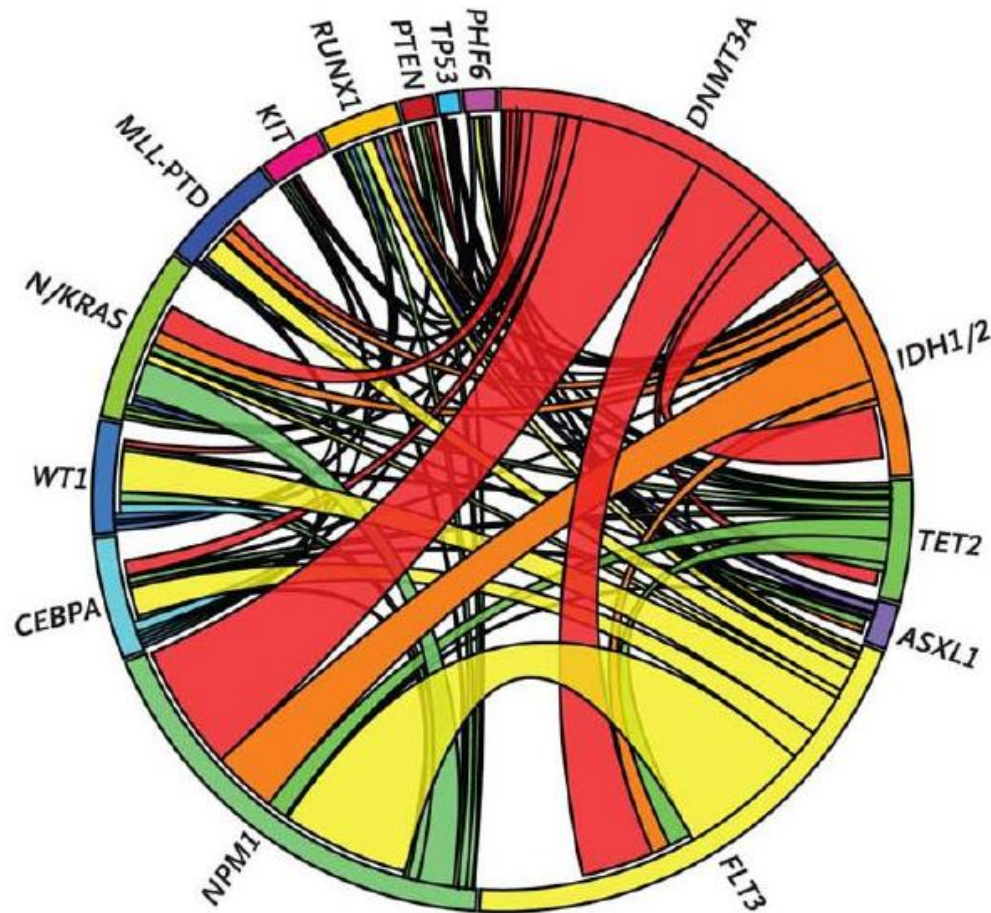


МИТИКАЙД:
**«Новые возможности
лечения FLT3+ ОМЛ».**

Лукьянова И.А.

г. Москва, 16 октября 2020 года

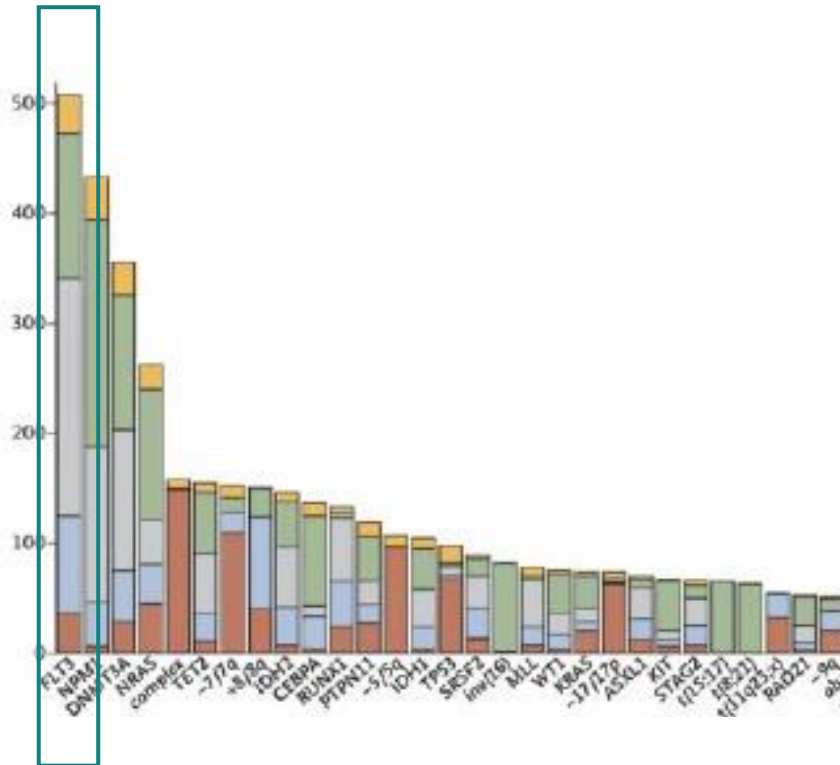
Мутации при ОМЛ



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

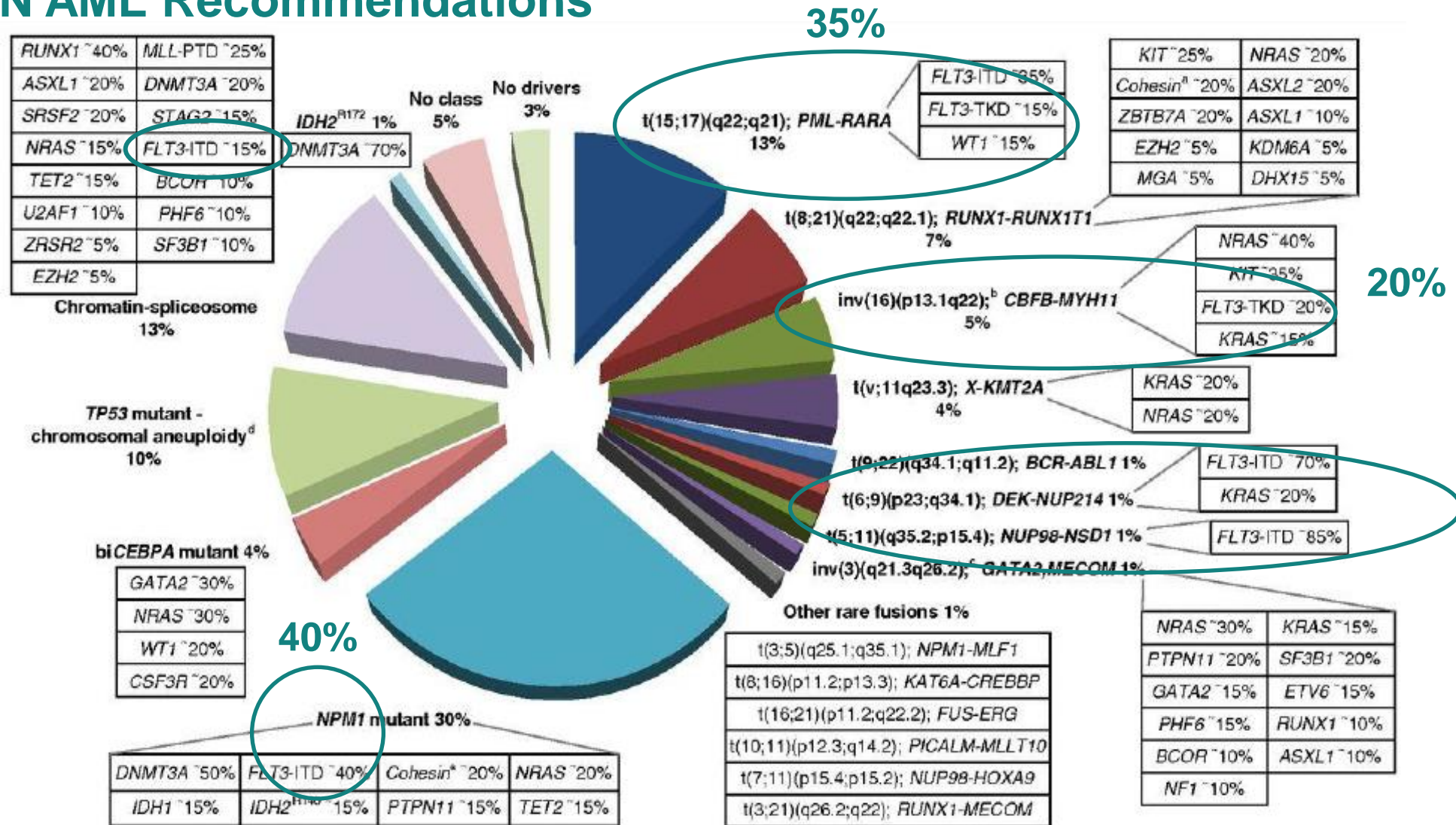
Количество больных с мутациями



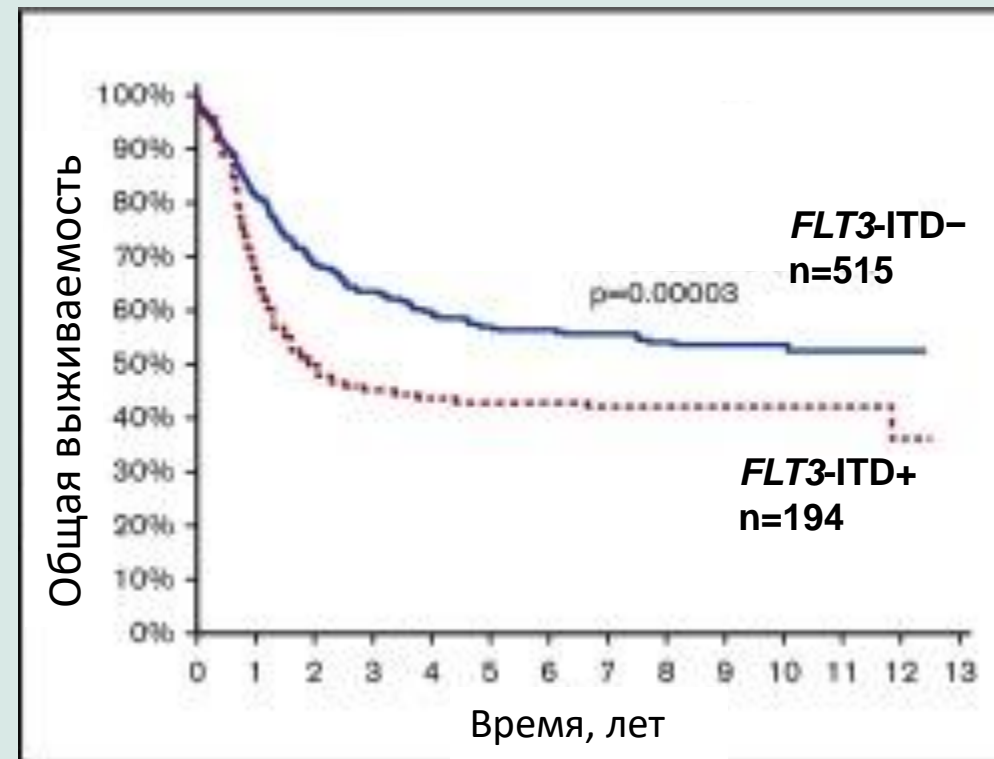
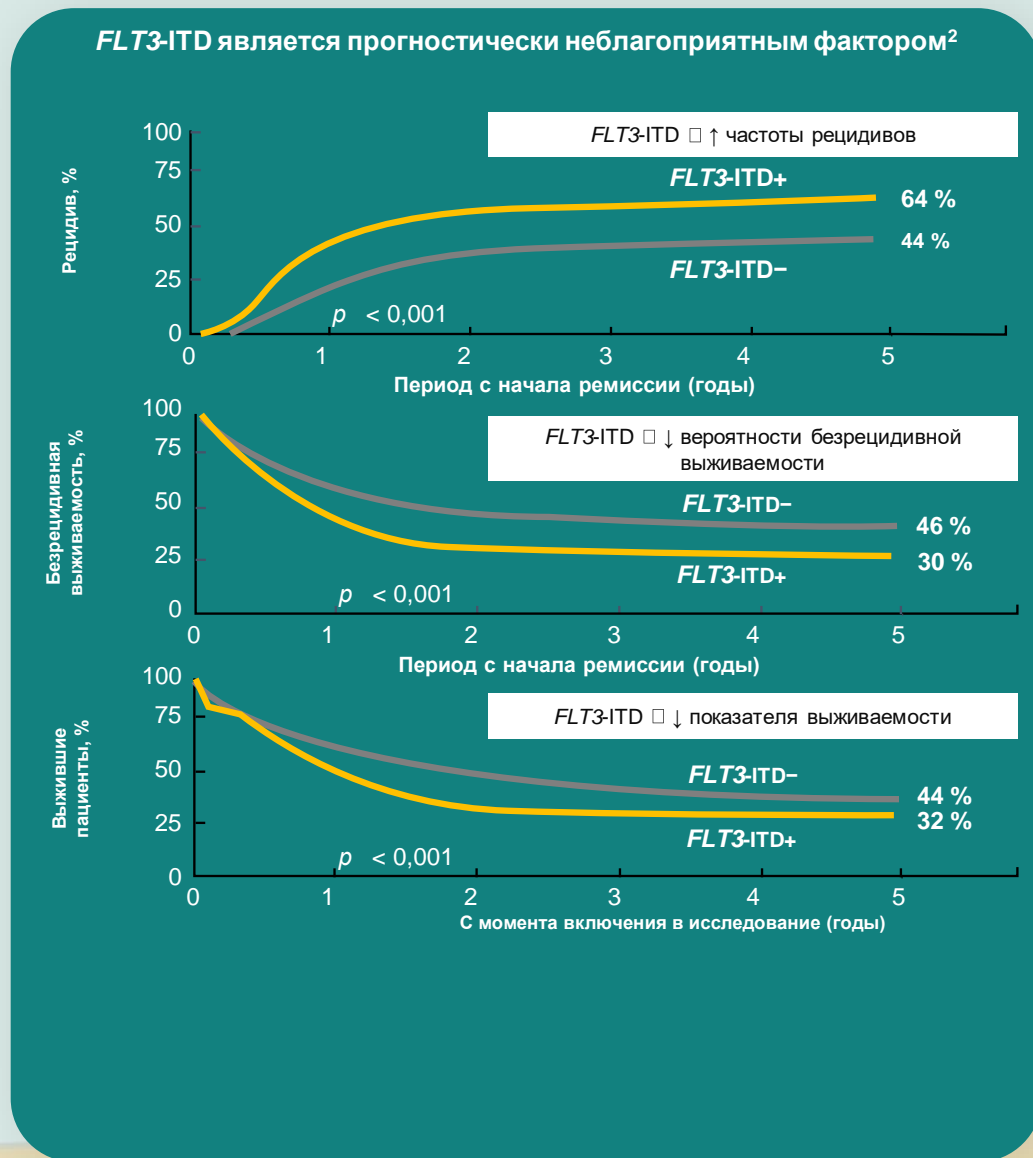
- ELN благоприятный риск
- ELN промежуточный риск
- ELN неблагоприятный риск
- ELN риск не определен

Молекулярно-генетическая классификация ОМЛ

2017 ELN AML Recommendations

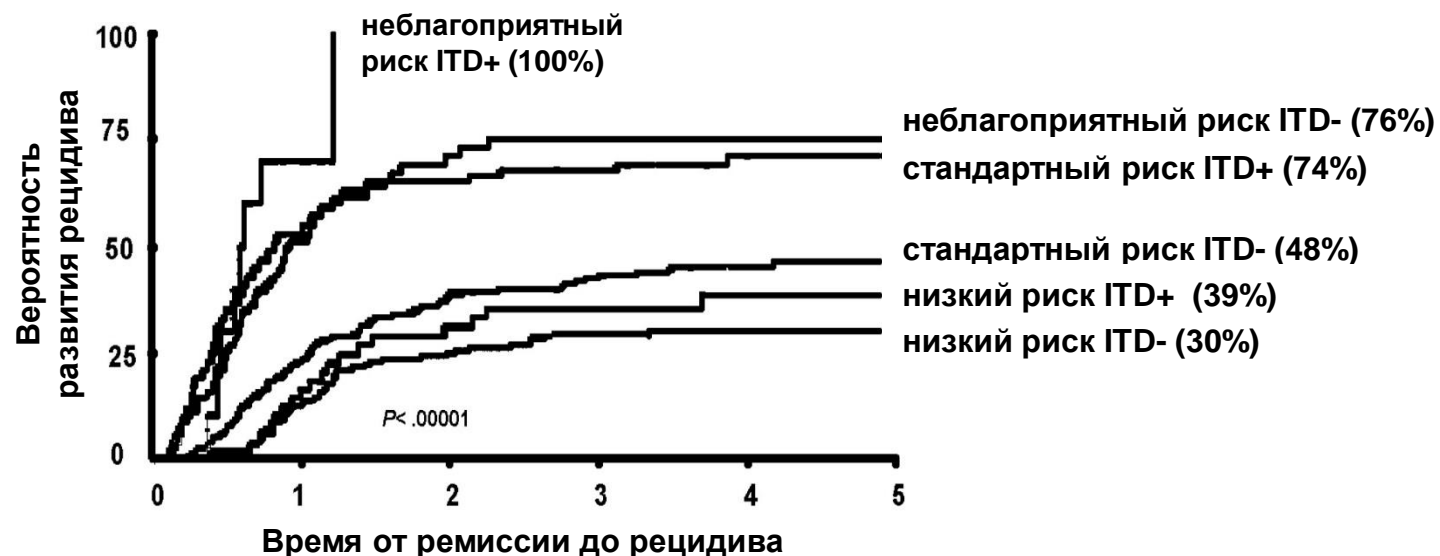


Прогностическая значимость мутаций FLT3

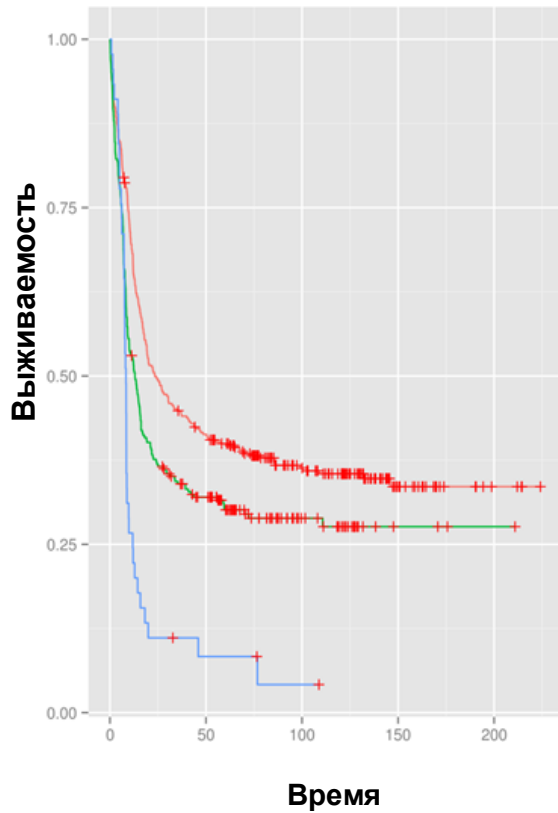


Частота рецидивов в зависимости от группы цитогенетического риска и статуса FLT3 ITD (исследования AML10 и 12)

- 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

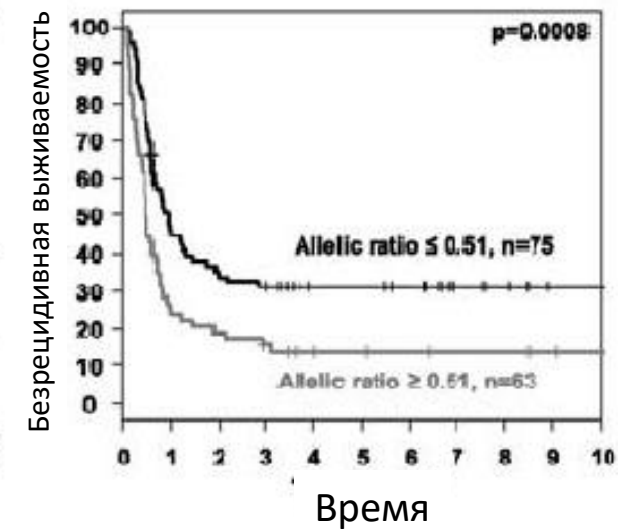
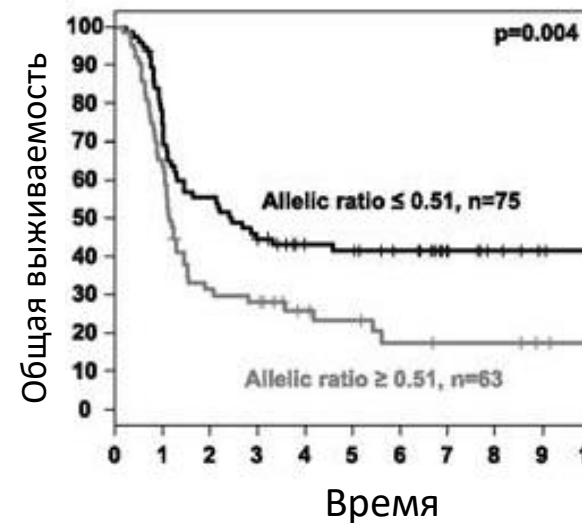
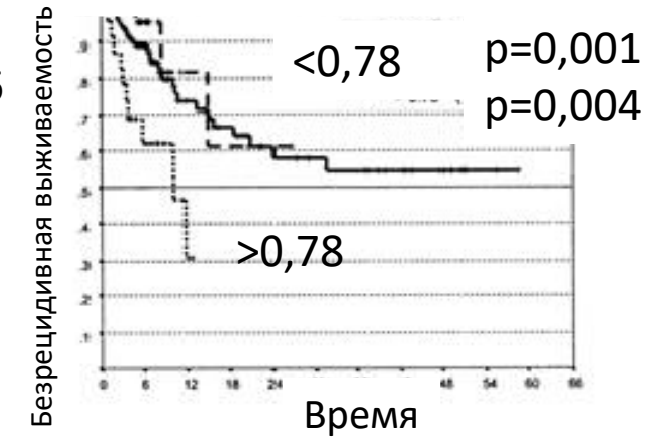
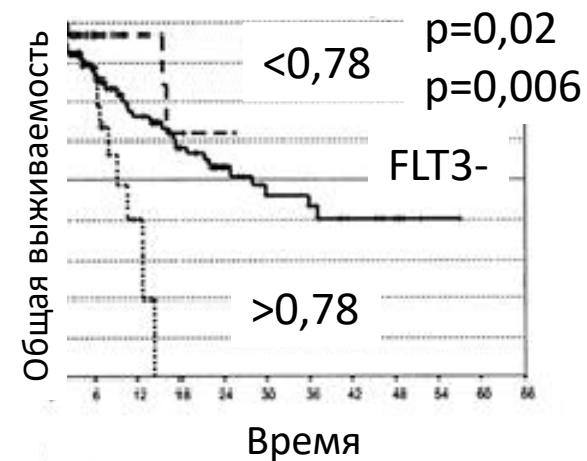
Выявленные FLT3 ITD

FLT3 ITD + выявленные немутантные типы

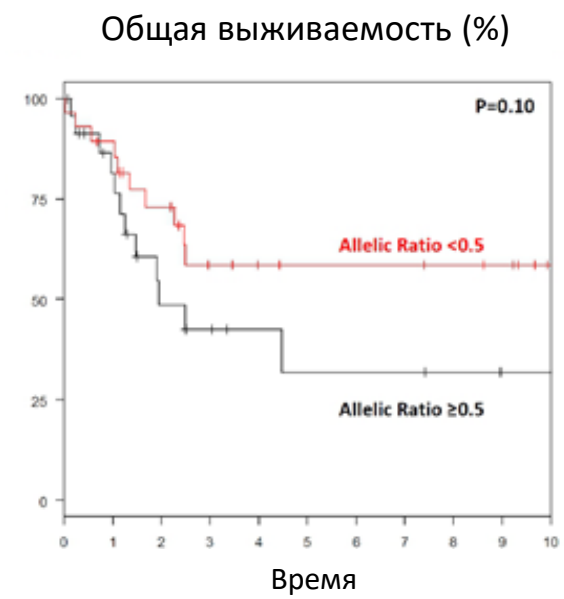
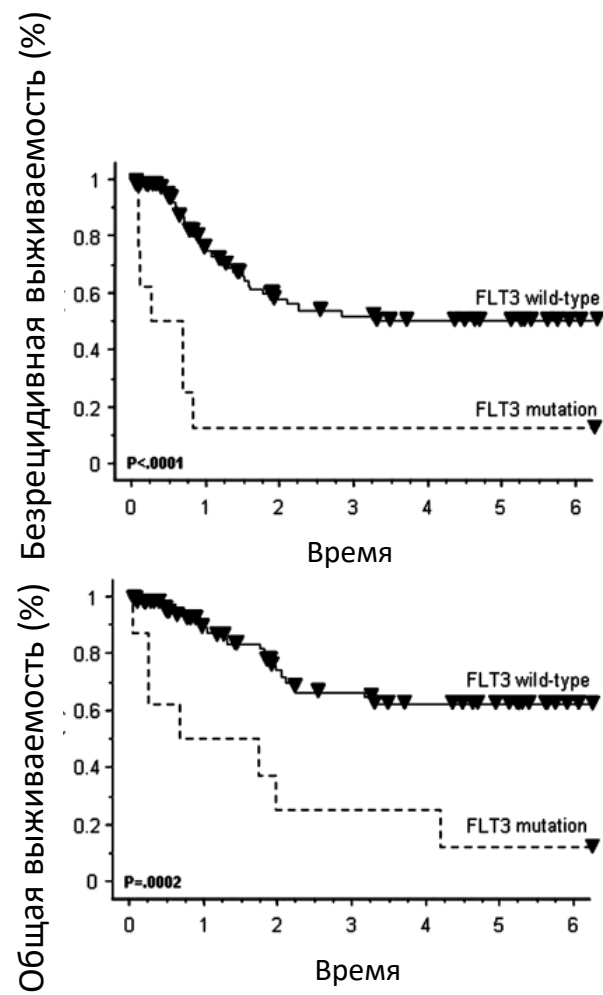
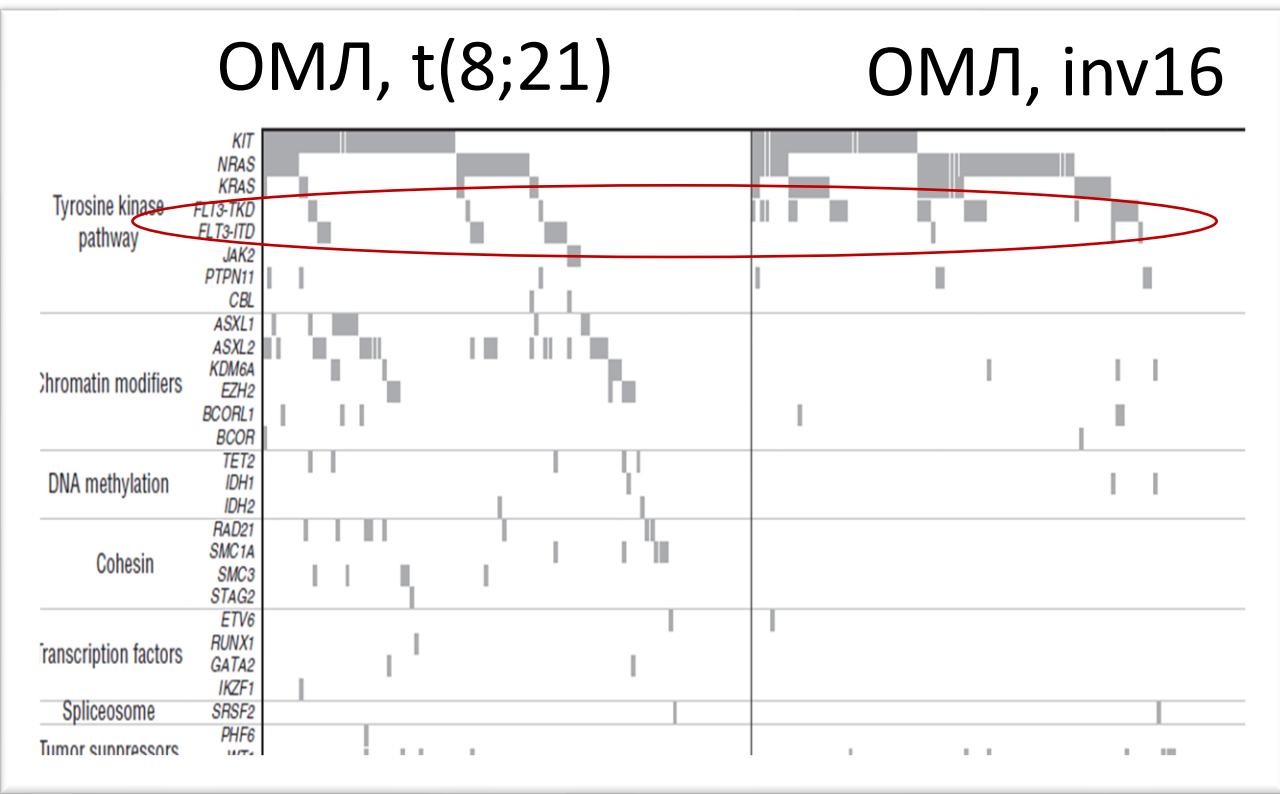
<0.6

>0.6

ОМЛ de novo, промежуточный риск, ≤60 лет



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



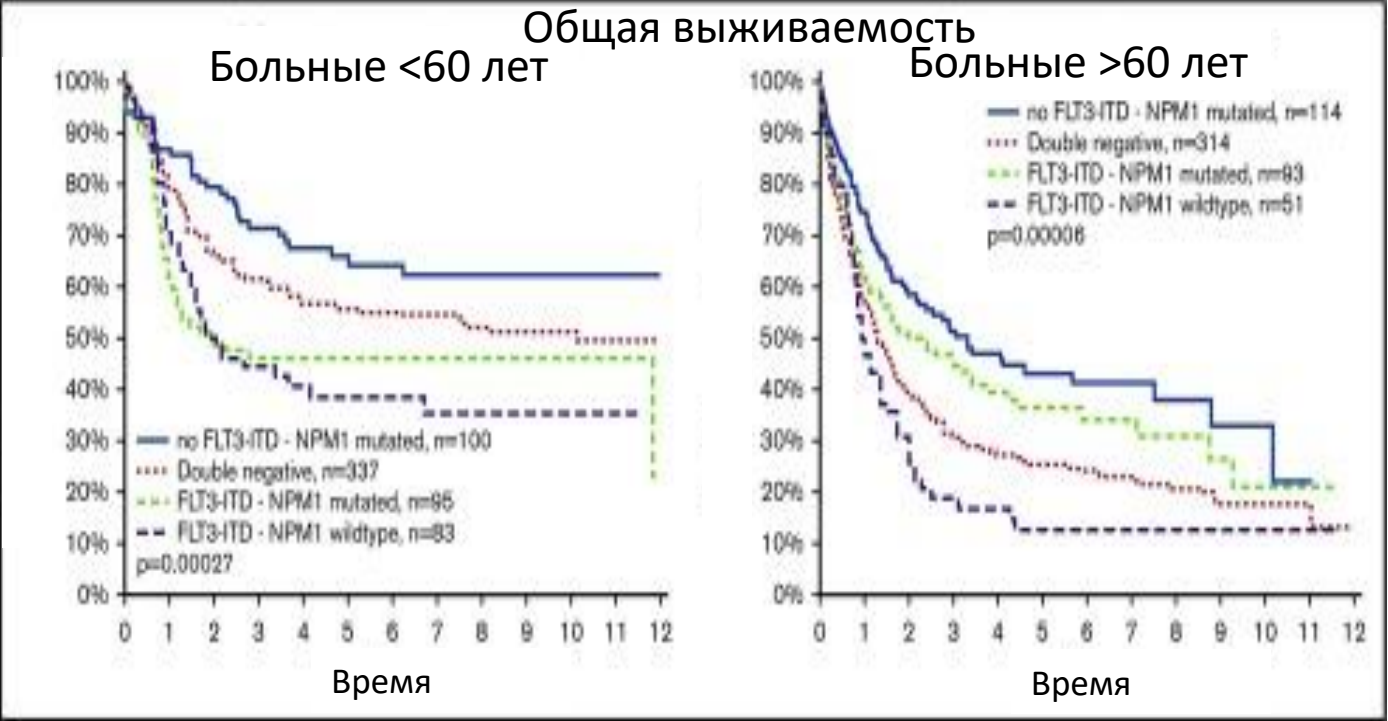
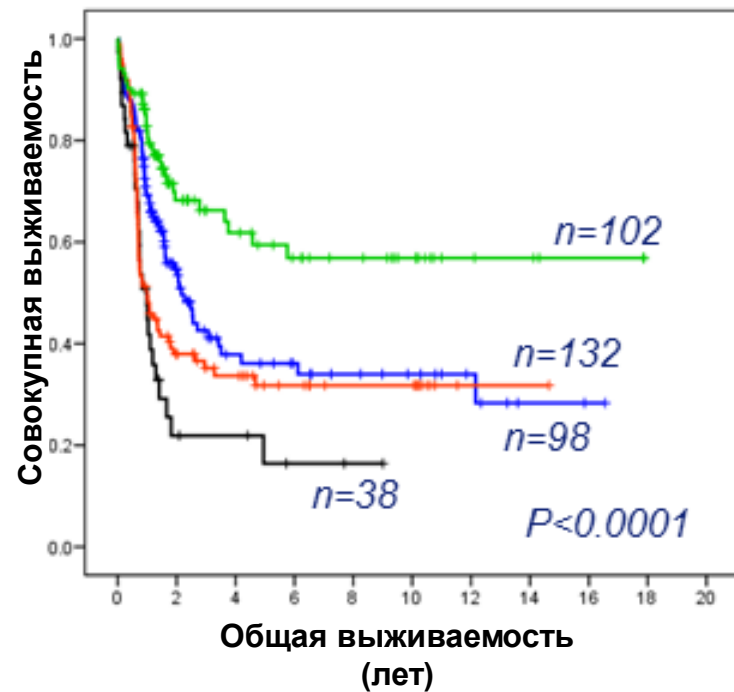
*N. Duployez et al, Blood. 2016;127(20):2451-2459

N Boissel, *Leukemia*, 2006

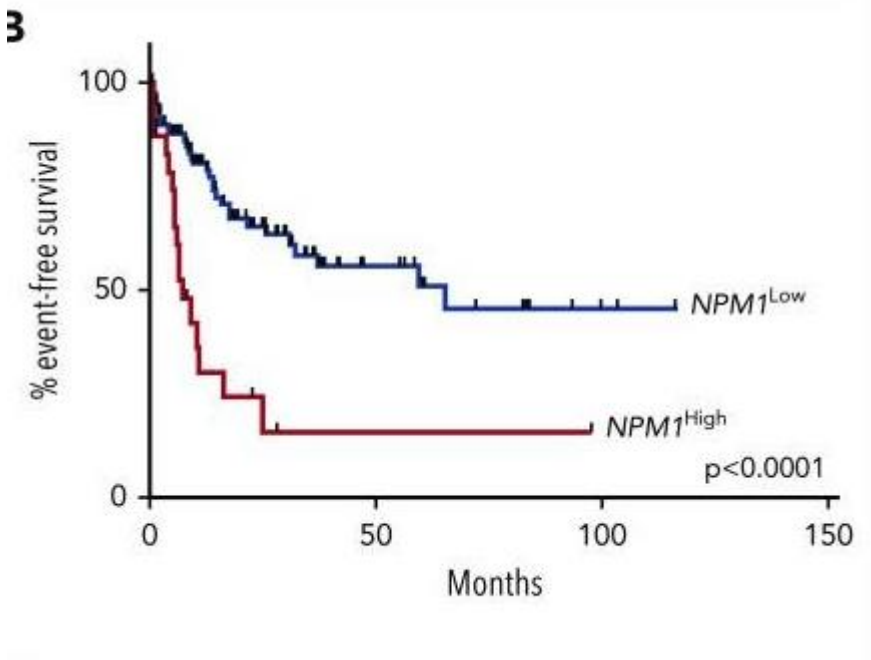
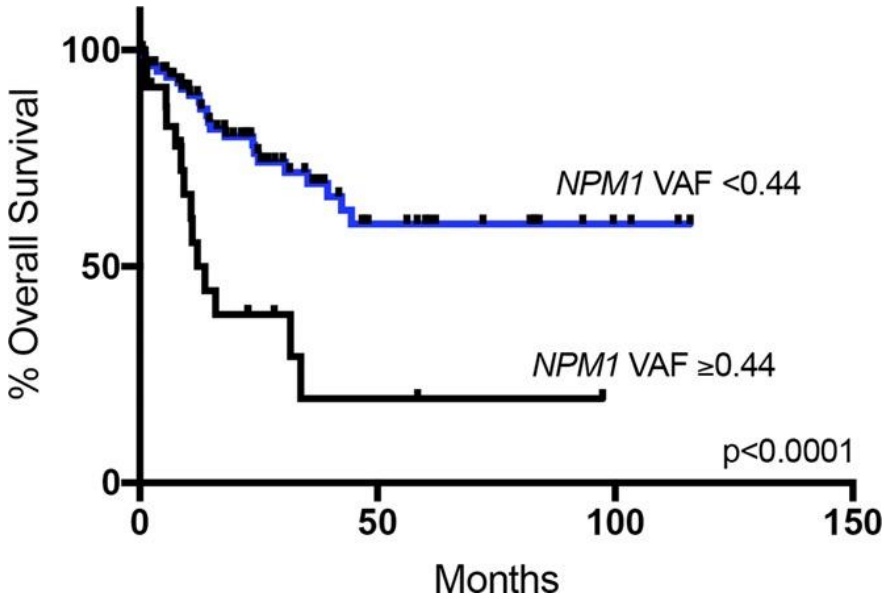
Sabine Kayser et al, Blood 2019

Подгруппы мутаций FLT3-ITD и NPM1: влияние на выживаемость

Нормальный кариотип ОМЛ



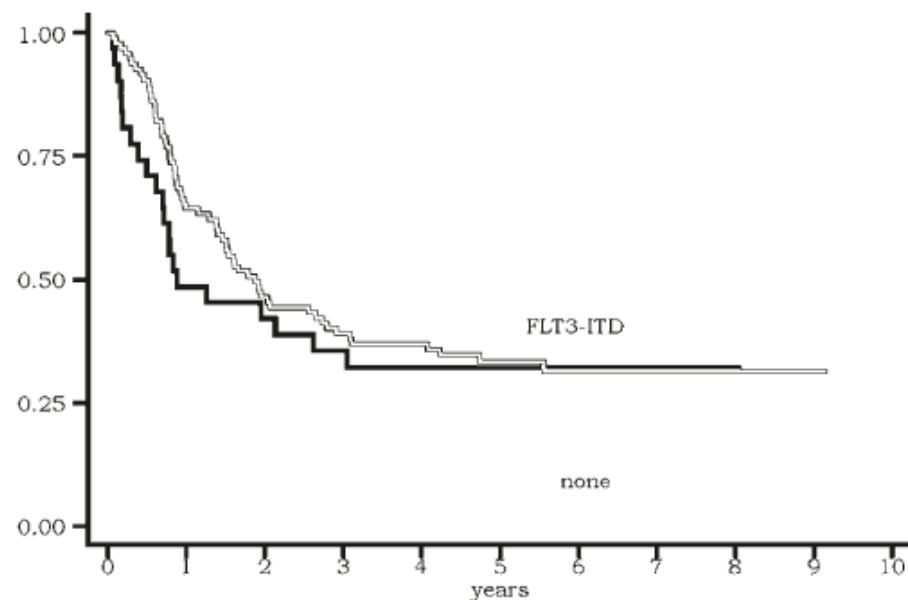
Высокая частота мутантного аллеля у больных ОМЛ с NPM1 мутацией может ухудшать долгосрочные результаты терапии



Интенсивная химиотерапия нивелирует отрицательное влияние FLT3-ITD

ALFA-9000 prospective trial

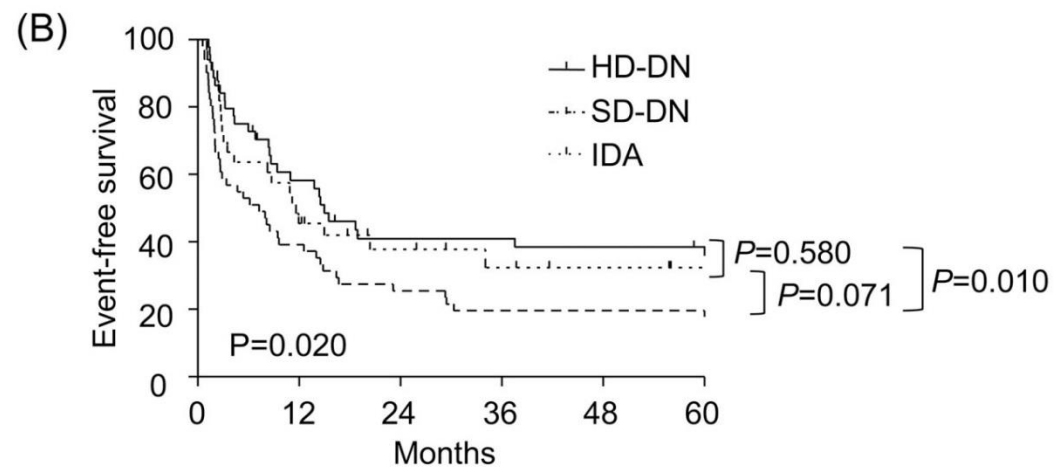
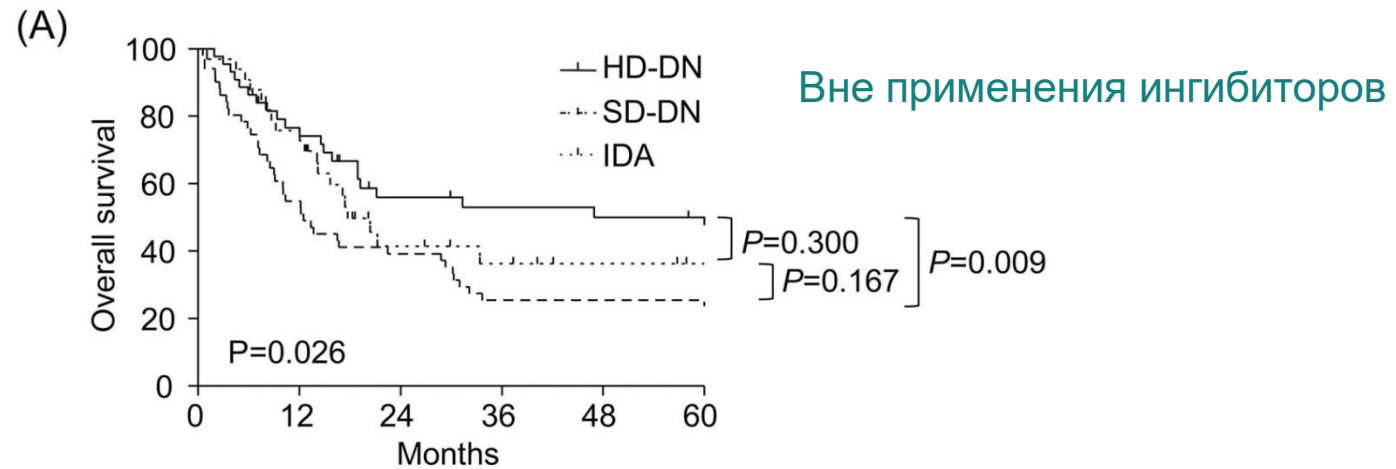
Kaplan-Meier relapse-free survival estimates



At risk :

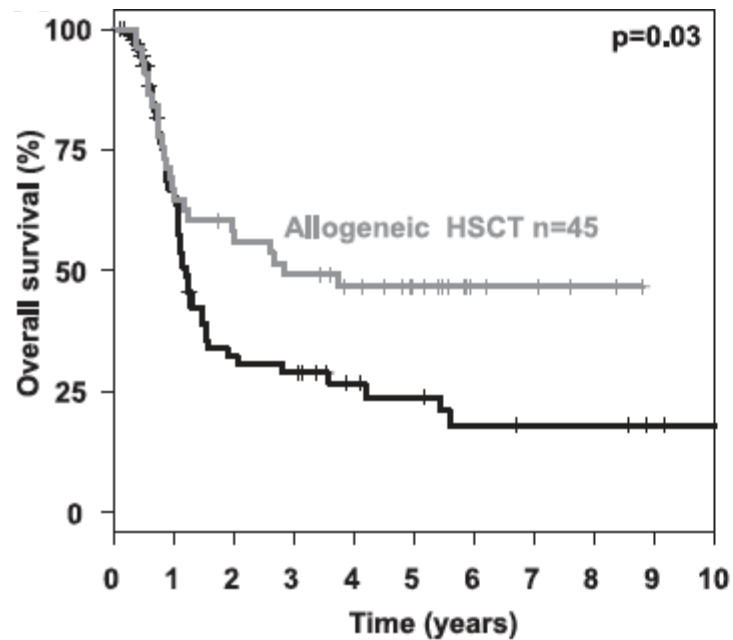
FLT3-ITD	31	15	13	11	7	4	3	2	1	0	0
none	95	61	44	37	33	23	14	5	4	2	0

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

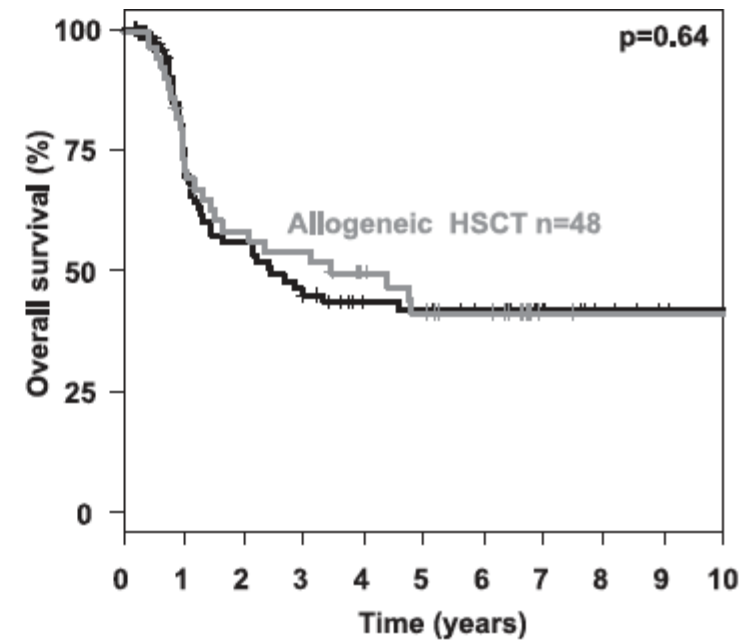


Аллельная нагрузка у больных ОМЛ с FLT3-ITD ОМЛ позволяет определить, нужна ли алло-ТГСК

FLT3-ITD ≥ 0.51



FLT3-ITD < 0.51



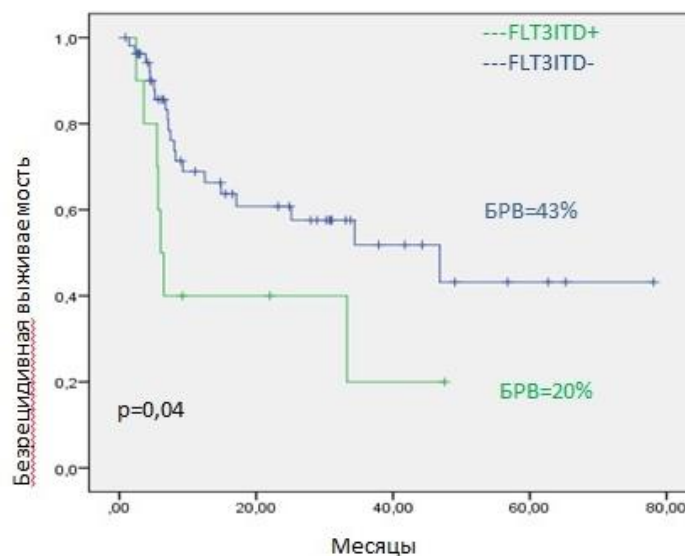
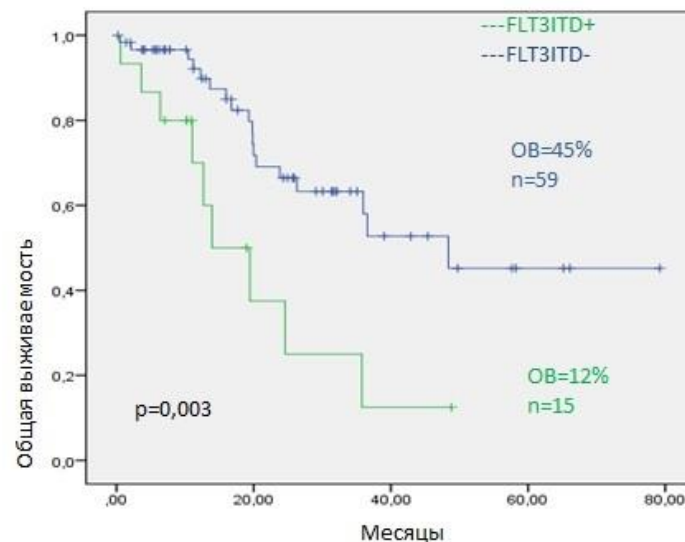
Ингибиторы FLT3-тирозинкиназы целесообразно использовать при любой аллельной нагрузке

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%

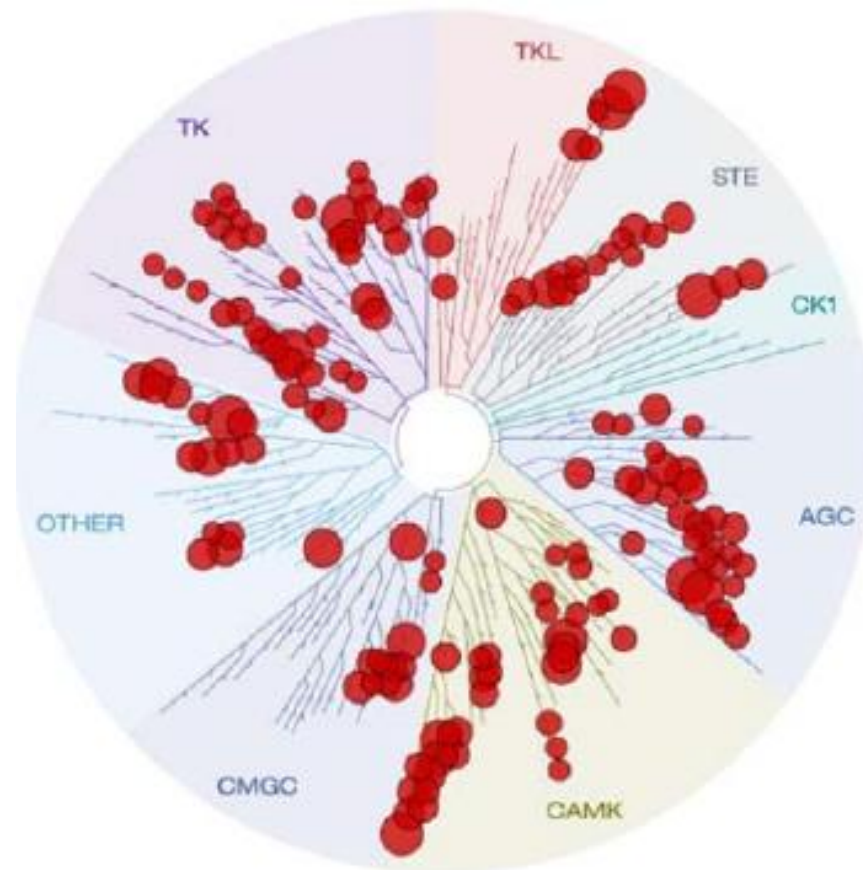
p=0,02



Мидостаурин

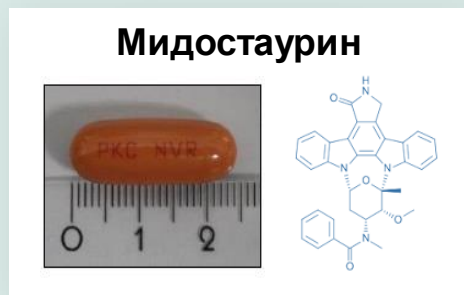
Зарегистрирован в РФ!

- 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

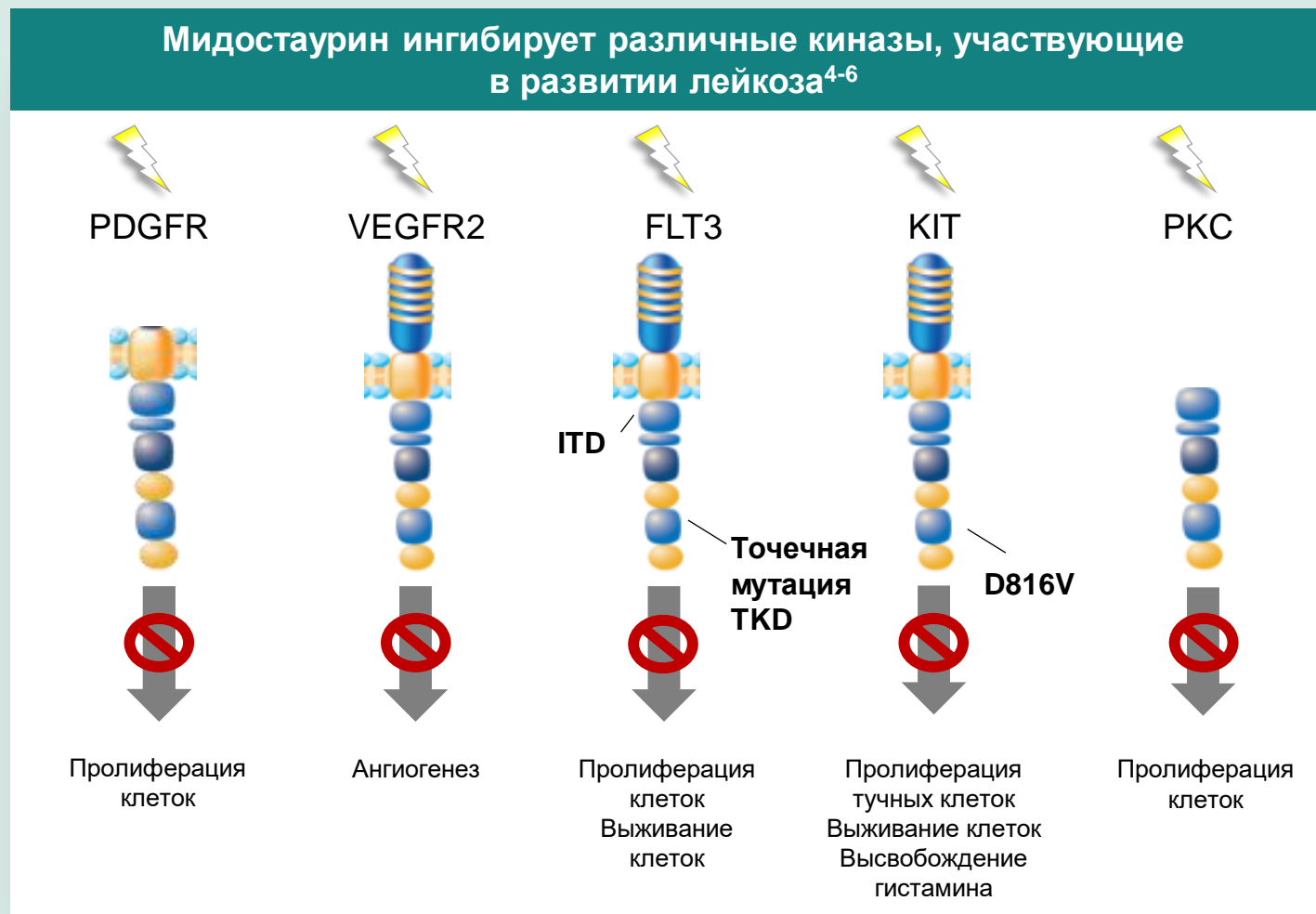


Мидостаурин (ранее PKC412): обзор

- 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}

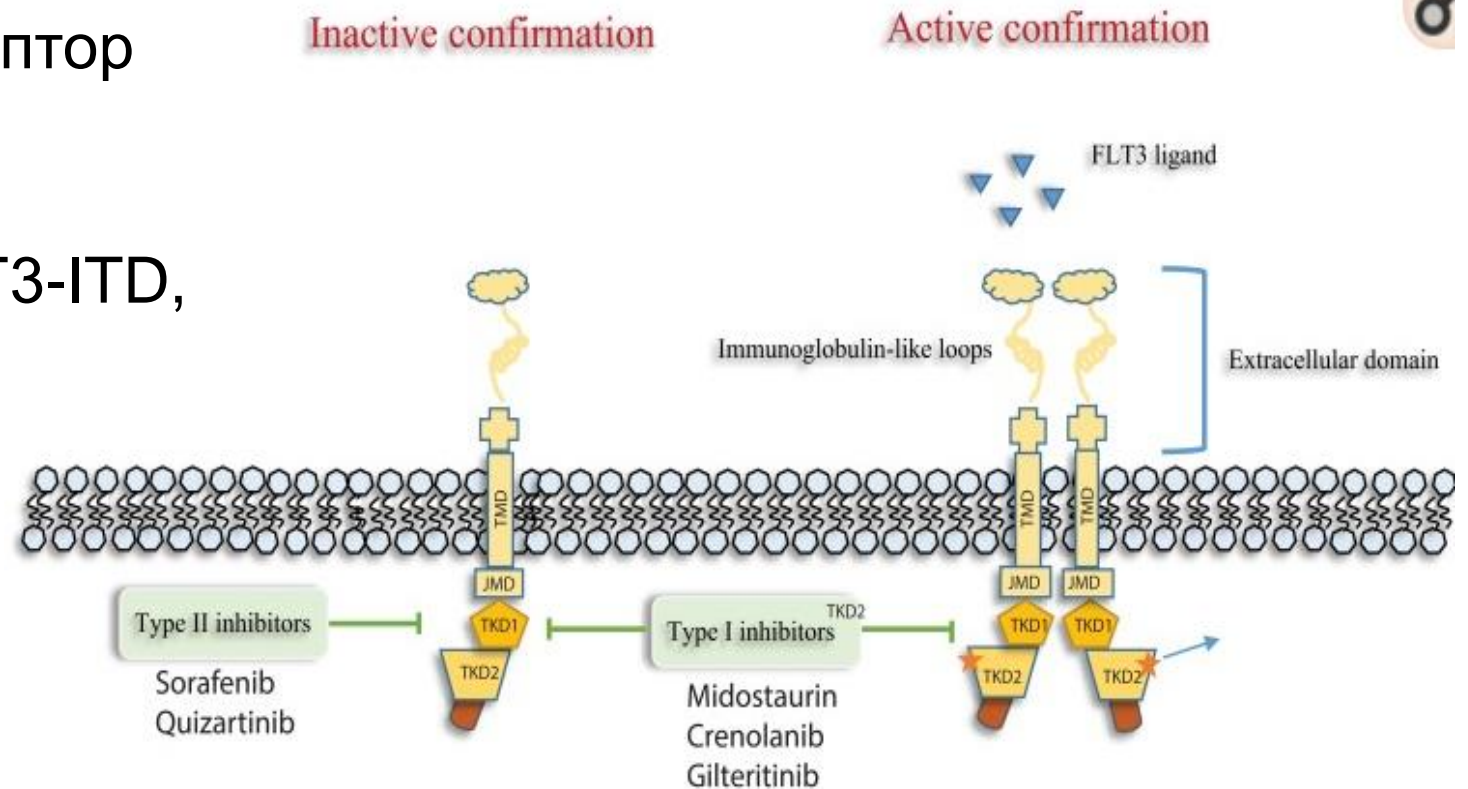


KIT, также CD117 и рецептор фактора роста стволовых клеток (SCGF); PDGR, фактор роста, происходящий из тромбоцитов ; PKC, протеинкиназа C.



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 ≤ 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 <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



- 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

FLT3 мутация (ITD или TKD)



- 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

Ранее леченный ОМЛ, ОМЛ как исход из МДС, ХММЛ



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

Неблагоприятный цитогенетический риск



- 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)*

Другие рекомендуемые режимы для промежуточного и плохого прогноза ОМЛ



- 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.

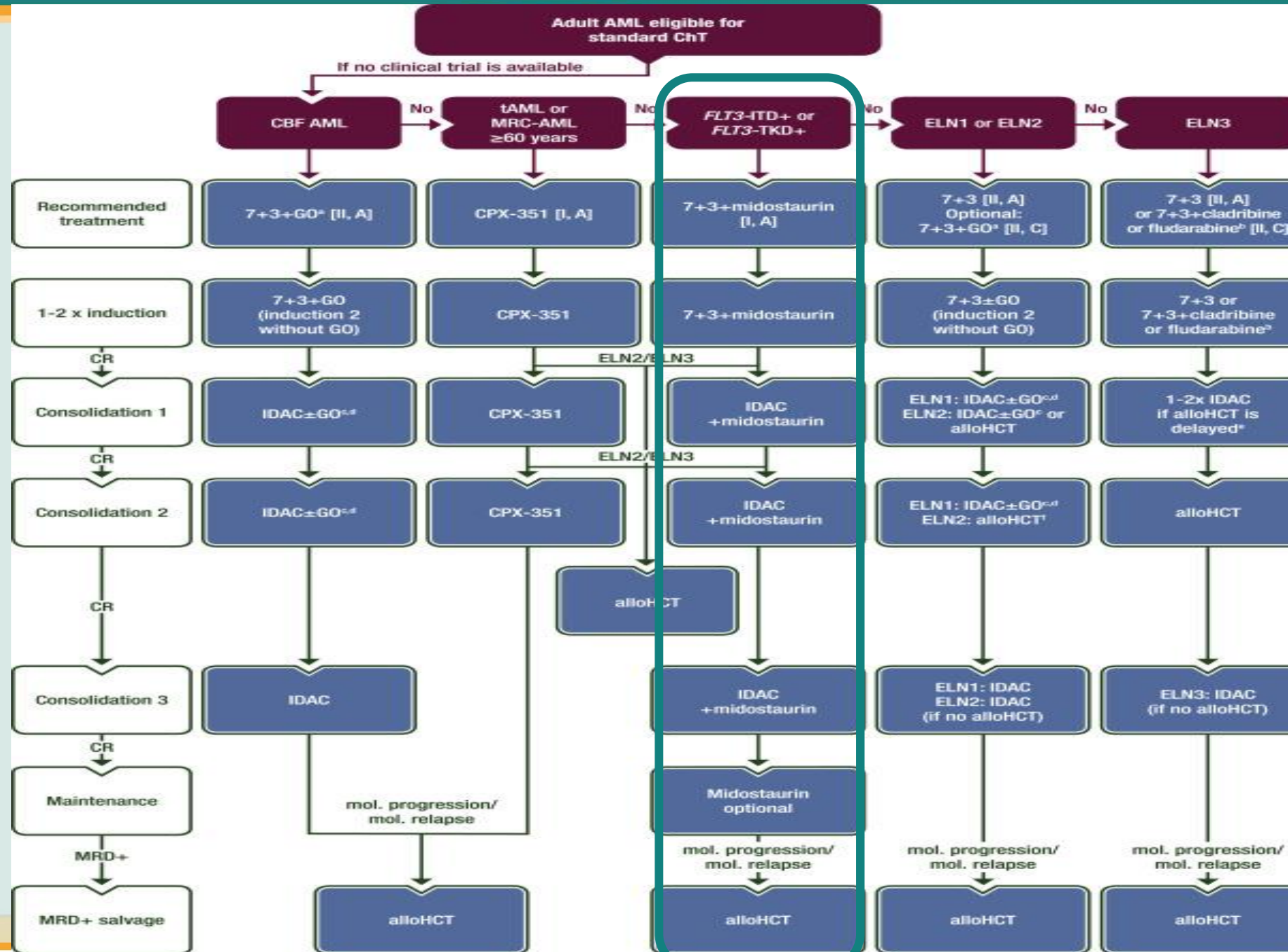
^a GO if blasts are CD33+.
^b Cladribine or fludarabine optional in patients ≤60 years; not approved for AML.

^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 мг 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

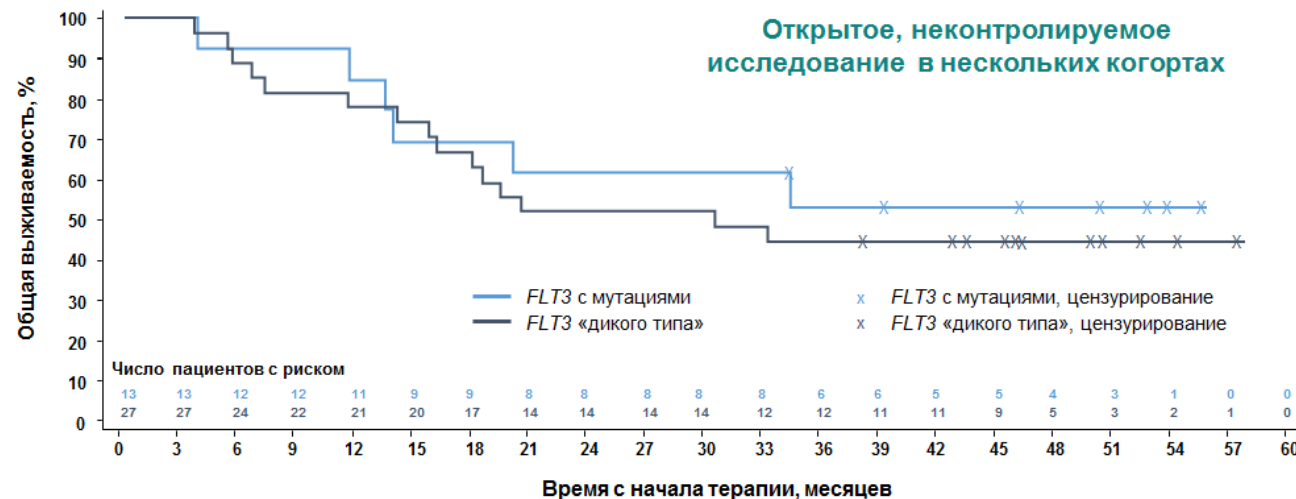
Последовательная терапия ^a

Цитарабин
+ даунорубицин^b

Мидостаурин

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

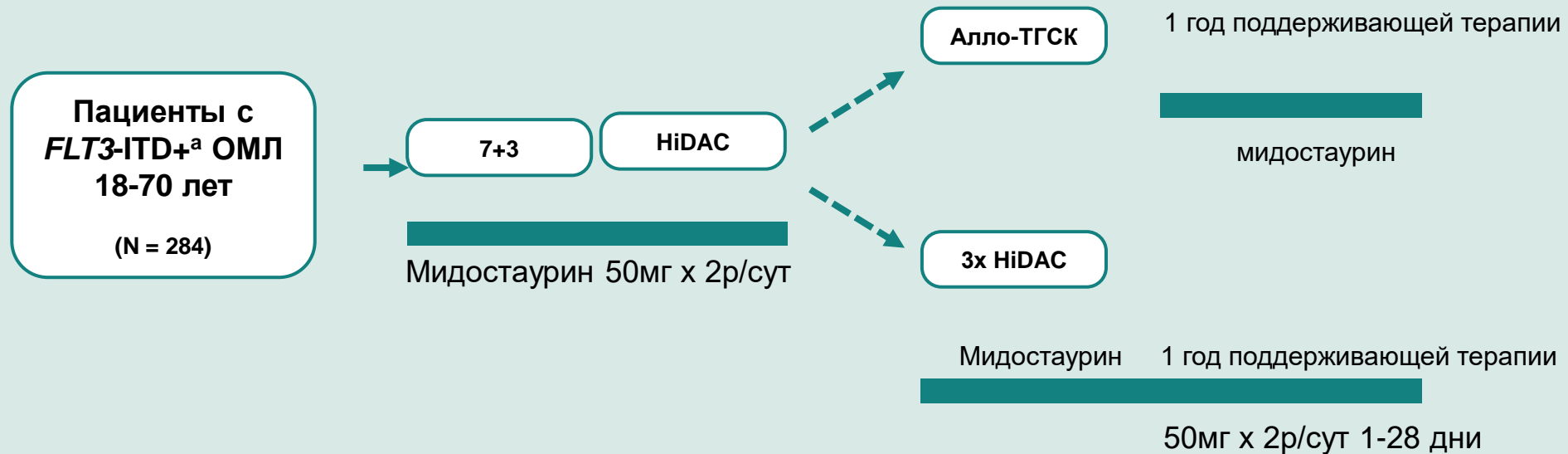
- Отмечалась тенденция к повышению частоты ПР среди пациентов с *FLT3*+ОМЛ (12 из 13 пациентов; 92%) по сравнению с пациентами с *FLT3*-ДТ (20 из 27 пациентов; 74%)
- ОВ была одинаковой для ОМЛ с мутациями *FLT3* и с *FLT3* «дикого типа»
 - 1 год: 85% и 78%; 2 года: 62% и 52%



^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.

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:

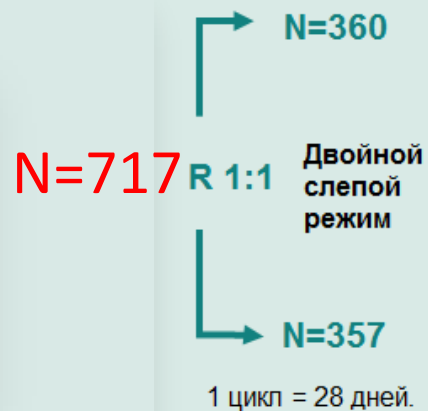
- В сочетании со стандартной индукционной химиотерапией
- В сочетании с консолидирующей химиотерапией цитарабином в высоких дозах
- В качестве поддерживающей монотерапии

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
ПР (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
ПР (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

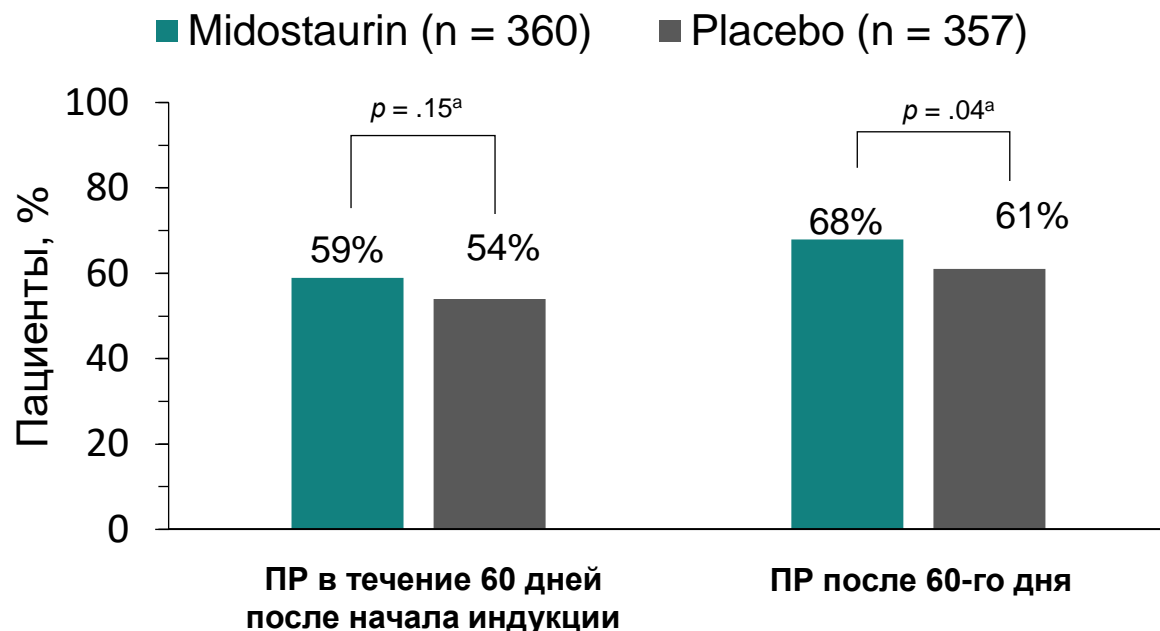
- ОВ с цензурированием на дату выполнения ТСК
- ОВ со стратификацией по мутациям гена *FLT3*
- БСВ с цензурированием на дату выполнения ТСК
- ВБС со стратификацией по мутациям *FLT3*
- ПР в течение 60 дней после начала терапии
- Безрецидивная выживаемость (без признаков заболевания)
- Число проведенных 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.

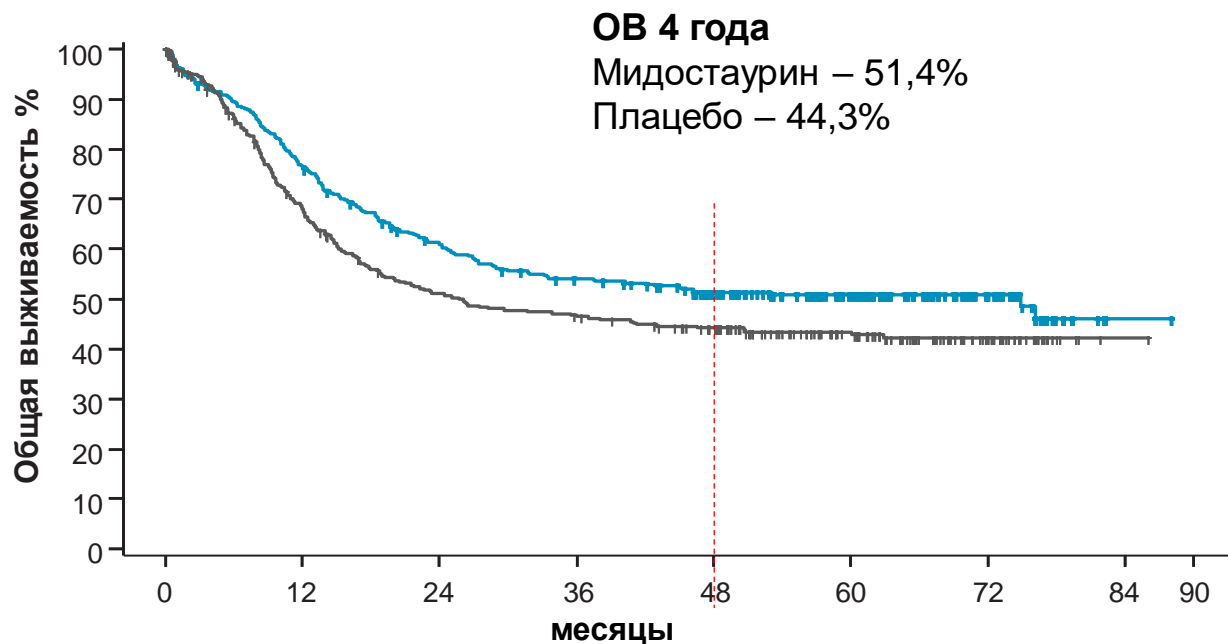
^c An expanded definition of CR included all CRs reported within 30 days of ending protocol therapy.

^d Kaplan-Meier estimates.

Общая выживаемость без цензурирования по дате ТГСК

Первичная конечная точка

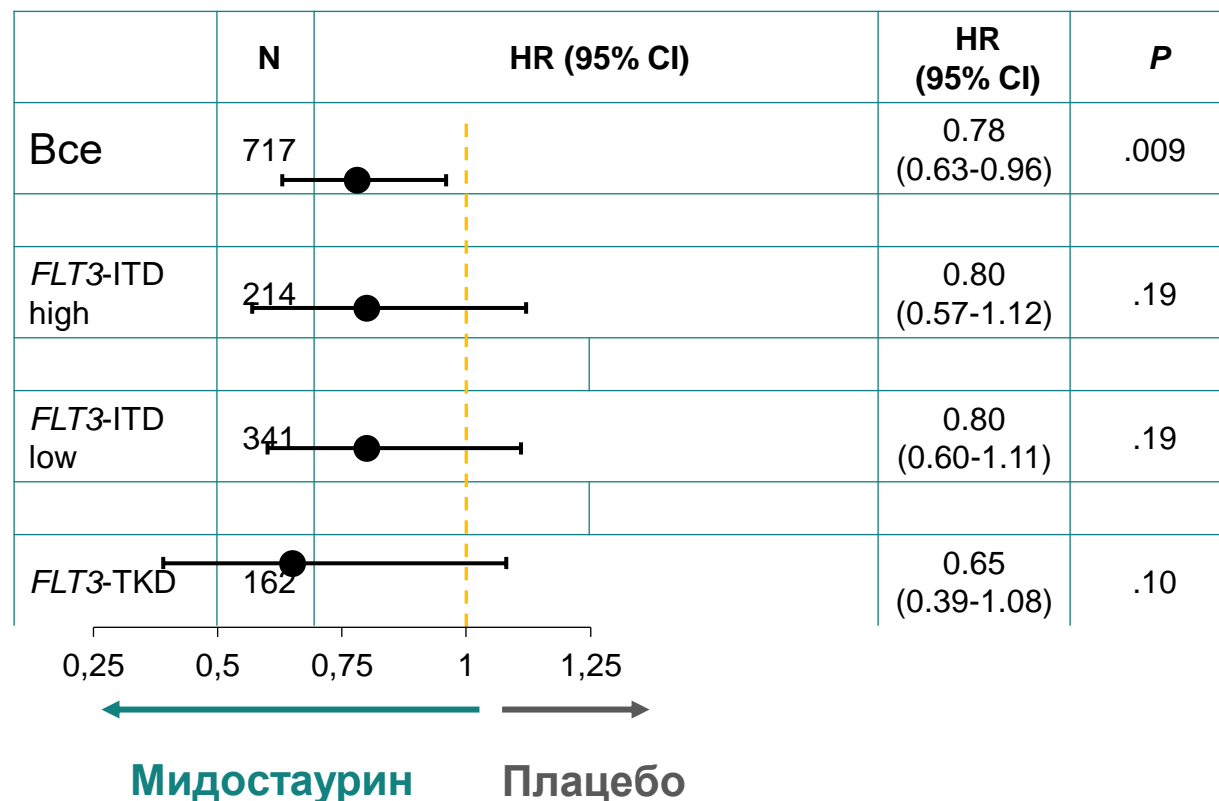
Уменьшение риска смерти на 22 % (отношение рисков = 0,78) в группе мидостаурина по сравнению со стандартной химиотерапией в сочетании с плацебо.



	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

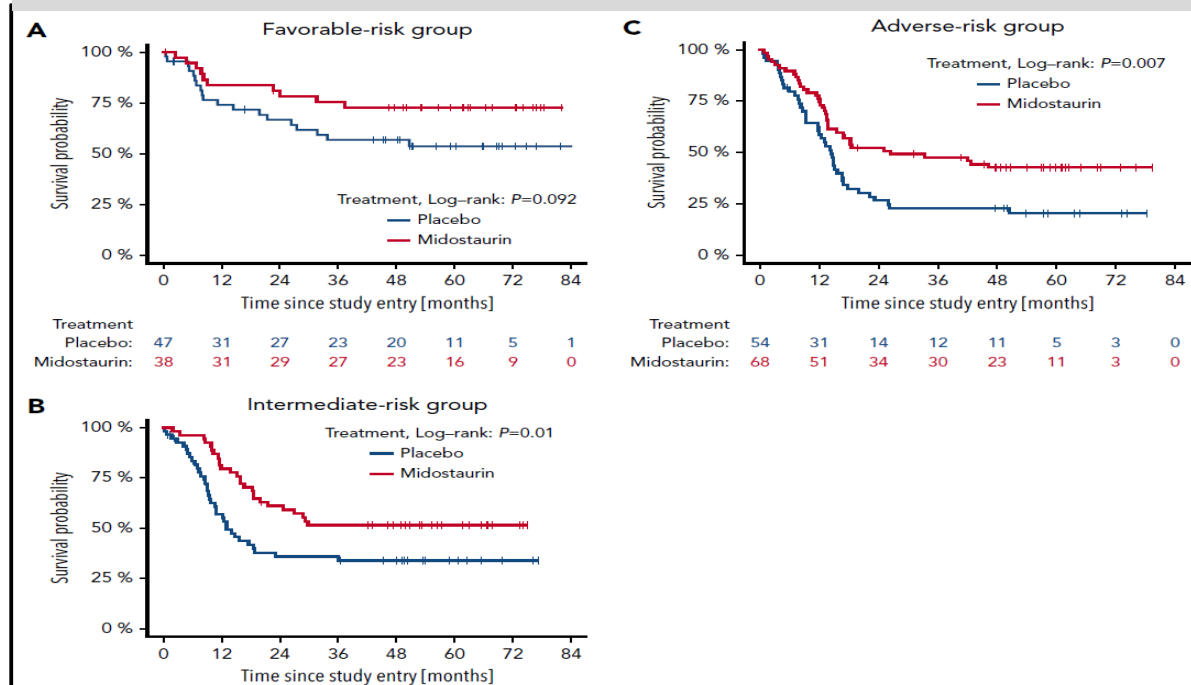


FLT3-ITD-low, FLT3-ITD/-WT allelic ratio < 0.7;
 FLT3-ITD-high, FLT3-ITD/-WT allelic ratio ≥ 0.7.

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:

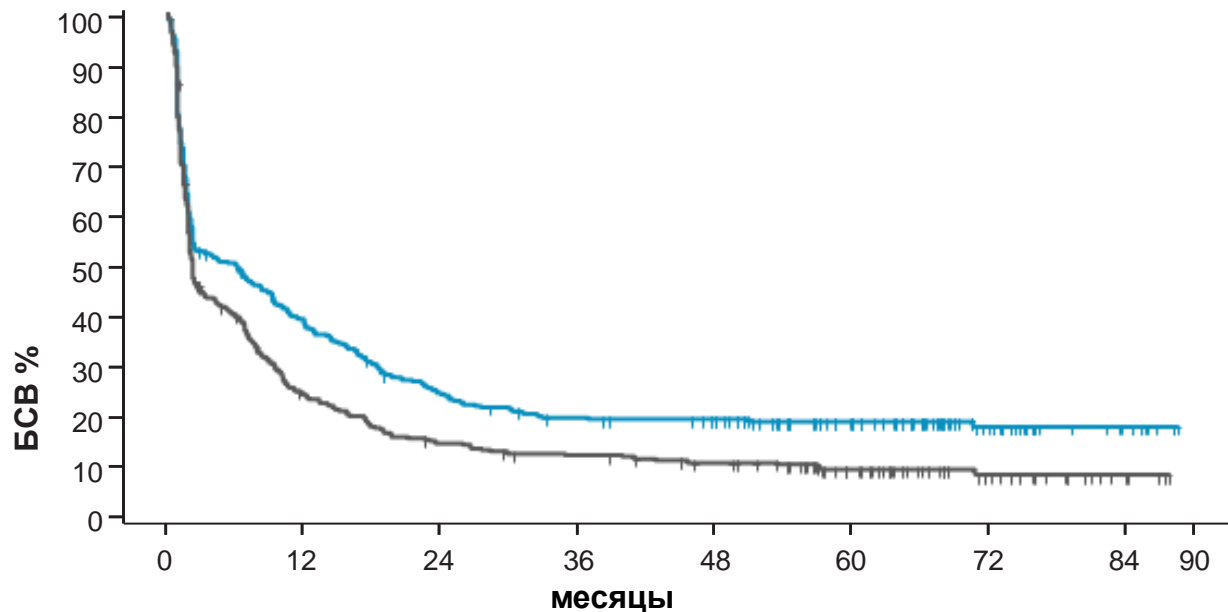
- NPM1 дик/ FLT3 high -25,5%

**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)

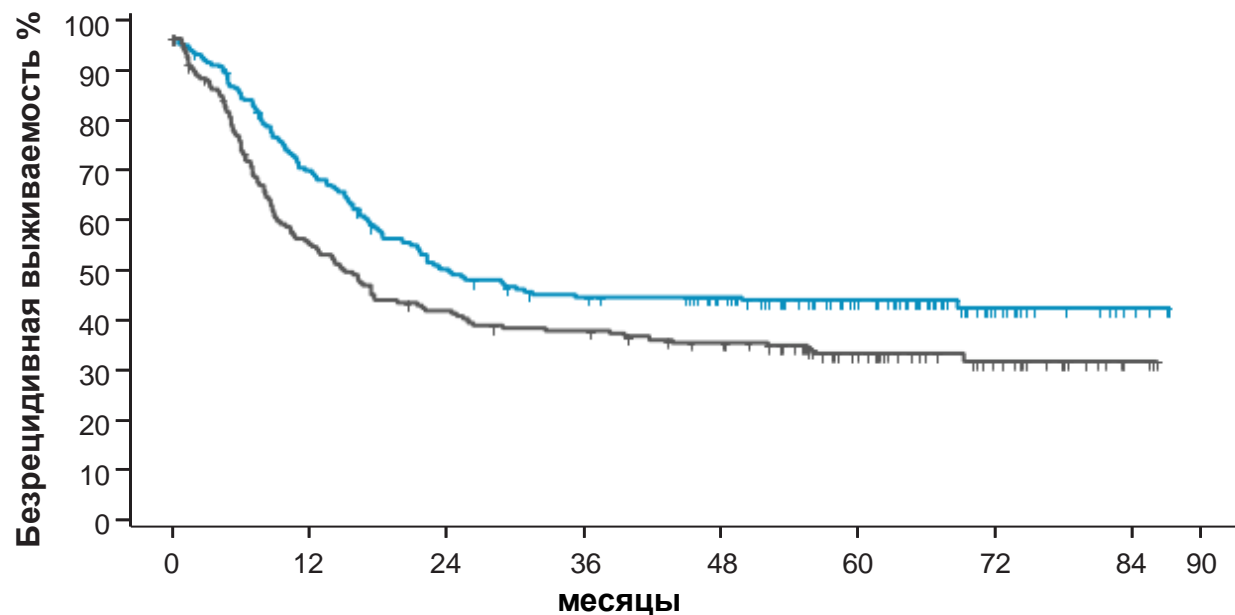


	Пациенты, n	Медиана (95% CI), месяцы	HR (95% CI)	P
Мидостаурин	360	8.2 (5.4-10.7)	0.78 (0.66-0.93)	0.002
Плацебо	357	3.0 (1.9-5.9)		

Безрецидивная выживаемость без цензурирования по ТКМ

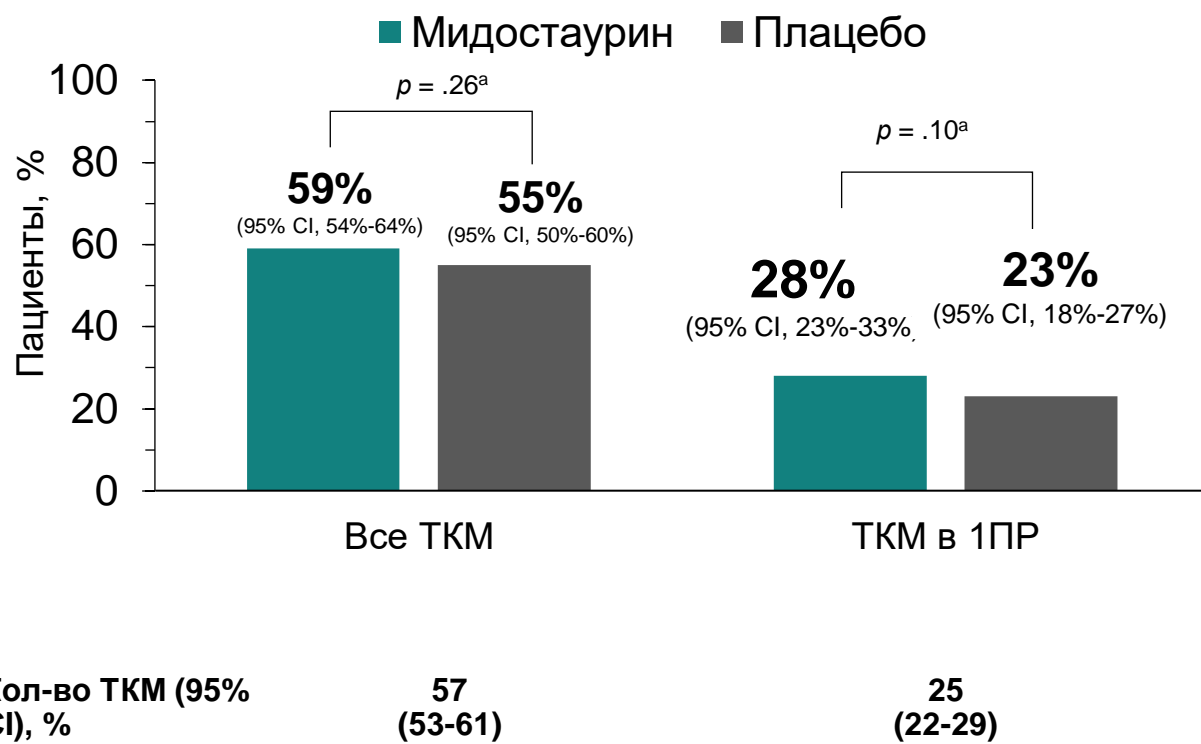
Вторичная конечная точка

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

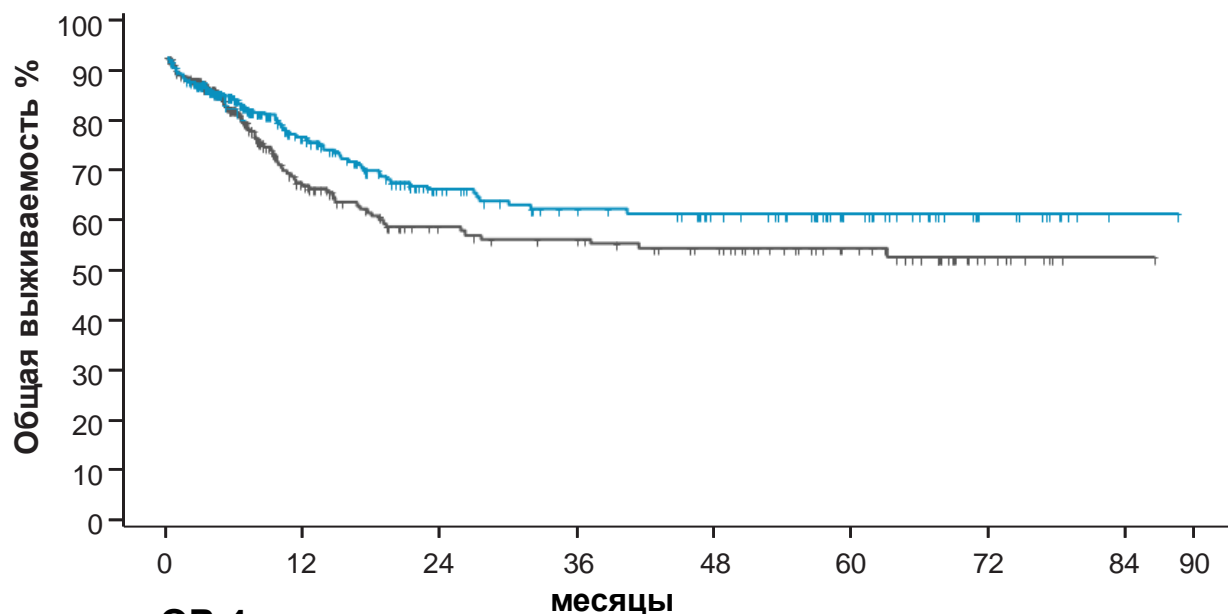


- Пациентам могла быть выполнена ТСК, когда она была необходима
- Пациенты прекращали получать исследуемый препарат во время или до ТГСК, но наблюдались для оценки выживаемости
- В группе мидостаурина было выполнено чуть больше ТГСК, но разница не была значимой ($p = 0,26$)

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%

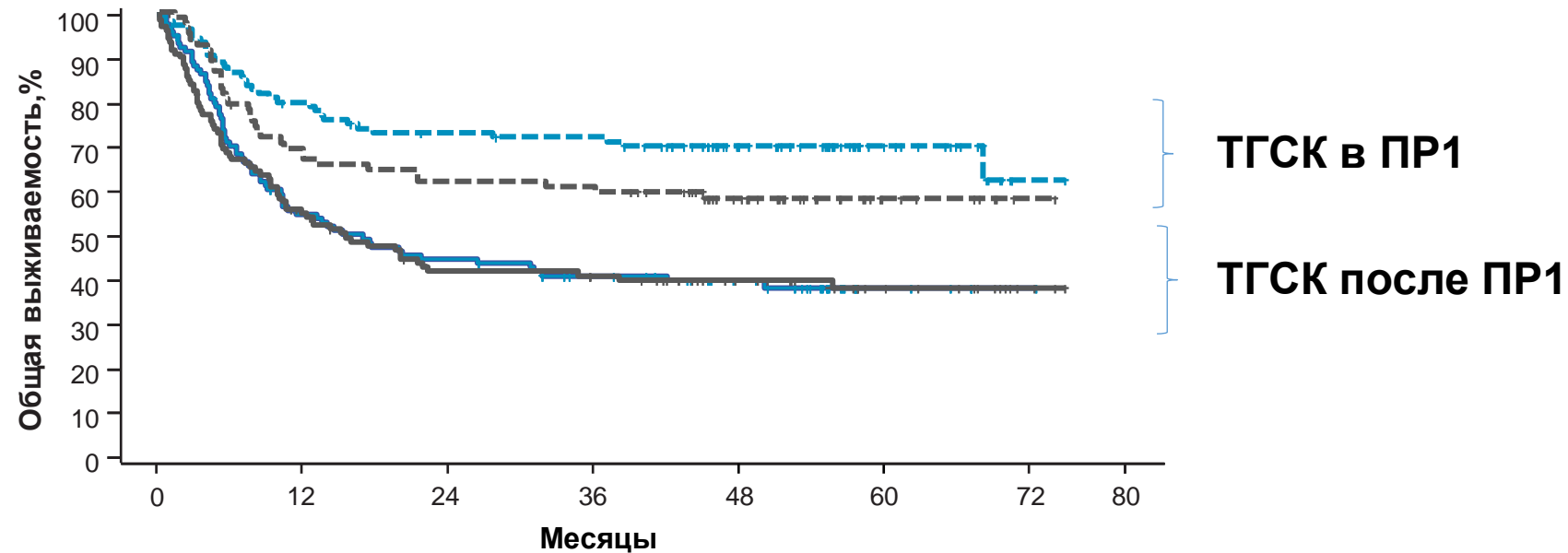
	Пациенты, n	Медиана (95% CI), месяцы	HR (95% CI)	P
Мидостаурин	360	NE (NE-NE)	0.76	.08
Плацебо	357	NE (27.4-NE)		

* 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

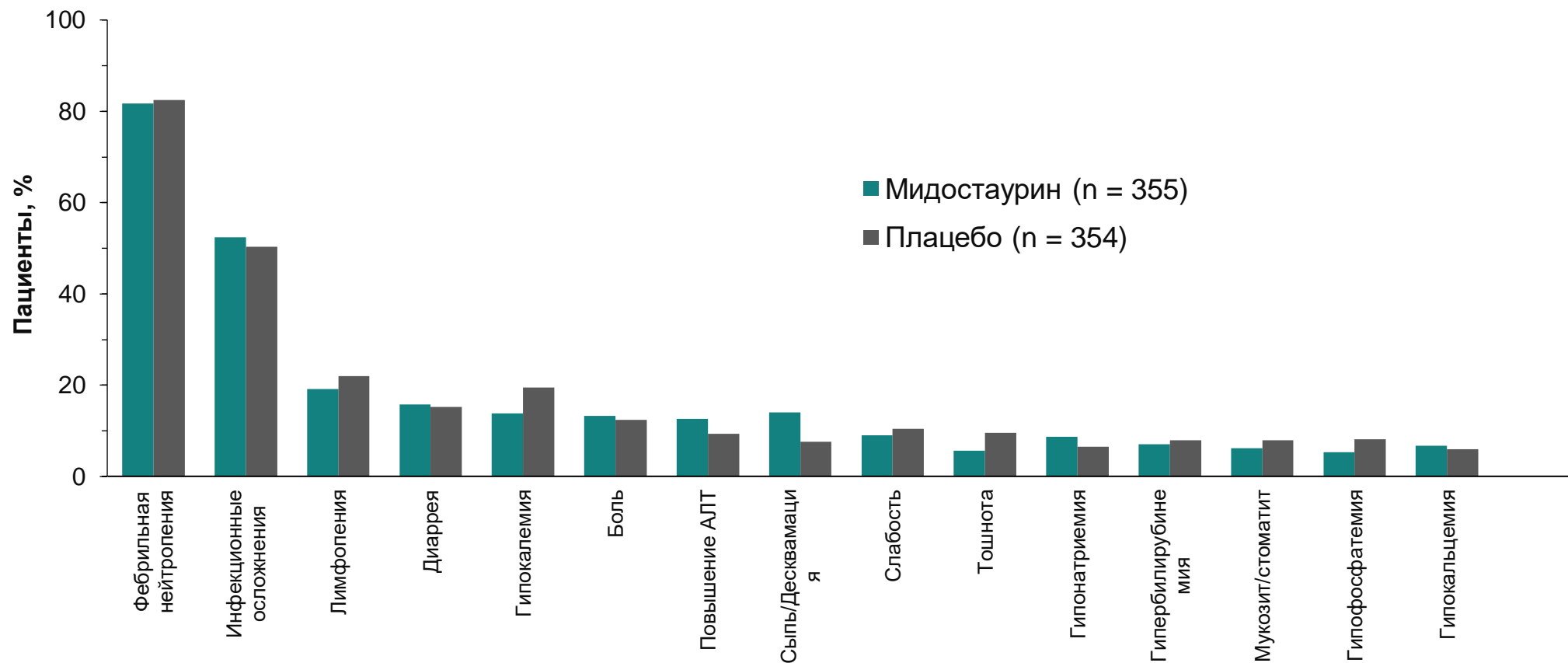


- У пациентов на ветке с мидостаурином ОВ была лучше, если ТКСК выполнили в первой полной ремиссии

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

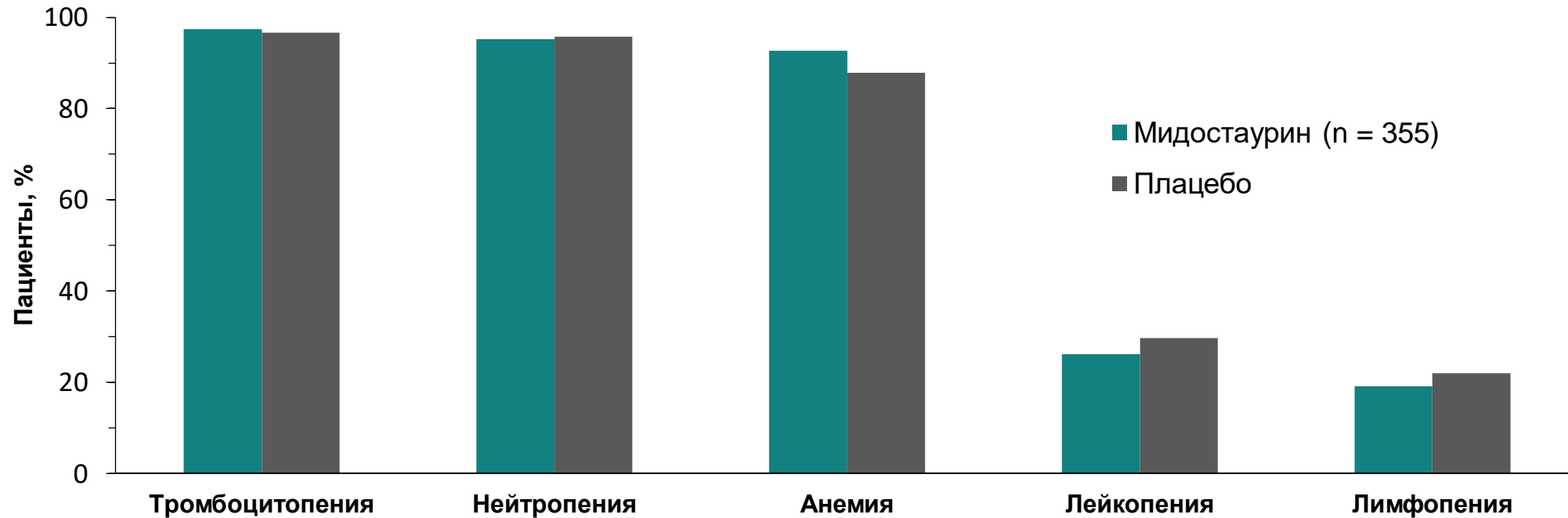
Безопасность

Негематологические НЯ ≥ 3 ст. тяжести



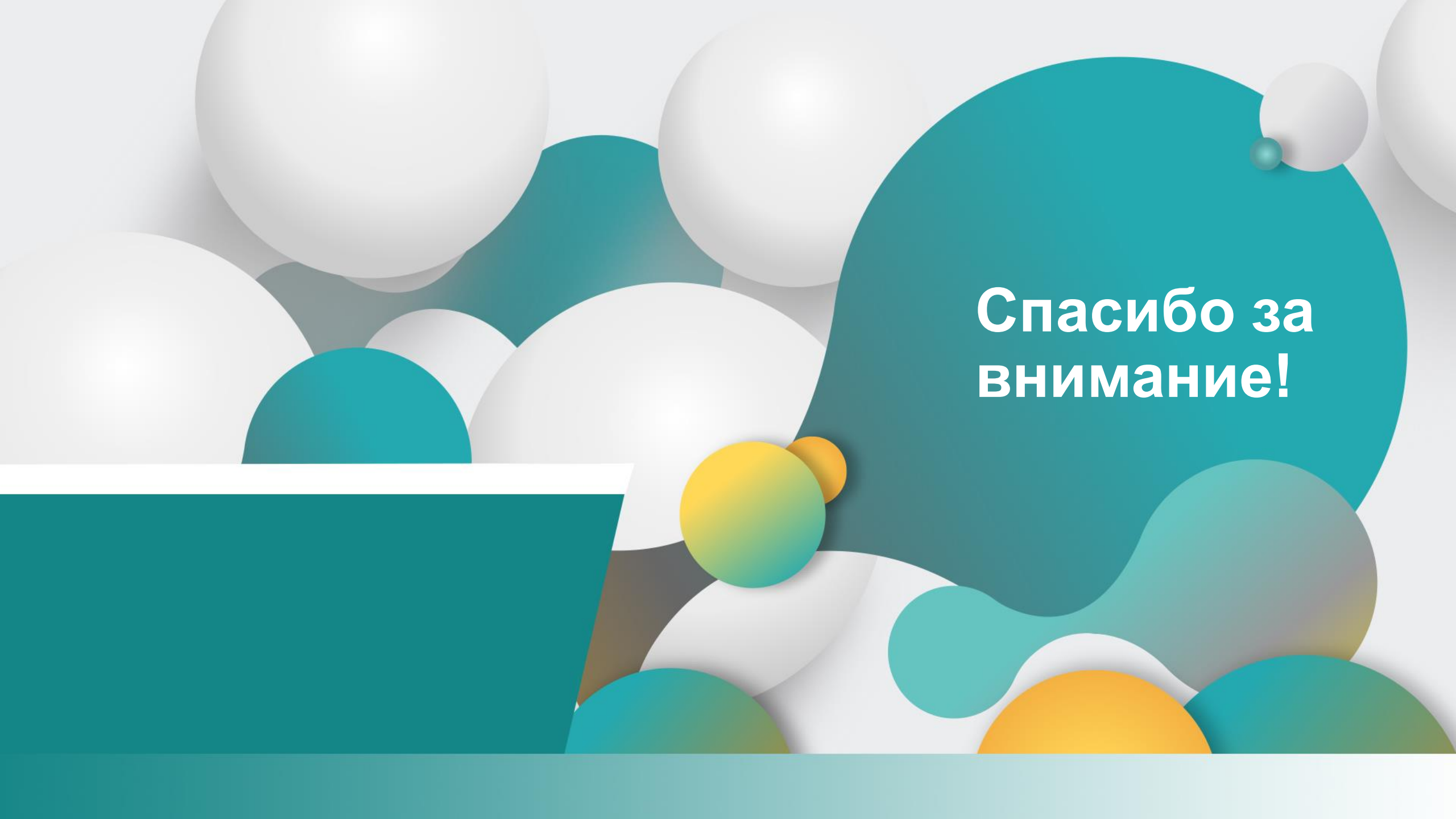
Безопасность

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!**