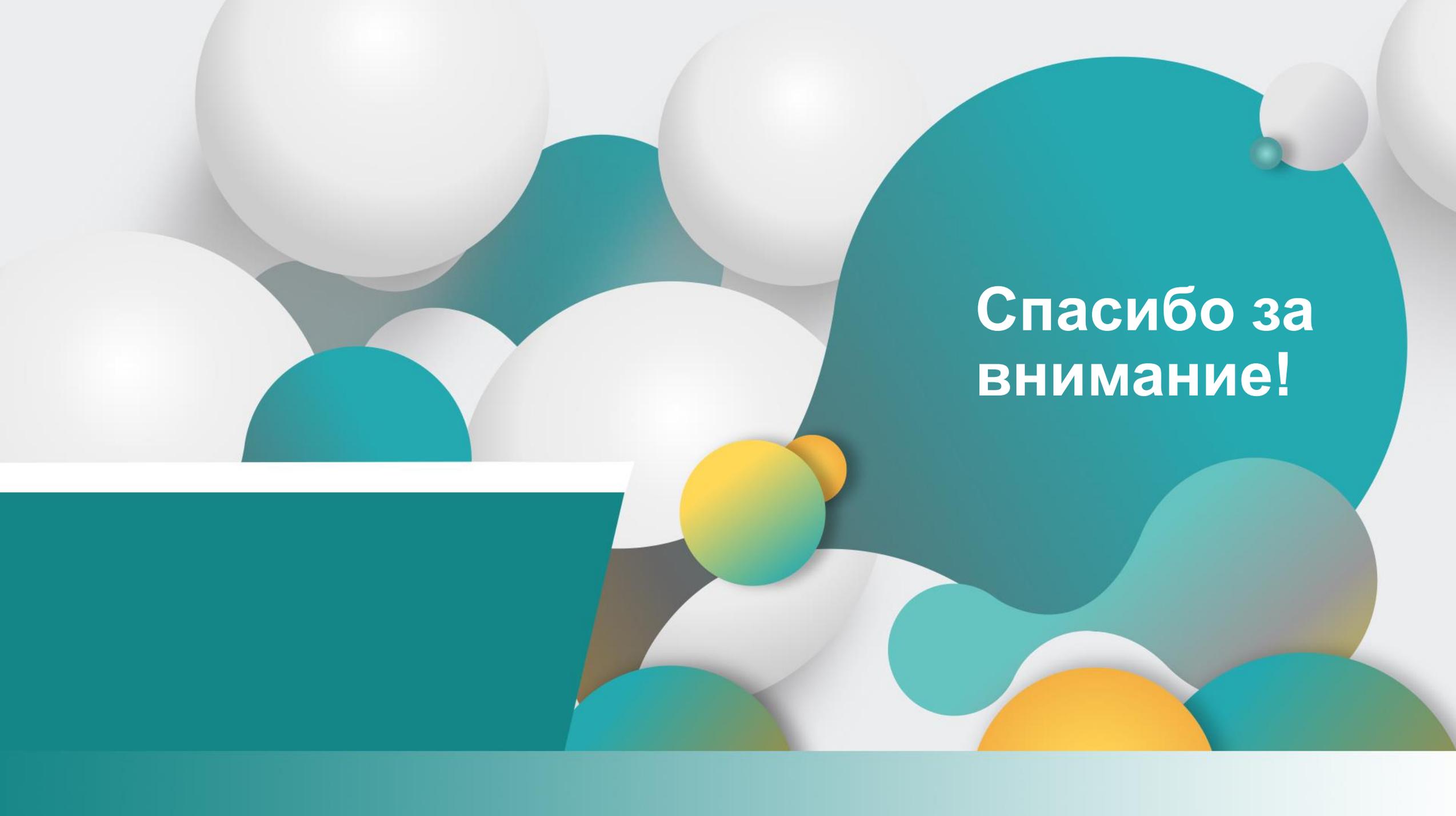
Безопасность

Гематологические НЯ > 3 ст.



Выводы

- Анализ мутационного статуса гена FLT3 важен не только для определения группы риска, но и позволяет своевременно выявить пациентов, нуждающихся в терапии ингибиторами.
- Важно определять аллельное соотношение при выявлении FLT3 ITD.
- При выявлении FLT3+ ОМЛ целесообразно включение в схему терапии ИТК на всех этапах (индукция, консолидация, поддерживающая терапия), а также и после алло-ТГСК
- У пациентов с мутацией FLT3 ITD при наличии HLA-совместимого донора необходимо выполнять алло – ТГСК.



**Спасибо за
внимание!**