


Современные подходы к лечению острых лимфобластных лейкозов

Шуваев В.А.



ГКБ им. В.В.
Вересаева ДЗМ



ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»

Эпидемиология

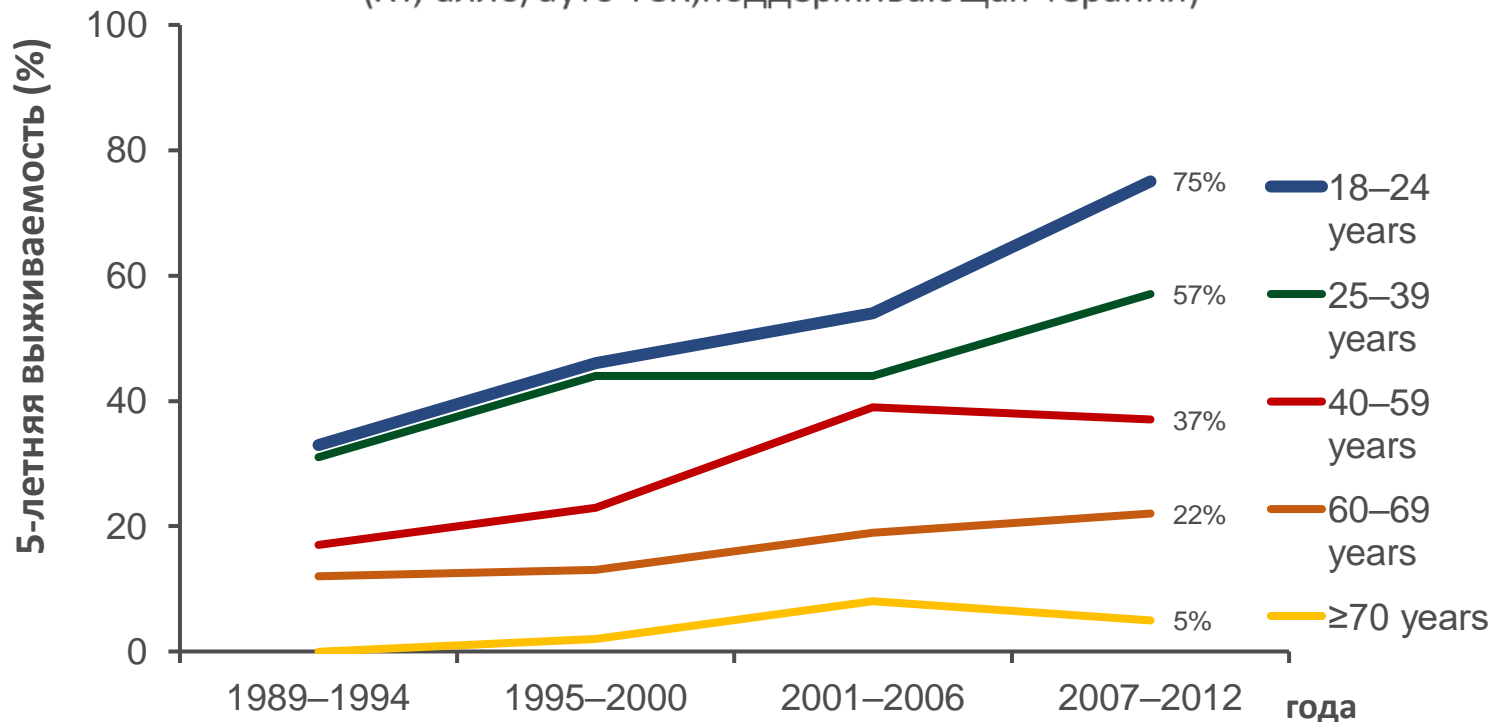
- ✓ ОЛЛ –составляет 0.3% от всех новых случаев онкологических заболеваний
- ✓ Частота встречаемости ОЛЛ -- 1.7 :100 тыс населения в год
- ✓ В Москве 10,4 млн взрослого населения, ~ 176 первичных ОЛЛ в год



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

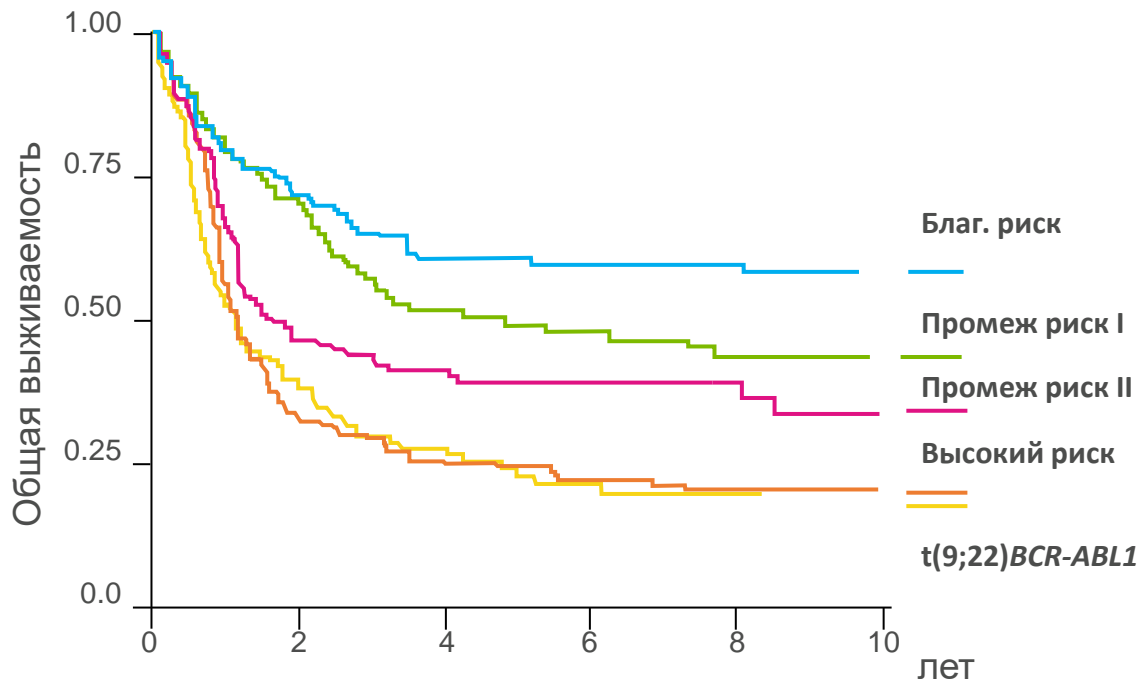
NCR (Netherlands Cancer Registry) данные: выживаемость по годам, по возрасту (n=1833)

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



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

Взрослые, леченные в протоколе UKALLXII



Риск

- Комплексный кариотип
- iAMP21
- t(9;22)/BCR-ABL1
- MLL транслокация
- Низкая гиподиплоидия

Высокий

- Прочие ОЛЛ
- IGH транслокация
- t(1;19)/TCF3-PBX1

Промежуточный

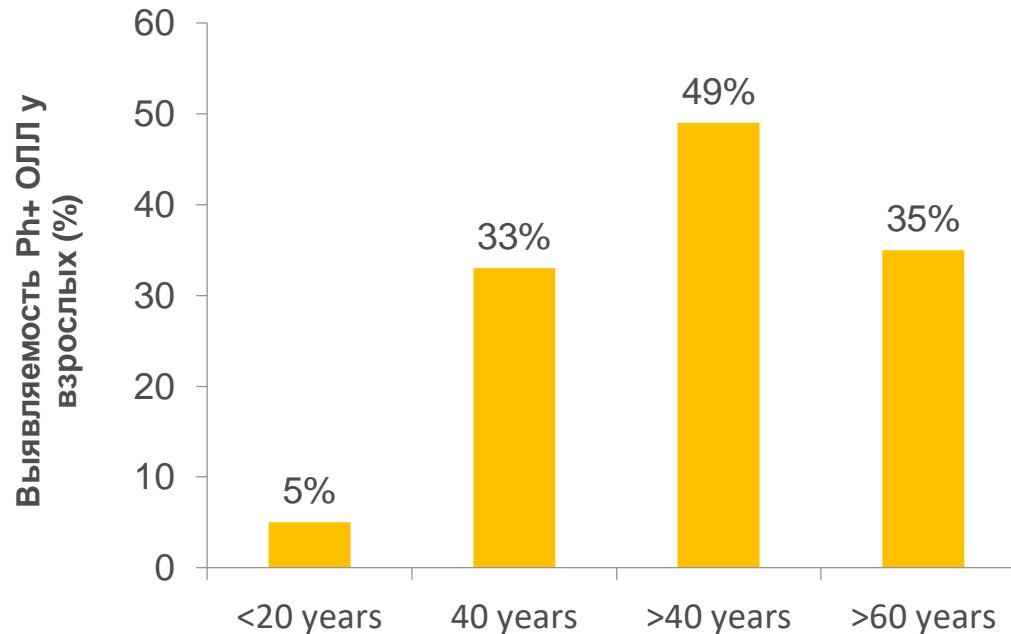
- Высокая гипердиплоидия
- t(12;21)/ETV6-RUNX1

Благоприятный

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

Заболеваемость Ph+ ОЛЛ по возрасту



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

Общие подходы к терапии у пациентов при терапии острого лимфобластного лейкоза CD19+, Ph^{-1,2}



1. Острые лимфобластные лейкозы, клинические рекомендации МЗ, Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, КР496/1, 2020, под. Ред. Савченко В. Г. ;
2. Клинические рекомендации Острый лимфобластный лейкоз МЗ, Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, КР529/1, 2020, под. Ред. Карачунского А.И.

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

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

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 последующим 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%

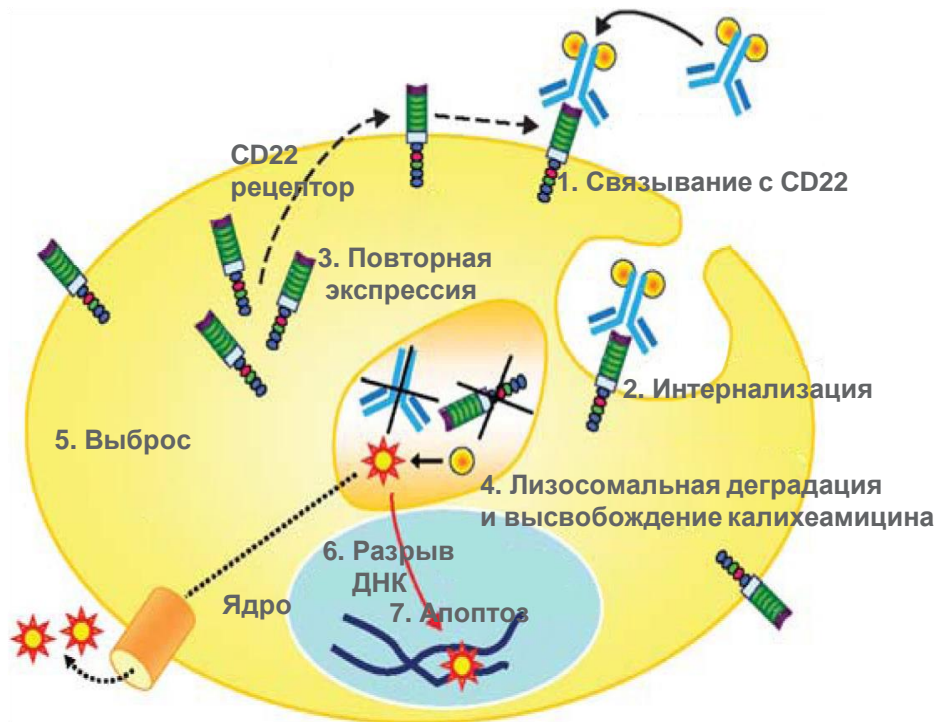
алло-ТГСК от родственного донора — 23%

от неродственного — 16%

Какие новые препараты есть для ОЛЛ

Какие новые препараты есть для ОЛЛ
Инозутумаба озогамицин
Блинатумомаб

Инотузумаб озогамицин при ОЛЛ: механизм действия



- ✓ CD22 экспрессия выявляется у большинства пациентов (>90%) с ОЛЛ
- ✓ Инотузумаб озогамицин связывается с CD22 рецептором на поверхности клетки
- ✓ После связывания комплекс антиген-антитело быстро интернализируется
- ✓ Калихеамицин высвобождается внутри клетки
- ✓ Калихеамицин проявляет более высокую противоопухолевую активность, чем другие ХТ препараты
- ✓ Калихеамицин связывается с ДНК, вызывая двухцепочечные разрывы
- ✓ Разрывы ДНК приводит к запуску процессов апоптоза опухолевой клетки

Антигенные факторы выбора CD22...

CD22 экспрессия выявляется у большинства пациентов (>90%) с ОЛЛ

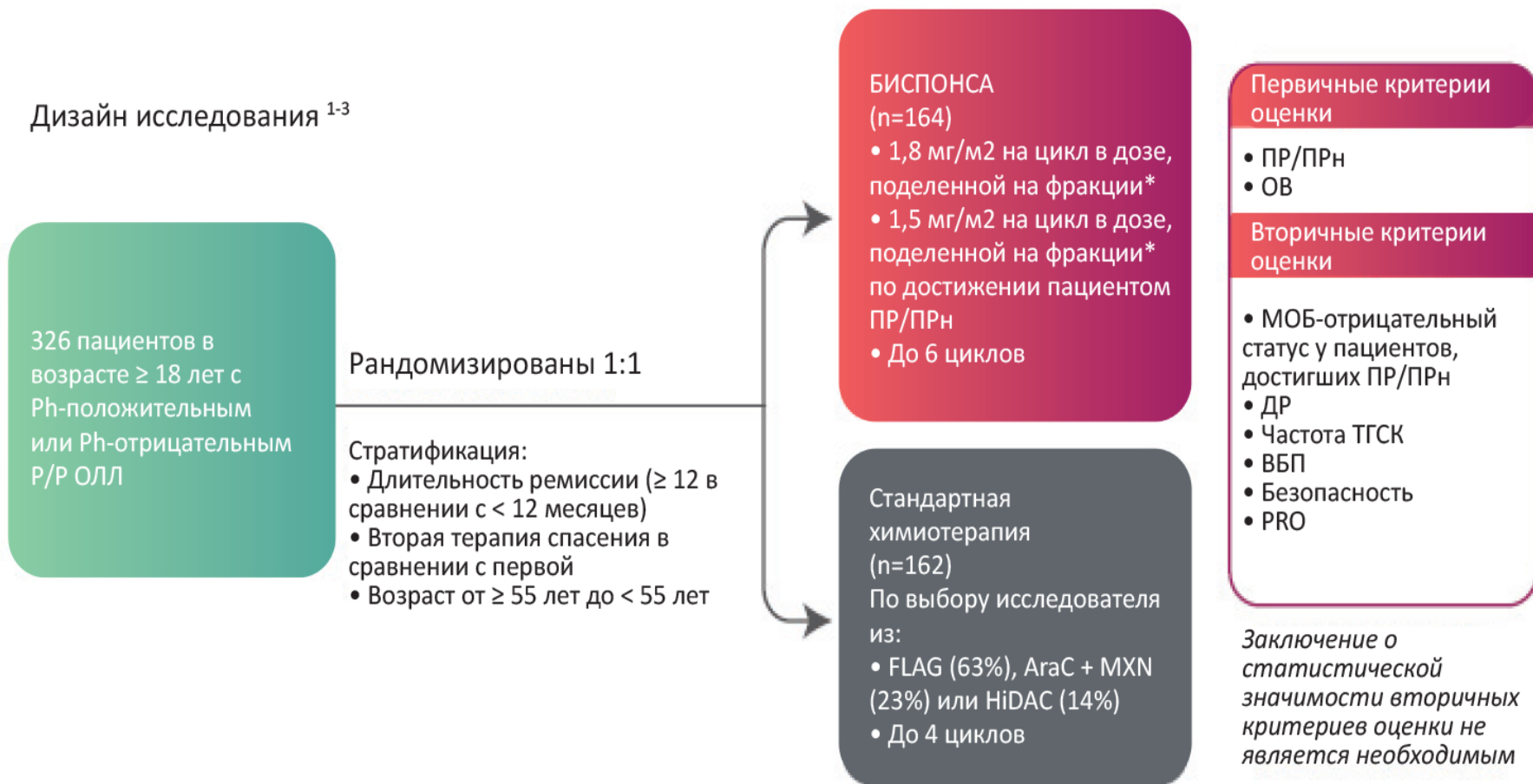
Экспрессируется на В клетках в процессе созревания; зрелые клетки утрачивают данный рецептор в процессе дифференцировки до плазматических клеток

Не экспрессируется прочими гематологическими клетками или тканями организма

Интернализация комплекса антиген-антитело препятствует попаданию калихеамицина во внеклеточное пространство

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

Дизайн исследования ¹⁻³



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.)

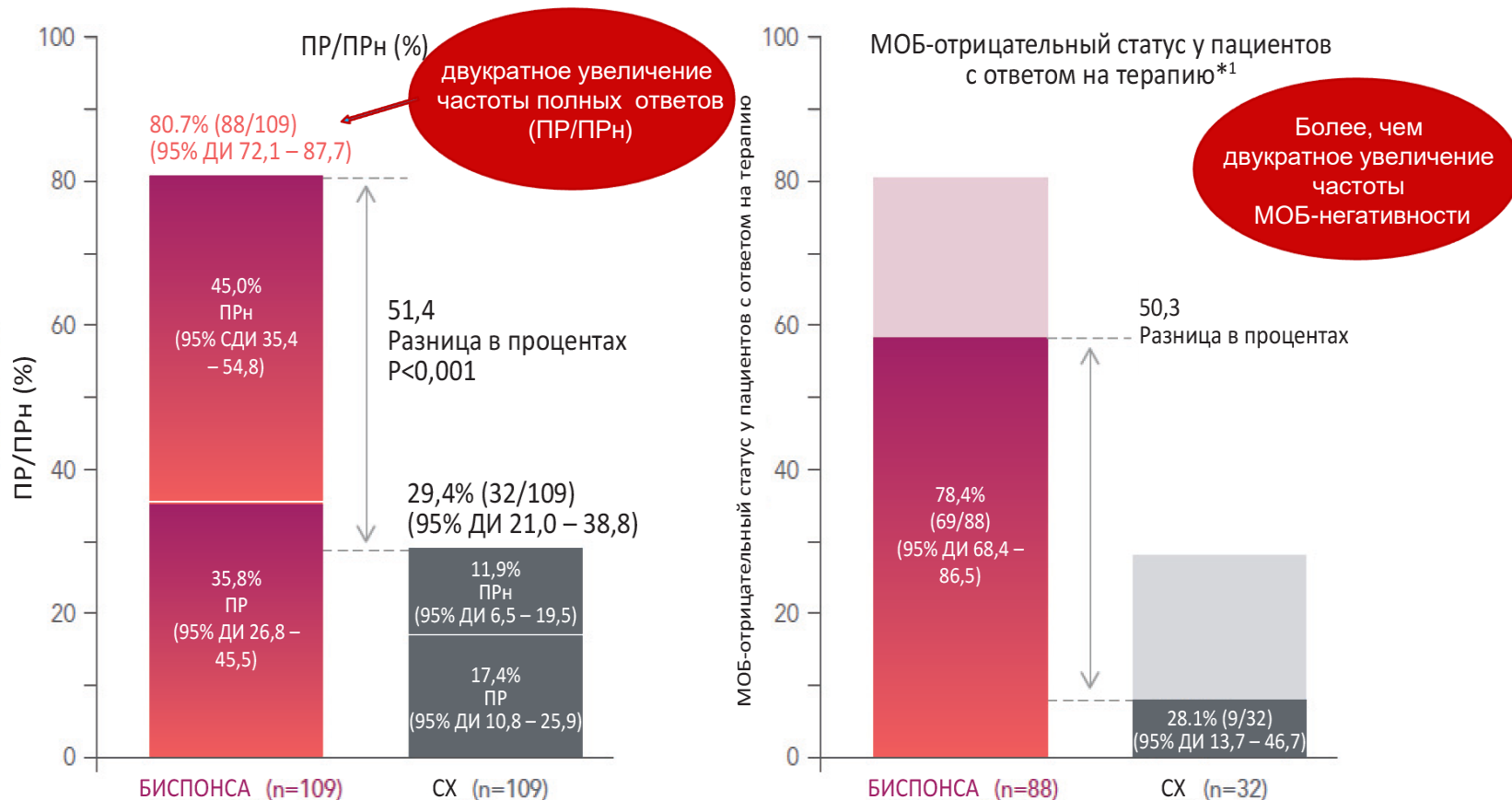
INO-VATE: основные характеристики популяции

Характеристика	БИСПОНСА (n=109)	CX (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

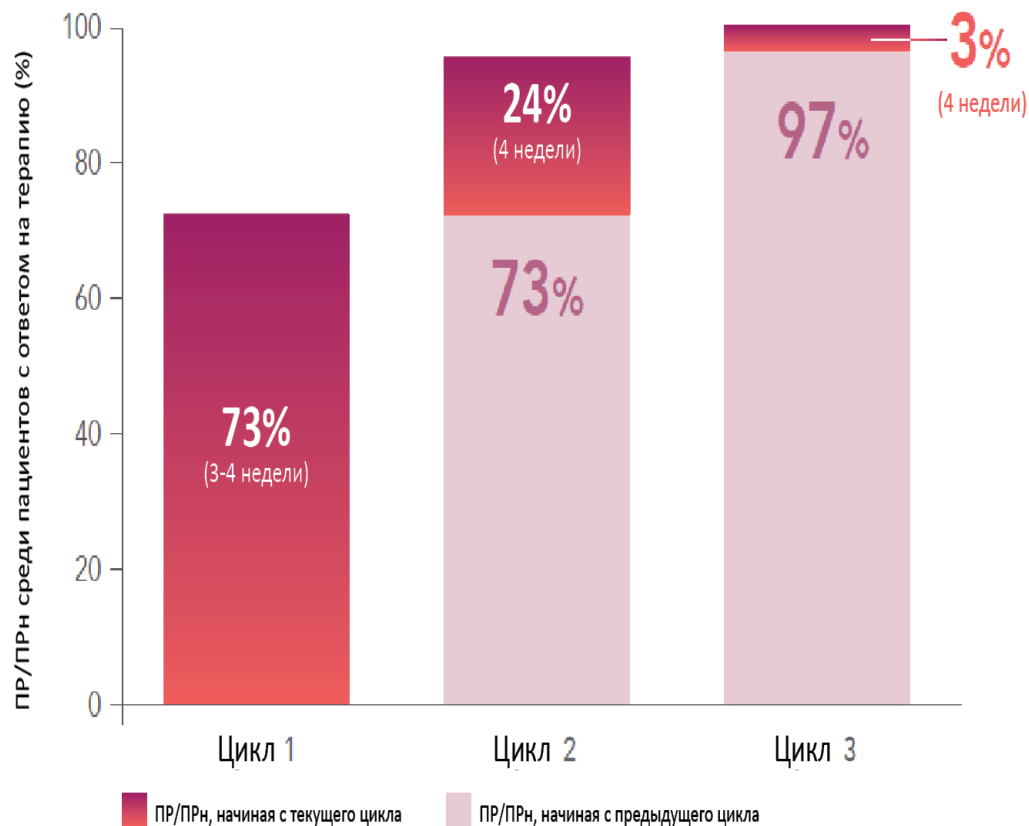
INO-VATE: достижение ПР и МОБ-негативного статуса в группе больных Биспонса (Инотузумаб озогамицин) и стандартной химиотерапии



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% ядродержащих клеток костного мозга, по данным измерения, проводимого методом проточной цитометрии.

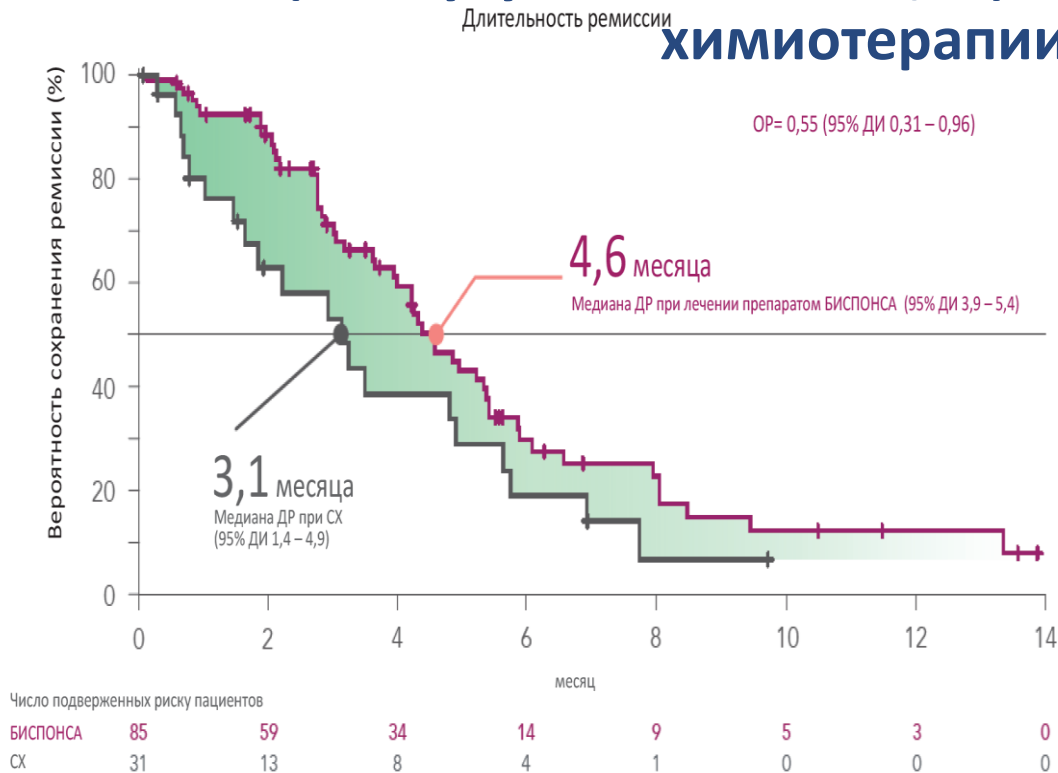
INO-VATE: У пациентов, которые достигли ПР/ПРн на терапии препаратом БИСПОНСА (Инотузумаб озогамицин), большинство ответов (72,7%) регистрировались в течение 1-го цикла, и все ответы регистрировались в течение 3 циклов^{1,2}

Время ПР/ПРн среди пациентов с ответом на терапию



- Для пациентов, которым предстоит ТГСК, рекомендованная продолжительность терапии составляет 2 цикла²
- Для пациентов, которые не достигают ПР/ПРн и МОБ-отрицательного статуса после 2 циклов, может быть рассмотрена возможность проведения третьего цикла
- Все пациенты, которые не достигли ПР/ПРн в течение 3 циклов, должны были прекратить лечение

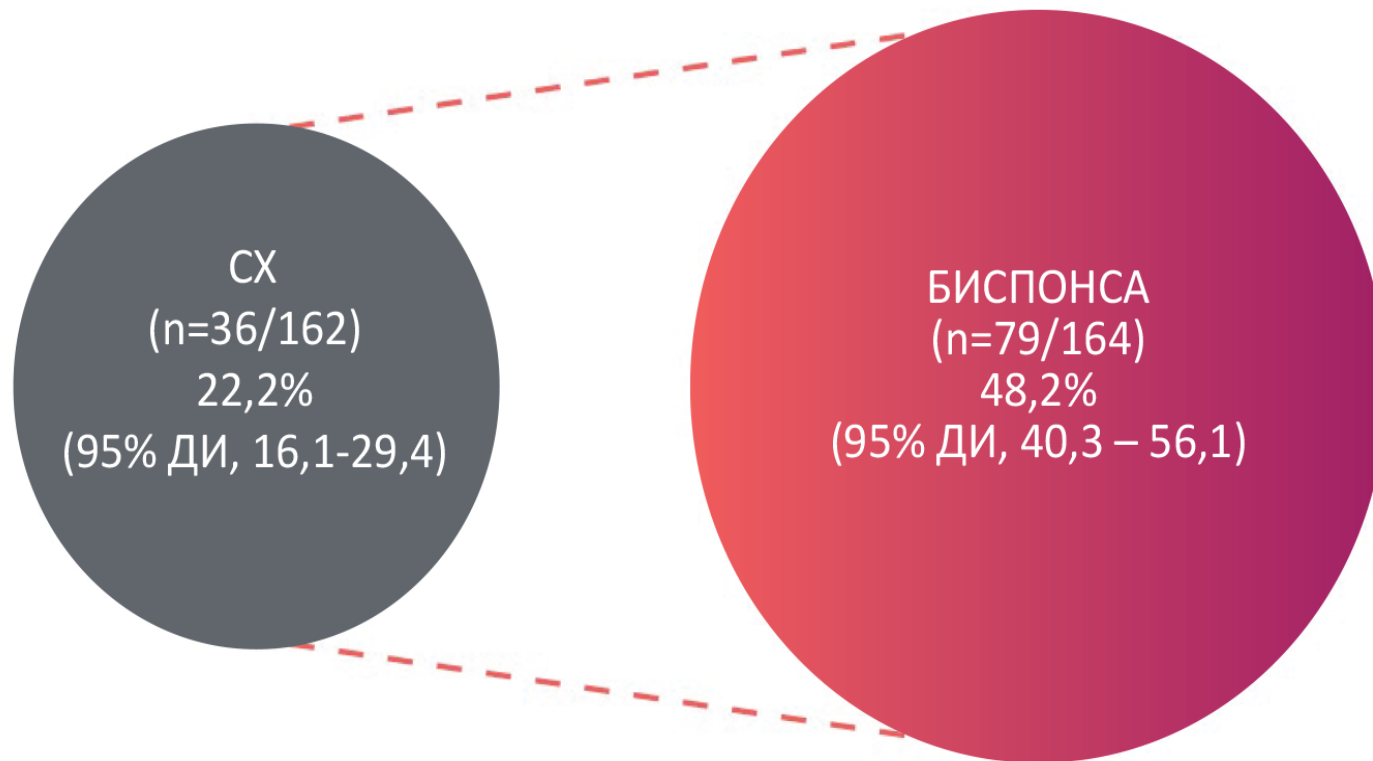
INO-VATE: Длительность ремиссии на терапии препаратом БИСПОНСА (Инотузумаб озогамицин) выше, чем на стандартной химиотерапии



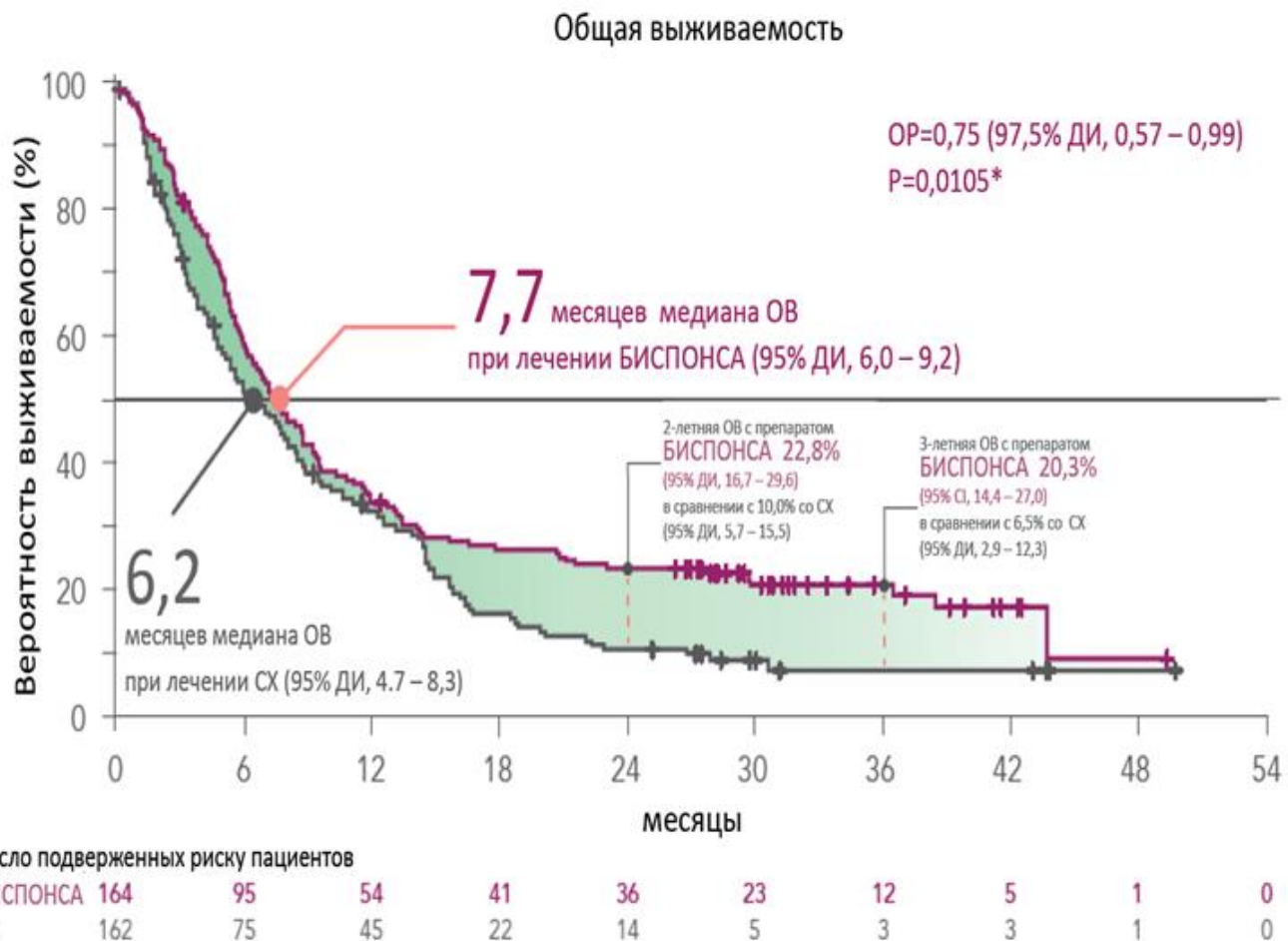
На терапии препаратом БИСПОНСА (Инотузумаб озогамицин) медиана длительности ремиссии составила 4,6 месяца в сравнении с 3,1 месяцами в группе СХ

INO-VATE: Частота Алло-ТСК

Почти половина (48,2%) пациентов, в группе терапии препаратом БИСПОНСА (Инотузумаб озогамицин), смогли получить последующую ТГСК, по сравнению с 22,2% в группе стандартной химиотерапии¹



БИСПОНСА (Инотузумаб озогамидин) позволяет добиться улучшения результатов 2-летней и 3-летней общей выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией¹



Кривые ОБ групп терапии препаратом БИСПОНСА и СХ расходятся в точке ~ 14 месяцев¹

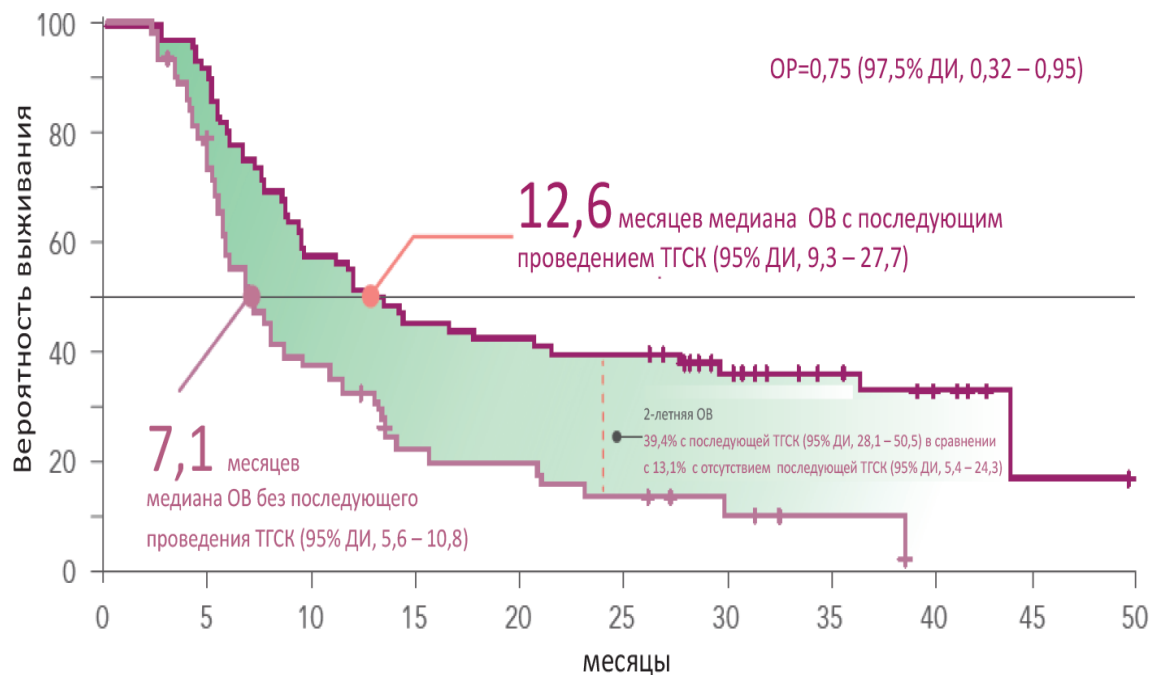
Отмечается 25% относительное снижение риска смертельного исхода¹

Более высокая ранняя летальность после ТГСК: Наблюдались более высокие показатели ранней летальности после ТГСК (на 100-й день) в группе препарата БИСПОНСА (Инотузумаб озогамидин); тем не менее, были получены доказательства длительной выживаемости на терапии препаратом БИСПОНСА. Следует внимательно отслеживать возможные проявления токсичности после ТГСК, включая признаки и симптомы инфекции и ВОБ²

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

В группе пациентов, достигших ПР/ПРн на терапии препаратом БИСПОНСА (Инотузумаб озогамицин), с последующей ТГСК, было продемонстрировано значительное улучшение результатов ОВ по сравнению с группой пациентов, не получивших последующую ТГСК¹

Общая выживаемость в группе пациентов на терапии препаратом БИСПОНСА, достигших ПР/ПРн, в зависимости от проведения последующей ТГСК



Число подверженных риску пациентов

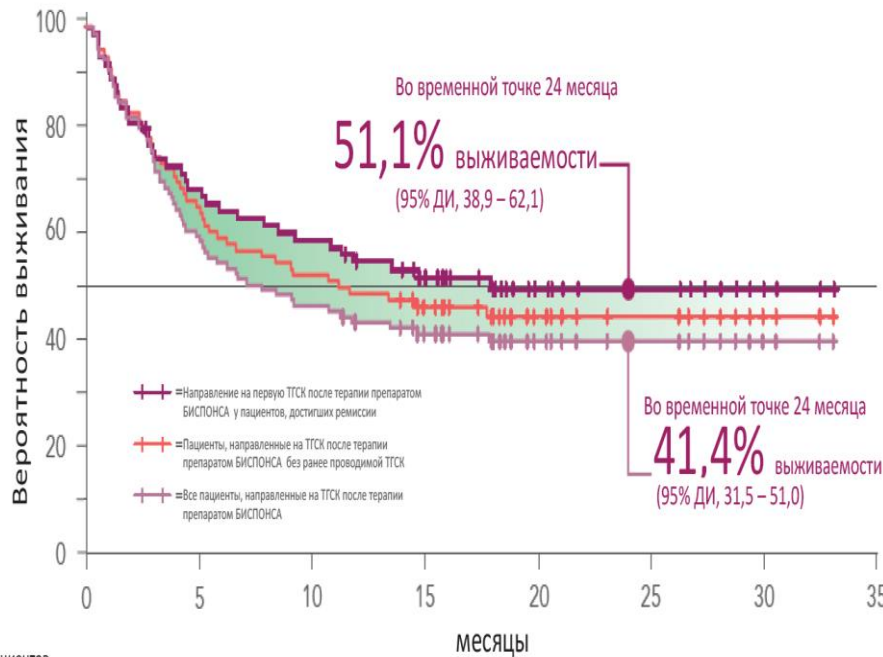
Последующая ТГСК	71	63	41	32	30	28	18	11	7	1	0
Без последующей ТГСК	50	36	18	10	9	6	3	1	0	0	0

Примечание: наблюдается повышенный риск развития ВОБ в группе пациентов, получивших терапию препаратом БИСПОНСА (Инотузумаб озогамицин) и последующую ТГСК^{1,2}

Более высокая ранняя летальность после ТГСК: Наблюдались более высокие показатели ранней летальности после ТГСК (на 100-й день) в группе препарата БИСПОНСА; тем не менее, были получены доказательства длительной выживаемости на терапии препаратом БИСПОНСА (Инотузумаб озогамицин). Следует внимательно отслеживать возможные проявления токсичности после ТГСК, включая признаки и симптомы инфекции и ВОБ²

Выживаемость, достигнутая в группе пациентов, направленных на первую трансплантацию после достижения ПР – 2-летняя выживаемость составила 51%¹

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



Результаты анализа объединенных данных исследования INO-VATE и более раннего исследования 1010 Фазы I/II пациентов, которые получили ТГСК после исследуемого лечения (n = 101 в группе терапии БИСПОНСОЙ (Инотузумаб озогамицин)¹

Целью анализа была оценка посттрансплантационных исходов, определение предикторов исходов и описание любых специфических проявлений токсичности, которые могут повлиять на результаты ТГСК¹

Из 236 пациентов, получавших лечение препаратом БИСПОНСА, 43% получили последующую ТГСК и были включены в данный анализ¹

Большинство пациентов получали БИСПОНСУ в рамках первой терапии спасения (62%); у 85% ТГСК ранее не проводилось¹

Число подверженных риску пациентов

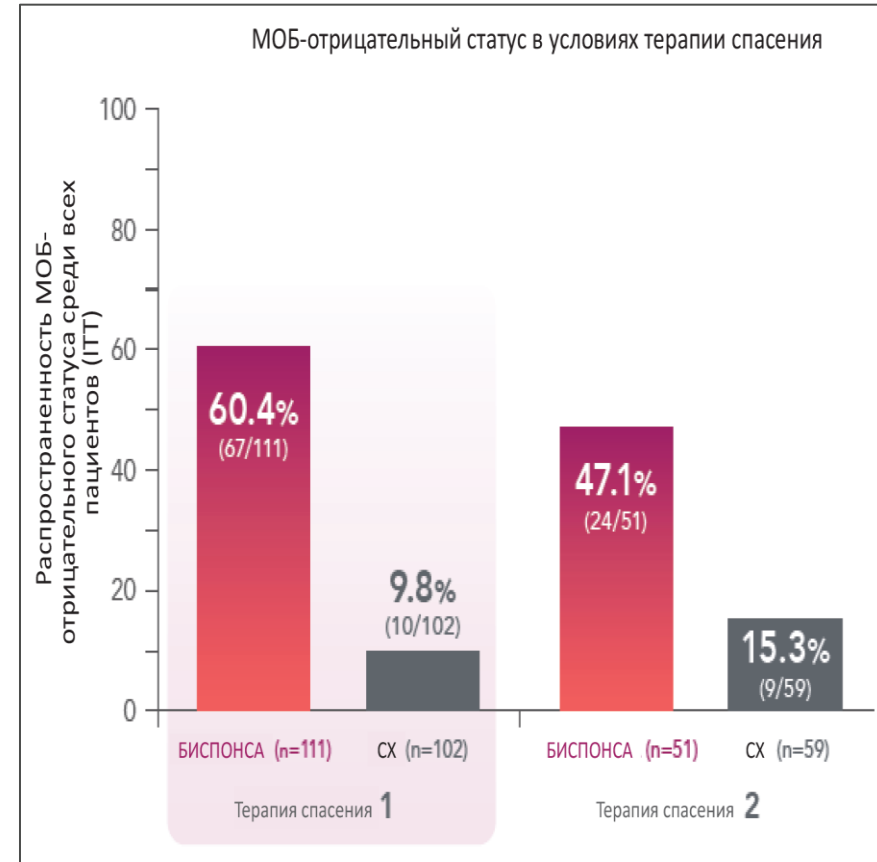
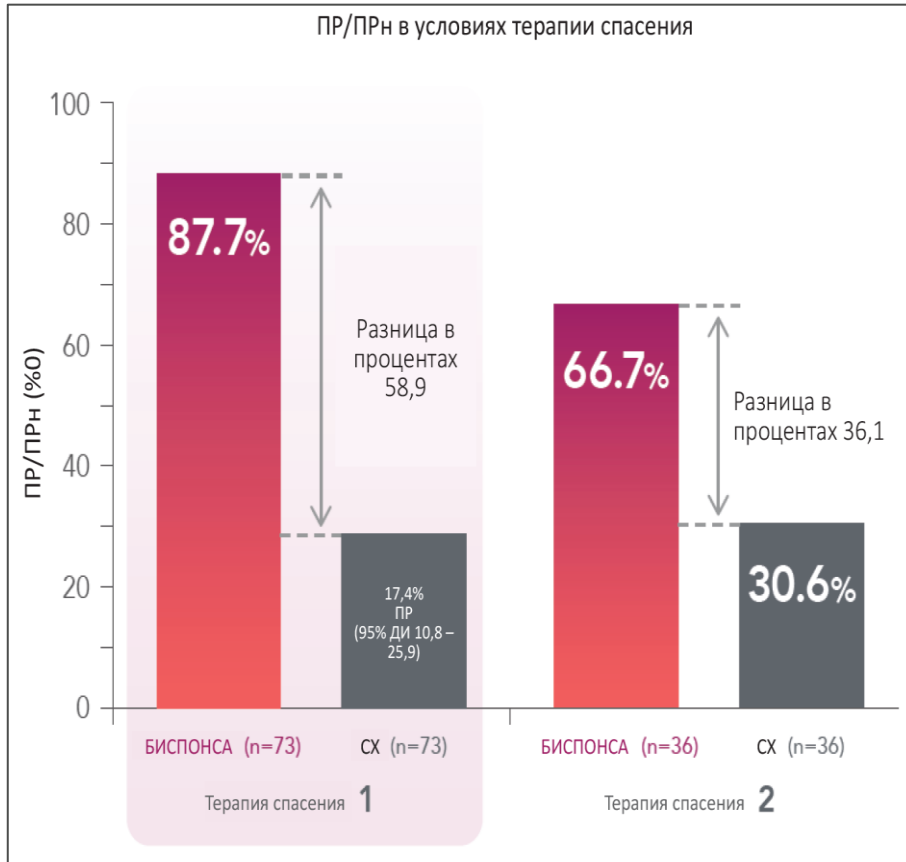
	0	5	10	15	20	25	30	35
Направлен на первую ТГСК после терапии препаратом БИСПОНСА у пациентов, достигших ремиссии	73	51	44	34	14	10	4	0
Пациенты, направленные на ТГСК после терапии препаратом БИСПОНСА без ранее проводимой ТГСК	86	57	46	35	15	10	4	0
Все пациенты, направленные на ТГСК после терапии препаратом БИСПОНСА	101	61	48	37	16	11	4	0

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.

Использование препарата БИСПОНСА (Инотузумаб озогамицин) ассоциировалось с более высокими показателями достижения ремиссии и МОБ отрицательного статуса в рамках первой линии терапии

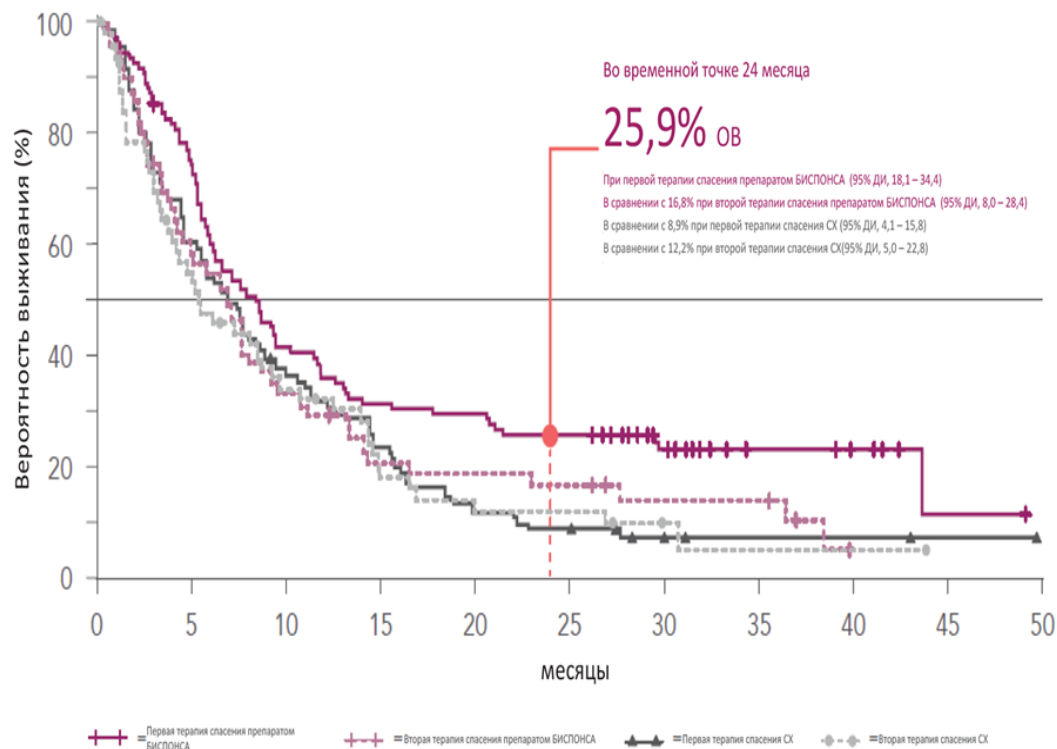


Лечение препаратом БИСПОНСА (Инотузумаб озогамицин) в рамках первой терапии спасения позволило улучшить показатели эффективности

Конечный критерий	Терапия спасения 1		Терапия спасения 2	
	БИСПОНСА (n=111)	СХ (n=102)	БИСПОНСА (n=51)	СХ (n=59)
ПР/ПРн	78,4% (95%ДИ, 69,6 – 85,6)	28,4% (95%ДИ, 19,9 – 38,2)	64,7% (95%ДИ, 50,1 – 77,6)	35,6% (95%ДИ, 23,6 – 49,1)
МОБ-отрицательный статус у пациентов с ПР/ПРн	77% (95%ДИ, 66,8 – 85,4)	34,5% (95%ДИ, 17,9 – 54,3)	72,7% (95%ДИ, 54,5 – 86,7)	42,9% (95%ДИ, 21,8 – 66,0)
Медиана ОВ	8,6 месяца (95%ДИ, 6,1 – 10,3)	6,9 месяцев (95%ДИ, 4,7 – 8,8)	7,0 месяцев (95%ДИ, 4,2 – 9,2)	5,2 месяца (95%ДИ, 3,6 – 9,1)
Вероятность ОВ в течение 24 месяцев	25,9% (95%ДИ, 18,1 – 34,4)	8,9% (95%ДИ, 4,1 – 15,8)	16,8% (95%ДИ, 8,0 – 28,4)	12,2% (95%ДИ, 5,0 – 22,8)
Последующая ТСК в любое время	52,3% (95%ДИ, 18,1 – 34,4)	26,5% (95%ДИ, 18,2 – 36,1)	39,2% (95%ДИ, 25,8 – 53,9)	15,3% (95%ДИ, 7,8 – 27,0)

БИСПОНСА (Инотузумаб озогамицин) обеспечивает снижение риска летального исхода при использовании в рамках первой терапии спасения^{1,2}

Общая выживаемость в зависимости от статуса терапии спасения



Первичный основной критерий оценки ОВ в исследовании INO-VATE ОЛЛ достигнут не был⁴

Снижение относительного риска на 36% в рамках первой терапии спасения; ОР 0,64 (97,5 % ДИ 0,46–0,91)

Медиана ОВ составила 8,6 месяцев при лечении препаратом БИСПОНСА в сравнении с 7,1 месяцев на СХв общей популяции; ОР 0,75 (97,5 % ДИ 0,57–0,99)

Медиана ОВ составила 7,7 месяцев при лечении препаратом БИСПОНСА в сравнении с 6,2 месяцев на СХ

Jabbour E et al. EHA 2019. постер PS950;
Kantarjian HM et al. Cancer 2019;0:1–104;

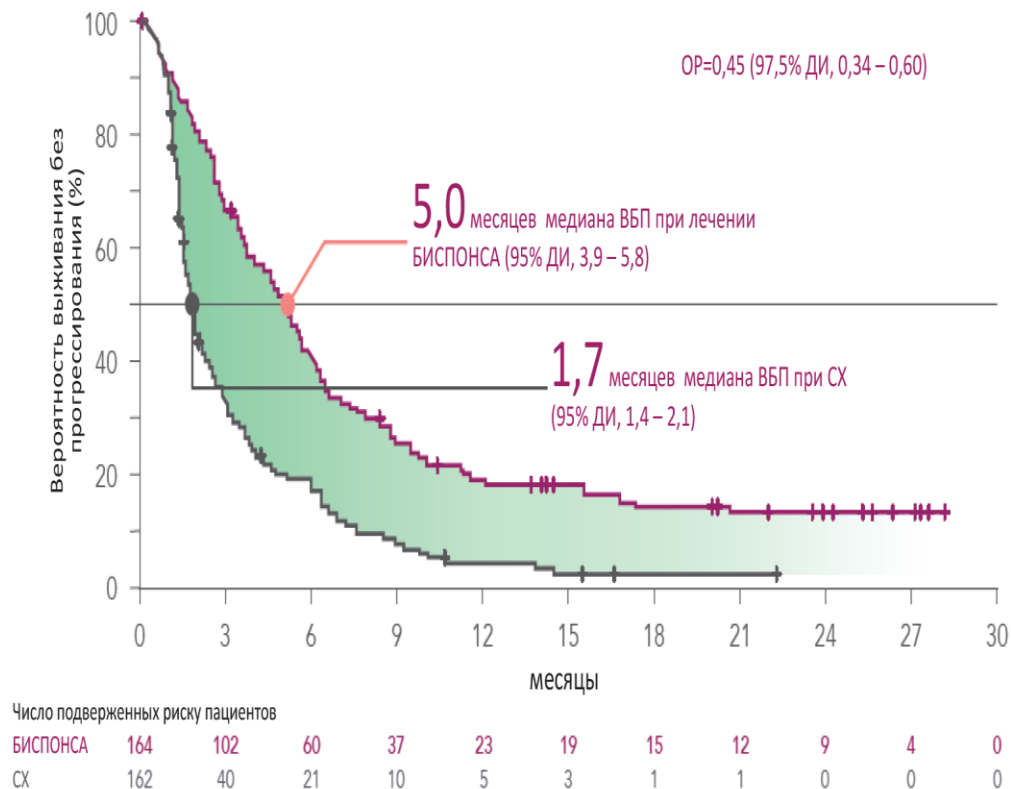
«Пфайзер, Лтд.» БИСПОНСА™ (инотузумаб озогамицин) краткая характеристика лекарственного средства 2019;

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

БИСПОНСА (Инотузумаб озогамицин): по результатам длительного наблюдения улучшает ВБП по сравнению со стандартной химиотерапией¹

Выживаемость без прогрессирования

Снижение риска прогрессирования
ОЛЛ на 55%

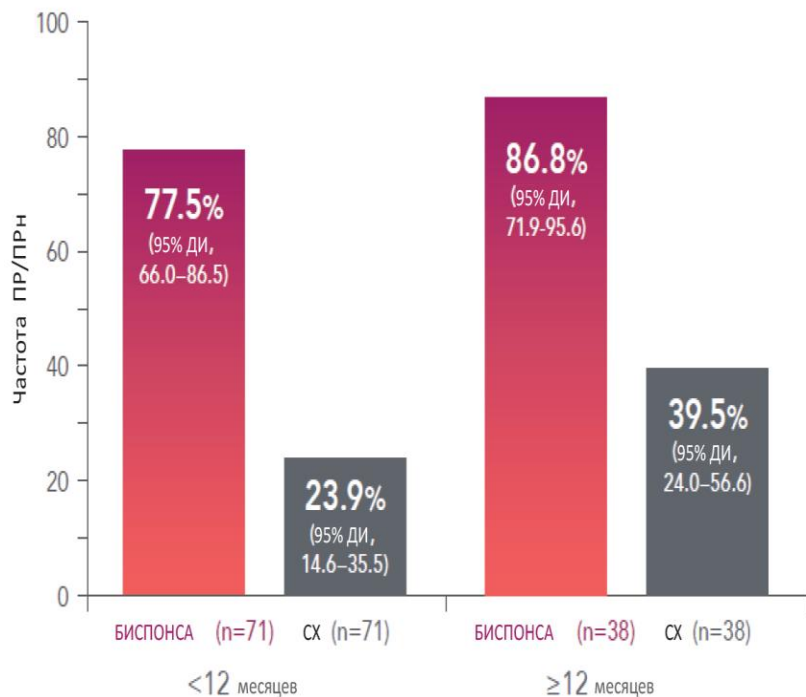


ВБП определяли как время с момента рандомизации до момента преждевременной смерти, прогрессирования заболевания (объективное прогрессирование, рецидив после периода ПР/ПРн или прекращение лечения ввиду общего ухудшения состояния здоровья) или начала новой индукционной терапии или ТСК без достижения ПР/ПРн.

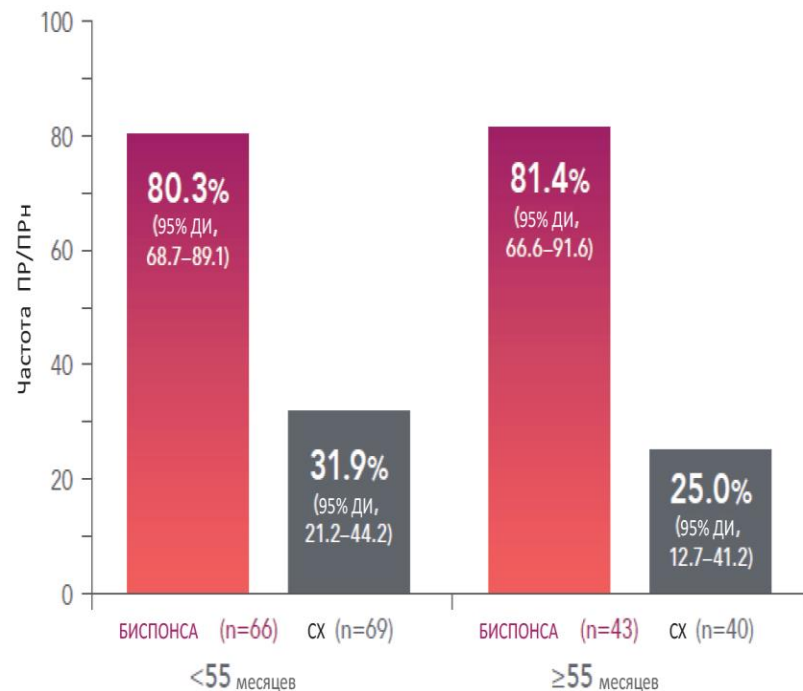
При использовании стандартного определения ВБП, которое включает время с момента рандомизации до даты преждевременной смерти, прогрессирования заболевания (объективное прогрессирование и рецидив после периода ПР/ПРн), ОР составляло 0,568 с медианной ВБП 5,6 месяцев и 3,7 месяца в группе препарата БИСПОНСА и СХ, соответственно²

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

Показатели частоты ПР/ПРН у пациентов в зависимости от длительности первой ремиссии



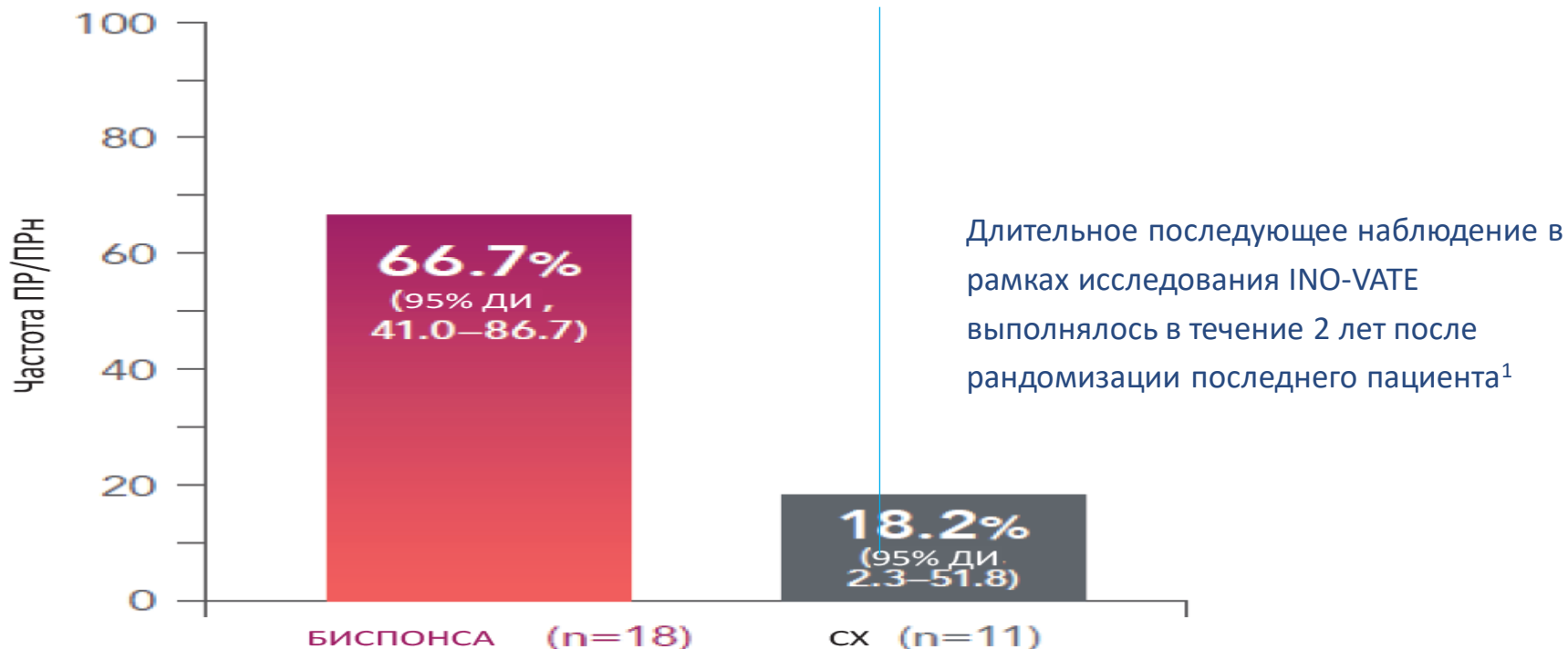
Показатели частоты ПР/ПРН у пациентов в зависимости от возраста



БИСПОНСА (Инотузумаб озогамицин) демонстрирует преимущество в достижении ремиссии в группе пациентов с экстрамедулярным поражением или лимфобластной лимфомой (бл кл более 5%) по сравнению со стандартной химиотерапией

ИТТ326
Длительное последующее наблюдение
4 января 2017 г.

Показатели частоты ПР/ПРн у пациентов с ЭМБ и ЛБЛ



Результаты являются эксплоративными и требуют осторожности при интерпретации, учитывая небольшое количество пациентов в этих подгруппах¹

*Включенные опухоли, которые поддавались точному определению в двух измерениях с максимальным поперечным диаметром ≥ 1 см, доступные для пальпации поражения диаметром ≥ 2 см или все другие поражения, идентифицированные только по косвенным данным (например, лабораторные данные)²

[†]Пациенты с ЛБЛ были допущены в исследование при условии, что поражение КМ составило $> 5\%$ ¹

КМ = костный мозг; ПР = полная ремиссия; ПРн = полная ремиссия с неполным восстановлением гематологических показателей периферической крови; ЭМБ = экстрамедуллярная болезнь; ИТТ = пациенты согласно выбранному лечению; ЛБЛ = лимфобластная лимфома; СХ = стандартная химиотерапия

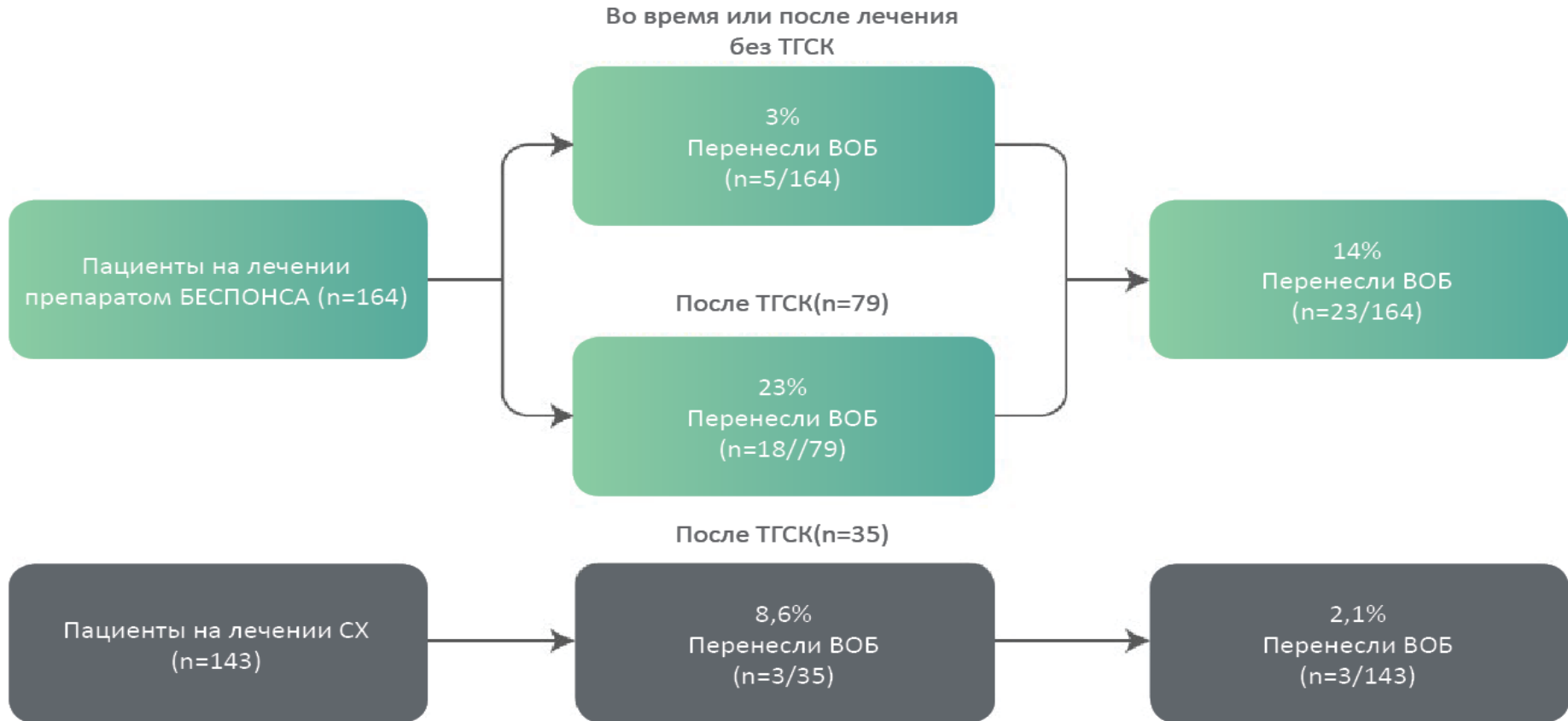
1. Marks DI *et al.* EBMT 2019. Poster presentation B012; 2. Неопубликованные данные компании «Пфайзер».

INO-VATE: Все НЯ

	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 (Инотузумаб озогамицин), как правило, хорошо переносилась и характеризовалась контролируемым профилем безопасности по сравнению со стандартной химиотерапией

Оценка и мониторинг риска ВОБ до, во время и после терапии препаратом БИСПОНСА (Инотузумаб озогамицин)



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 проводилось²

Время до наступления ВОБ

Отчеты о ВОБ/СОС собирались в течение 56 дней после получения последней дозы, во время лечения или во время последующего наблюдения без проведения ТГСК³

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

Гепатотоксичность на терапии* $\geq 10\%$

Гепатотоксичность, n (%)	Ино (n=164) Степень 3/4	ХТ(n=143) Степень 3/4
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 озогамидин; ХТ, стандарт терапии, ВОБ/СОС веноокклюзивная болезнь/ синдром обструкции синусоидов ф

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

Перед назначением ИНО необходимо

Перед началом терапии ИНО необходимо подтвердить положительный статуса CD22 (>0%) доступным чувствительным методом

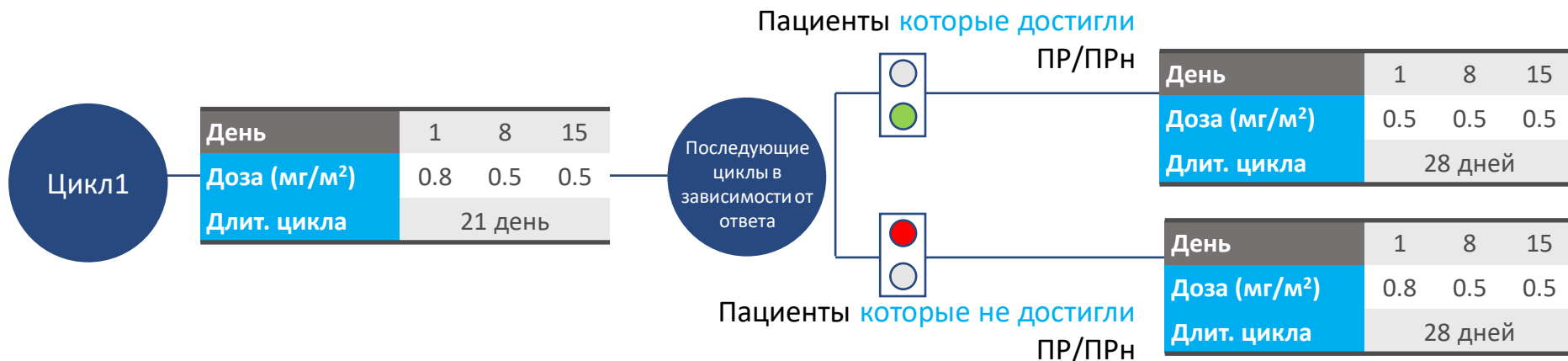
При высоком кол-ве циркулирующих лимфоцитов необходимо проведение предшествующей циторедуктивной терапии для снижения их кол-ва $\leq 10,000/\text{мм}^3$

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 перед первым введением ИНО с целью снижения уровня мочевой кислоты и

После введения ИНО пациента необходимо наблюдать в течение часа для раннего выявления инфузионных реакций

Схема дозирования инотузумаба



- 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

Развитие ВОБ/СОС в зависимости от времени от последней дозы Ино до ТГСК и кол-ва проведенных циклов терапии

- Взаимосвязь между временем проведения ТГСК и началом ВОБ/СОС*

	Время от последней дозы Ино до ТГСК (дней)
ВОБ после ТГСК, медиана [25й, 75й перцентили]	37.0 [29.0, 58.0]
Нет ВОБ после ТГСК, медиана [25й, 75й перцентили]	35.5 [24.0, 51.0]

ВОБ/СОС в зависимости от кол-ва циклов терапии перед трансплантацией



*Анализ данных от 8 Марта 2016.

ТГСК, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; Ино, инотузумаб озогамицин; ХТ, стандарт терапии; ВОБ/СОС веноокклюзивная болезнь/ синдром обструкции синусоидов
Kantarjian HM *et al. Lancet Haematol* 2017;4:e387–e398

INO-VATE: Выводы(1)

- У пациентов с Р/Р ОЛЛ, моно Ино vs ХТ:
 - **Выше частота ПР/ПРн** (80.7% vs 29.4%; $P < 0.001$)¹
 - **Выше частота МОБ- в группе ответивших** (78.4% vs 28.1%; $P < 0.001$)¹
 - **Больше пациентов получивших ТГСК** (48.2% vs 22.2%)²
 - **Превосходство по ВБП** (5.0 мес. vs 1.8 мес; $P < 0.001$)¹
 - **Улучшение показателя медианы ОВ** (7.7 мес. vs 6.2 мес.)²
 - **Увеличение 2-летней выживаемости** (23% vs 10%)¹
 - **Увеличение 3-летней выживаемости** (20.3% vs 6.5%)³
 - **Значимое увеличение ОВ в группе пациентов с высоким уровнем БКМ%** (OR 0.60; $P = 0.0335$)⁴
- В группе пациентов с Р/Р ОЛЛ, монотерапия Ино позволяет:
 - **Улучшить медиану ОВ в группе пациентов как получивших, так и не получивших последующую ТГСК** (12.6 мес. vs 7.1 мес.)³
 - **Улучшить результаты ОВ и ВБП с МОБ- (с ПР/ПРн) vs МОБ+ статусом (с ПР/ПРн)**⁵
 - ОВ: OR 0.51; 1-сторонний $P = 0.0009$
 - ВБП: OR 0.42; $P < 0.0001$

Bispecific **T-cell** engager (**BiTE**)

Blinatumomab



Блинатумомаб

- Препарат вводится в течение постоянной инфузии в течение 28 дней с двухнедельным перерывом между циклами
- В клинических исследованиях при рецидиве или резистентном течении ОЛЛ блинатумомаб позволял достигать полных ответов в 33%-69% случаев
 - 43%-88% из которых достигали МОБ-негативного статуса
 - медиана ОВ составила 6-10 месяцев, БРВ 6-8 месяцев
- Побочные эффекты препарата
 - синдром выброса цитокинов при лизисе опухоли
 - неврологическая токсичность
 - снижение показателей крови
 - инфекционные осложнения
 - повышение уровня ферментов печени

Ключевые исследования по препарату Блинцито

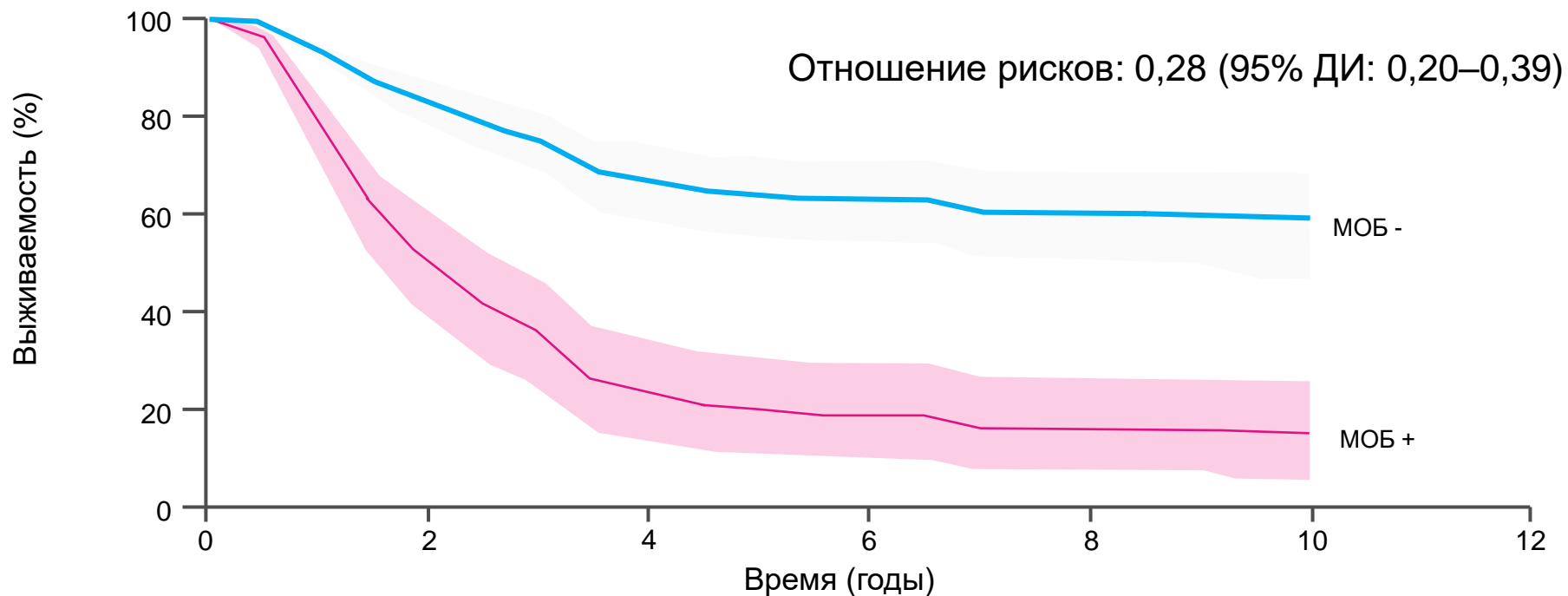
- *BLAST – МОБ у взрослых в первой и второй полной ремиссиях*
 - *TOWER – для рецидивирующих и рефрактерных пациентов*
-

Исследование BLAST: блинатумомаб для пациентов с минимальной остаточной болезнью (МОБ) при ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов

BLAST = Исследование 2-й фазы, подтверждающее эффективность блинатумомаба (MT103-203) у пациентов с МОБ и ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов

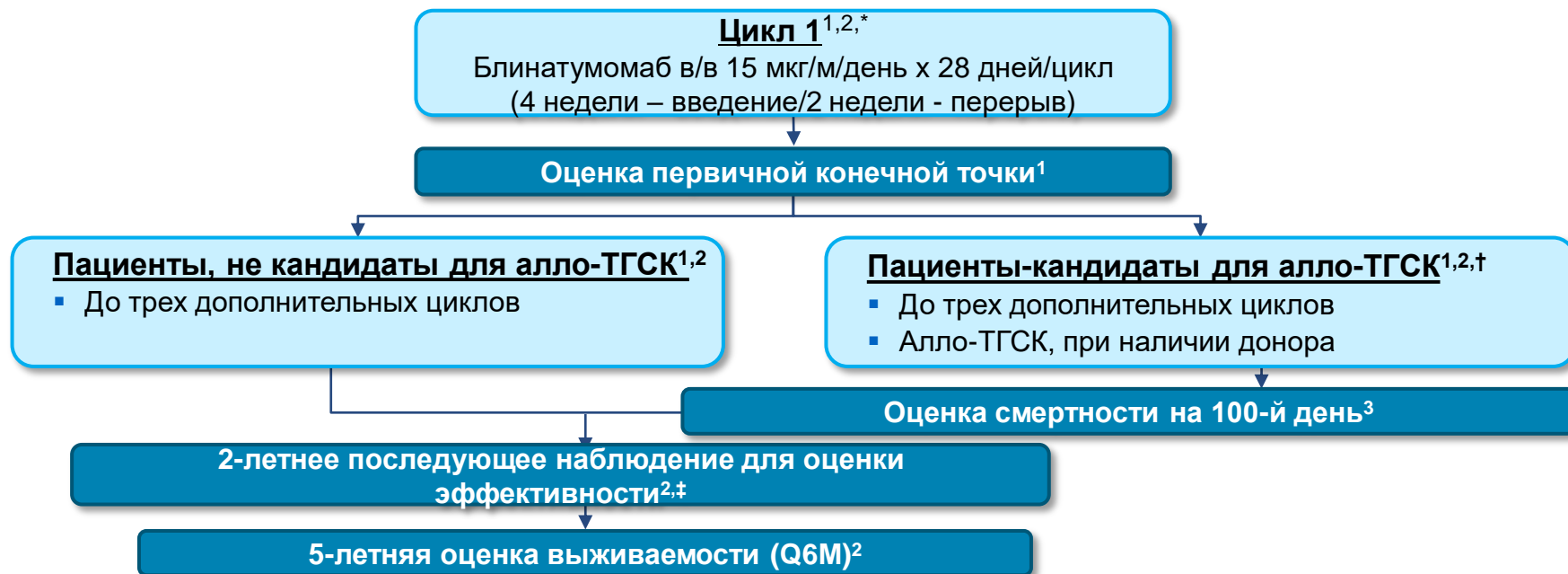
Прогностическое влияние МОБ у взрослых при ОЛЛ¹

Общая выживаемость взрослых пациентов с ОЛЛ: данные из 5 исследований (N=806)



ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; МОБ – минимальная остаточная болезнь

BLAST – дизайн исследования^{1,2,3}



* Может составлять до 7 дней.² Доза соответствует фиксированной целевой дозировке в 28 мкг/день при рецидивирующем/рефрактерном ОЛЛ.¹

[†] Пациентам можно провести ТГСК в любое время после цикла 1 по желанию исследователя.¹

[‡] на 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяцах после начала терапии.²

Q6M, один раз каждые 6 месяцев

Оценка МОБ¹

- Пациенты были включены в исследование на основании оценки МОБ с помощью ПЦР или проточной цитометрии значение МОБ составляло $\geq 10^{-3}$
- Оценка МОБ проводилась в референтной лаборатории
- Референтная лаборатория подтверждала значение МОБ и статус (МОБ+ или МОБ -) при включении в исследование посредством количественной ПЦР в режиме реального времени, с помощью индивидуальных клональных иммуноглобулинов и/или с помощью определения реаранжировки гена *TCR* или посредством проточной цитометрии

Оценка характеристик пациентов на начальном визите¹

Характеристики	Пациенты (N=116)
Медиана, диапазон, возраст (годы)	45 (18–76)
Пол, n (%) Женский	48 (41)
МОБ, n (%)	
<i>BCR/ABL</i>	5 (4)
<i>MLL-AF4</i>	5 (4)
Анамнез рецидивов, n (%) [*]	
Пациенты в ПР1	75 (65)
Пациенты в ПР2	39 (34)
Пациенты в ПР3	2 (2)
Время с момента последней терапии, месяцы, медиана (диапазон)	2 (0–55)
Начальный уровень МОБ, n (%) [†]	
$\geq 10^{-1}$ - < 1 ($\geq 10\%$ to $< 1\%$)	9 (8)
$\geq 10^{-2}$ - $< 10^{-1}$ ($\geq 1\%$ to $< 10\%$)	45 (39)
$\geq 10^{-3}$ - $< 10^{-2}$ ($\geq 0,1\%$ to $< 1\%$)	52 (45)
$< 10^{-3}$ ($< 0,1\%$)	3 (3)
Ниже нижнего предела определения	5 (4)
Неизвестно [‡]	2 (2)

^{*}Один из пациентов не подходил (гематологический рецидив). [†]девять пациентов имели уровень МОБ $\geq 10^{-1}$ с цитологической картиной костного мозга в центральной референтной лаборатории, выявившей $< 5\%$ бластов. [‡]Потеряны данные оценки МОБ в центральной референтной лаборатории (n=1); Оценка МОБ на начальном визите, но со последующей оценкой (n=1).

Длительные исходы на основании оценки МОБ

Пациенты с полным ответом и без такового после первого цикла введения блинатумомаба¹

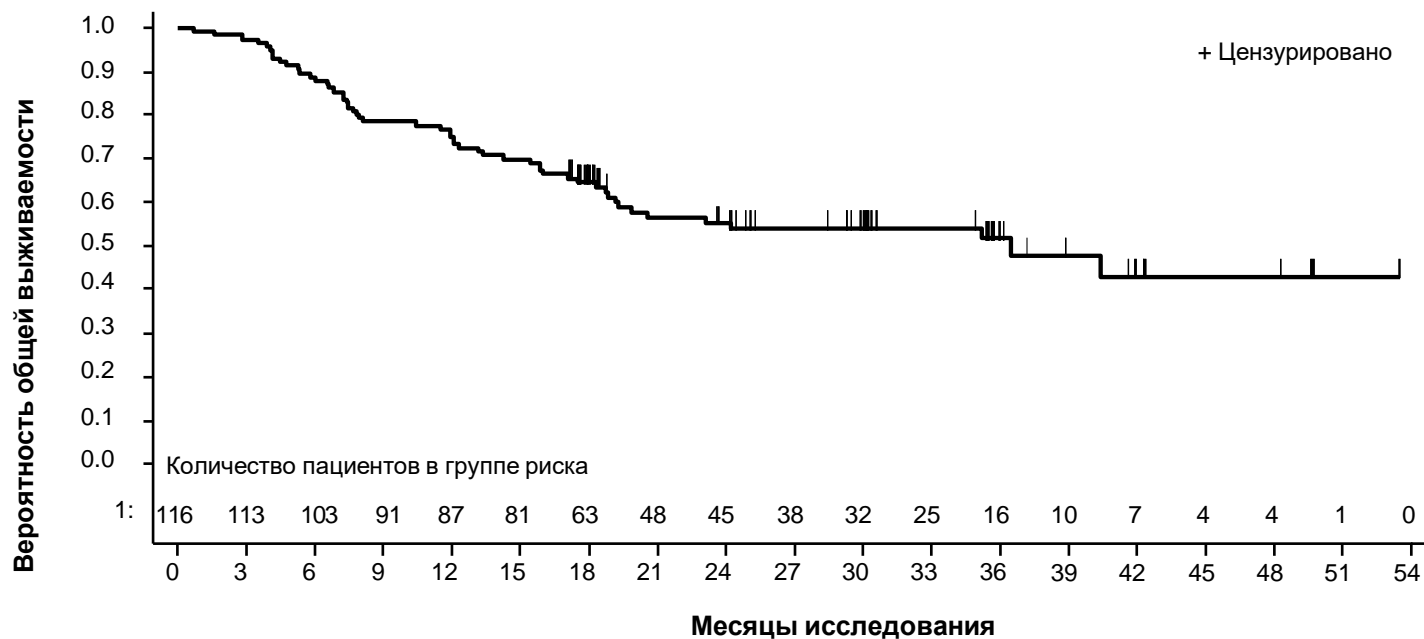
	Все пациенты	Ответ по МОБ*	Без ответа по МОБ*
Общая выживаемость			
Пациенты с событиями, n/N	48/110	31/85	14/22
Медиана [†] (95% ДИ)	36,5 (19,8–НД)	38,9 (33,7–НД)	12,5 (3,2–НД)
Оценочная частота на 18 месяцев (95% ДИ) [†]	0,67 (0,58–0,75)	0,70 (0,59–0,79)	0,34 (0,15–0,54)
<i>P</i> [‡]	-	0,002	
Гематологическая безрецидивная выживаемость			
Пациенты с событиями, n/N	62/110	40/85	12/15
Медиана [†] (95% CI)	18,9 (12,3–35,2)	23,6 (17,4–НД)	5,7 (1,6–13,6)
Оценочная частота на 18 месяцев (95% ДИ) [†]	0,53 (0,44–0,62)	0,58 (0,46–0,68)	0,20 (0,05–0,42)
<i>P</i> [‡]	-	0,002	
Длительность гематологической ремиссии[§]			
Пациенты с событиями, n/N	38/110	23/85	7/15
Медиана [†] (95% ДИ)	НД (НД–НД)	НД (НД–НД)	НД (3,7–НД)
Оценочная частота на 18 месяцев (95% ДИ) [†]	0,7 (0,61–0,78)	0,77 (0,67–0,85)	0,53 (0,30–0,80)
<i>P</i> [¶]	-	0,14	

*Этапный анализ включал пациентов в обеих группах, как для оценки первичных конечных точек, так и для оценки вторичных конечных точек, и исключал пациентов с событием (смерть или рецидив) или пациентов, цензурированных перед 45 днем. [†]Оценка по Каплану-Мейеру. [‡]значение p по логарифмическому ранговому тесту.

[§]Длительность гематологической ремиссии оценивалась по 1 – кумулятивной частоте гематологических рецидивов со смертью в гематологической полной ремиссии как конкурирующему событию. [¶]значение p по тесту пациентов в группе риска.

Общая выживаемость¹

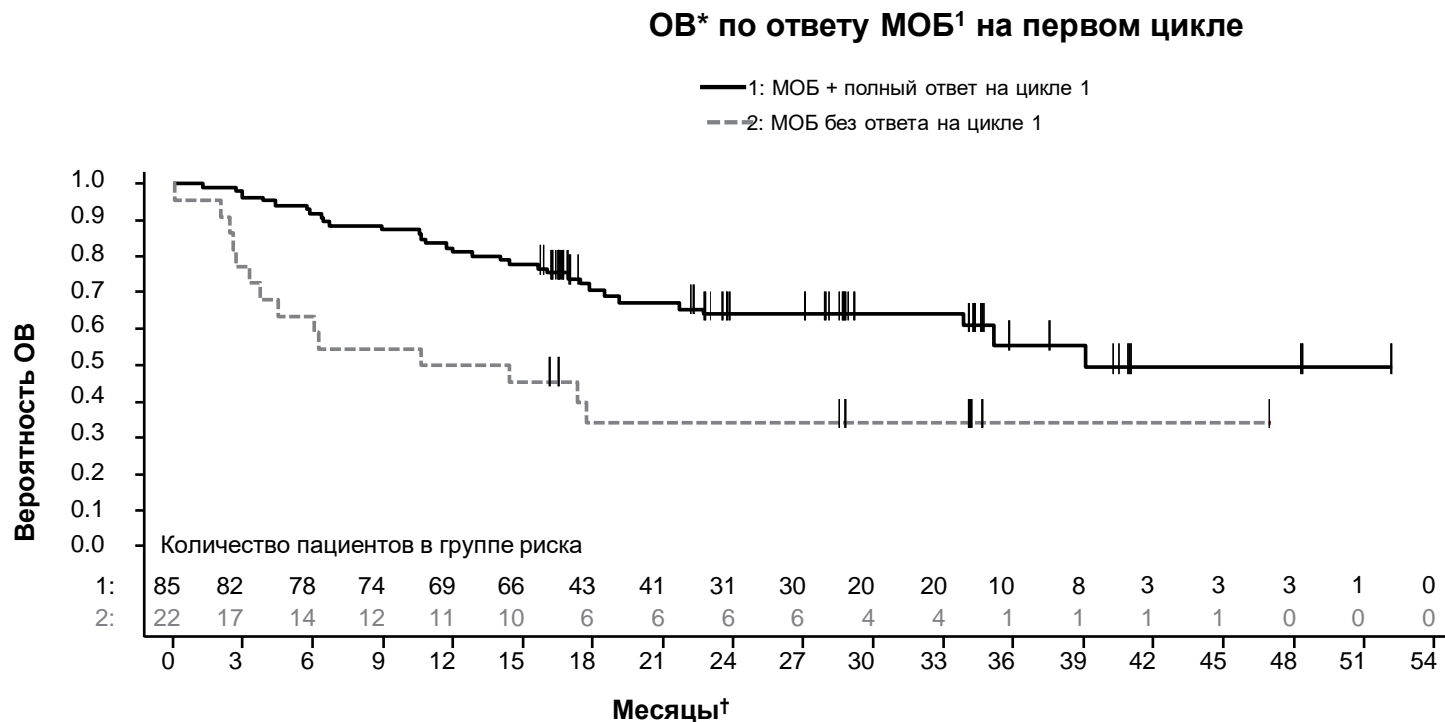
Общая выживаемость среди всех пациентов, получавших лечение*



- Медиана (95% ДИ) общей выживаемости была 36,5 (19,2–НО) месяцев, с медианой последующего наблюдения 30,0 (25,1–35,0) месяцев

*Общая выживаемость не цензурирована по ТГСК и терапии после блинатумомаба.
НО, не оценивалось

Общая выживаемость (продолжение)¹



- Медиана (95% ДИ) общей выживаемости составила 38,9 (33,7–НД) vs 12,5 (3,2–НД) месяцев (P=0,002) у пациентов с полным и без полного ответа по МОБ на цикле 1, соответственно

*Общая выживаемость не цензурирована по алло-ТГСК и химиотерапии после блинатумомаба. †Этапный анализ начат на 45-й день исследования.

Нежелательные явления* анализ всех пациентов¹

	Все пациенты (N=116)		
	Любая степень	Степень 3	Степень 4
Любое НЯ, n (%)	116 (100)	38 (33)	31 (27)
НЯ, не связанные с неврологией, степень ≥ 3 , у $\geq 3\%$ пациентов, n (%)			
Лихорадка	103 (89)	9 (8)	0 (0)
Головная боль	44 (38)	4 (3)	0 (0)
Нейтропения	18 (16)	2 (2)	16 (14)
Лейкопения	8 (7)	5 (4)	2 (2)
Анемия	7 (6)	4 (3)	1 (1)
Повышение АЛТ	7 (6)	2 (2)	4 (3)
Тромбоцитопения	6 (5)	2 (2)	3 (3)
Повышение АСТ	5 (4)	1 (1)	3 (3)

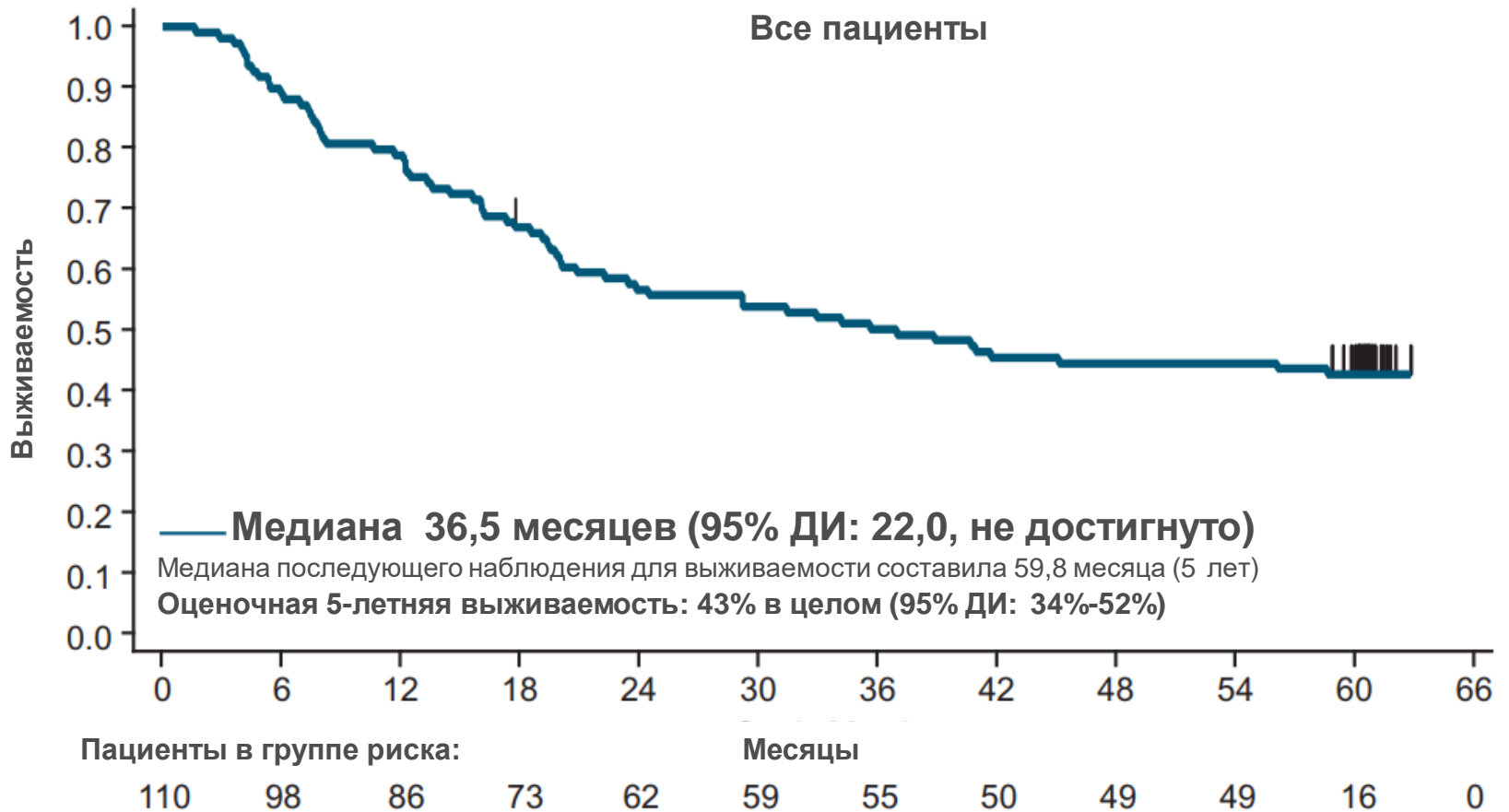
*Все НЯ, независимо от причины, которые произошли в период лечения плюс 30 дней. Тридцать три пациента (31%) имели перерывы в терапии вследствие НЯ, обусловленных лечением, главным образом из-за неврологических событий и гриппоподобных симптомов. Явления, развившиеся у $\geq 2\%$ пациентов включали лихорадку (8%); и афазию, энцефалопатию, передозировку, тремор, повышение АЛТ, повышение АСТ, и озноб (3% каждый).

	Все пациенты (N=116)		
	Любая степень	Степень 3	Степень 4
Любое неврологическое НЯ, [†] n (%)	61 (53)	12 (10)	3 (3)
Неврологические события, степень ≥3, n (%)			
Тремор	35 (30)	6 (5)	0 (0)
Афазия	15 (13)	1 (1)	0 (0)
Головокружение	9 (8)	1 (1)	0 (0)
Заторможенное состояние	6 (5)	1 (1)	0 (0)
Энцефалопатия	6 (5)	3 (3)	2 (2)
Судороги	3 (3)	1 (1)	1 (1)
Дезориентация	3 (3)	1 (1)	0 (0)
Депрессивное настроение	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Генерализованные тонико-клонические судороги	1 (1)	1 (1)	0 (0)

*Все НЯ, независимо от причины, которые произошли в период лечения плюс 30 дней.

[†]Среди всех пациентов. Многие явления могли произойти у некоторых пациентов.

Общая выживаемость: Rh- отрицательный ОЛЛ у пациентов с МОБ в исследовании BLAST¹

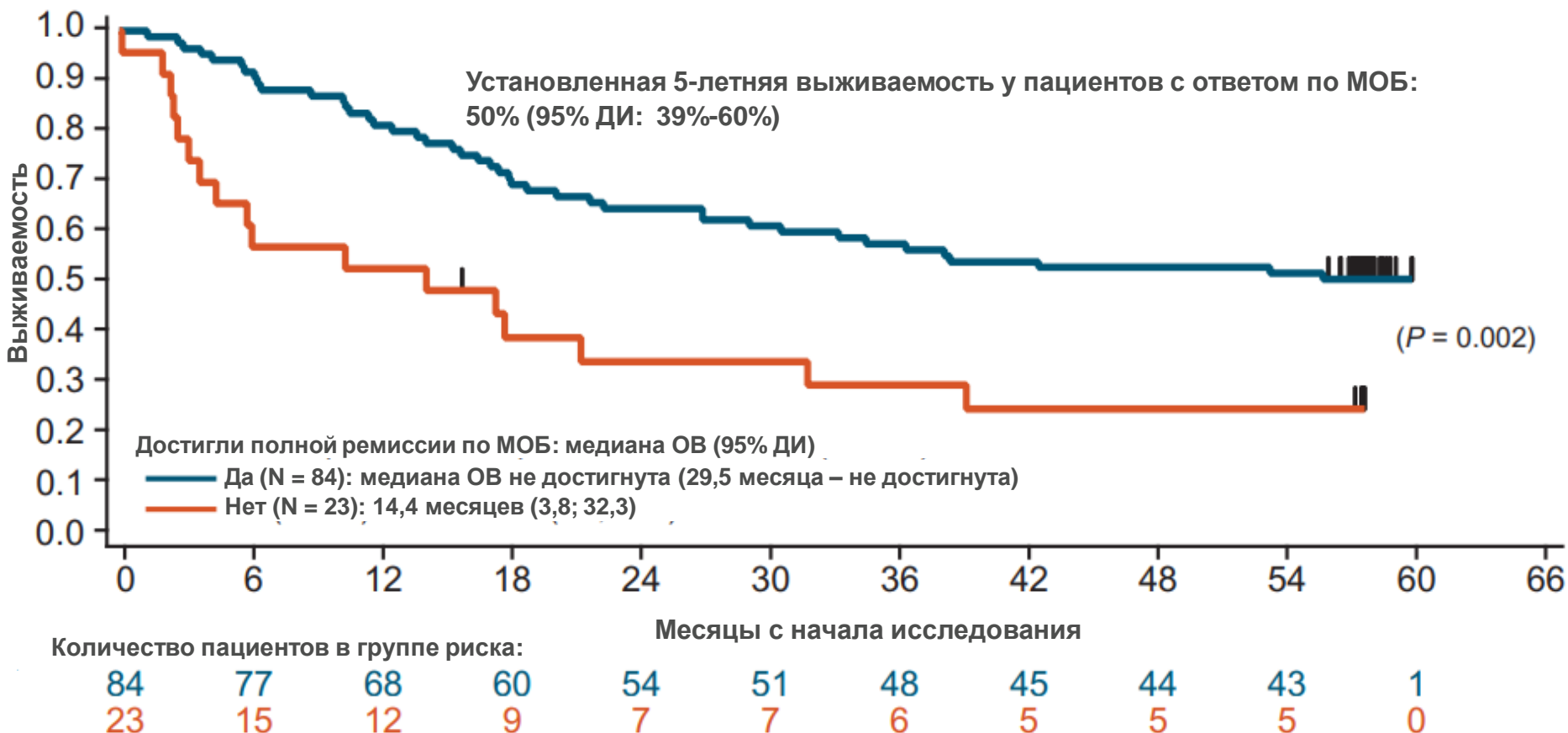


V-ОЛЛ, ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов; ДИ – доверительный интервал

Включает пациентов для анализа общей выживаемости (N = 110)

Общая выживаемость при оценке МОБ

Все пациенты, которым оценивали МОБ¹



ДИ – доверительный интервал, МОБ – минимальная остаточная болезнь

Landmark analysis в течение 45 дней от начала терапии; полный ответ по МОБ определялся без амплификации, минимальная чувствительность 10⁻⁴

1. N Gokbuget., et al., Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, LEUKEMIA & LYMPHOMA <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1780583>

3 фаза рандомизированного открытого исследования по сравнению блинатумомаба и стандартной химиотерапии у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным Rh-негативным В-ОЛЛ у взрослых

Исследование 311 (TOWER) – NCT02013167

Kantarjian H, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:836–47

Ключевые критерии включения/исключения¹

Критерии включения

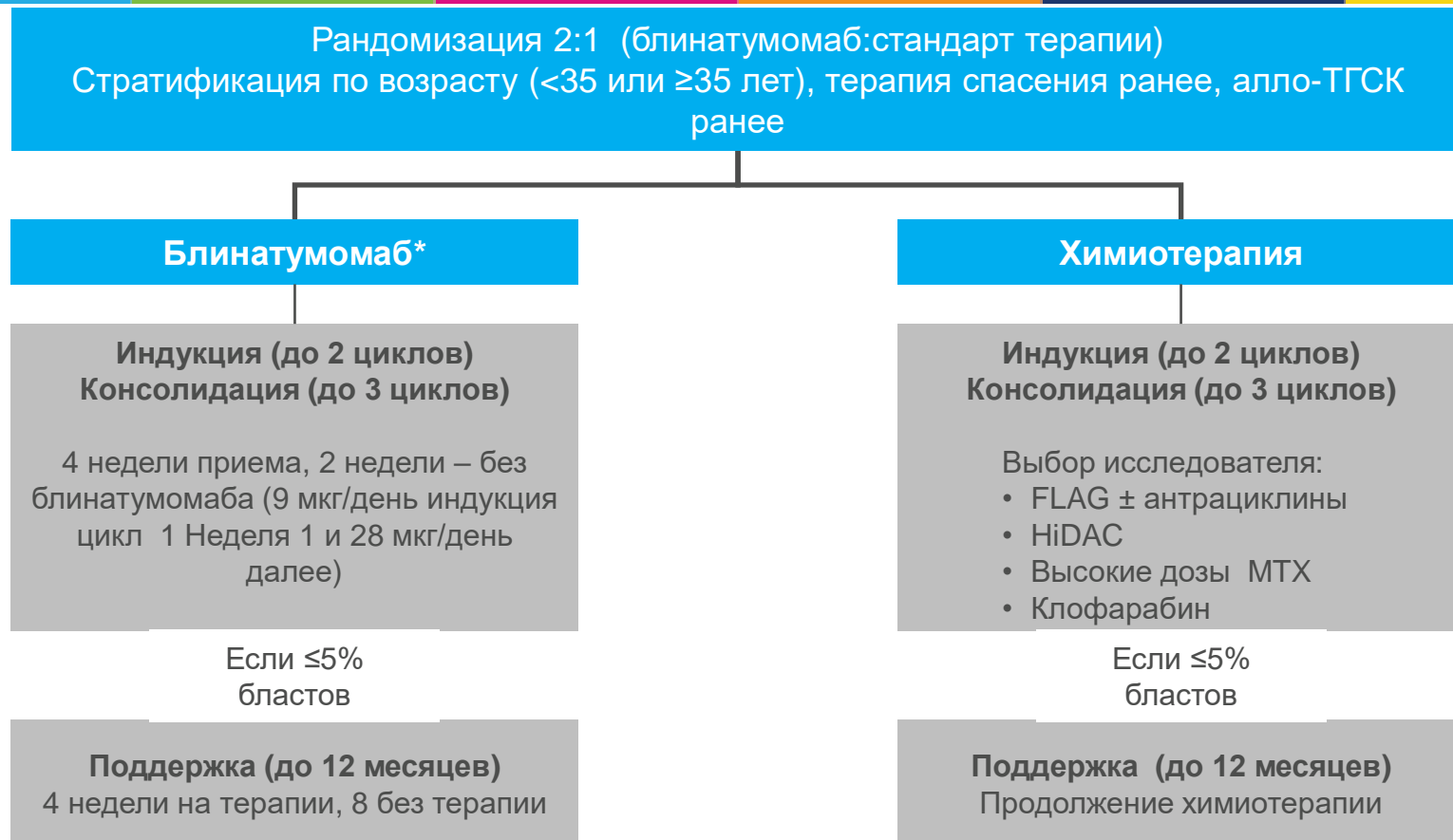
- Возраст ≥ 18 лет
- Rh-негативный рецидивирующий/рефрактерный ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов
 - Рефрактерный к начальной индукционной терапии или терапии «спасения» с назначением высокодозной химиотерапии
 - Первый рецидив с ремиссией < 12 месяцев
 - Второй и более поздний рецидивы
 - Любой рецидив после алло-ТГСК
- $> 5\%$ бластов в костном мозге
- Статус по ECOG ≤ 2

Критерии исключения

- Клинически значимая патология ЦНС
- Алло-ТГСК в течение 12 недель, аутологичная ТГСК в течение 6 недель
- Химиотерапия или радиотерапия в течение 2 недель
- Другие злокачественные новообразования, изолированное, экстрамедуллярное заболевание, аутоиммунные заболевания, иммунотерапия в течение 4 недель, продолжающийся прием исследуемого препарата
- Острая РТПХ ≥ 2 или активная хроническая РТПХ

ОЛЛ, острый лимфобластный лейкоз; ЦНС, центральная нервная система; ECOG PS, Статус Eastern Cooperative Oncology Group; РТПХ – реакция – трансплантат против хозяина; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

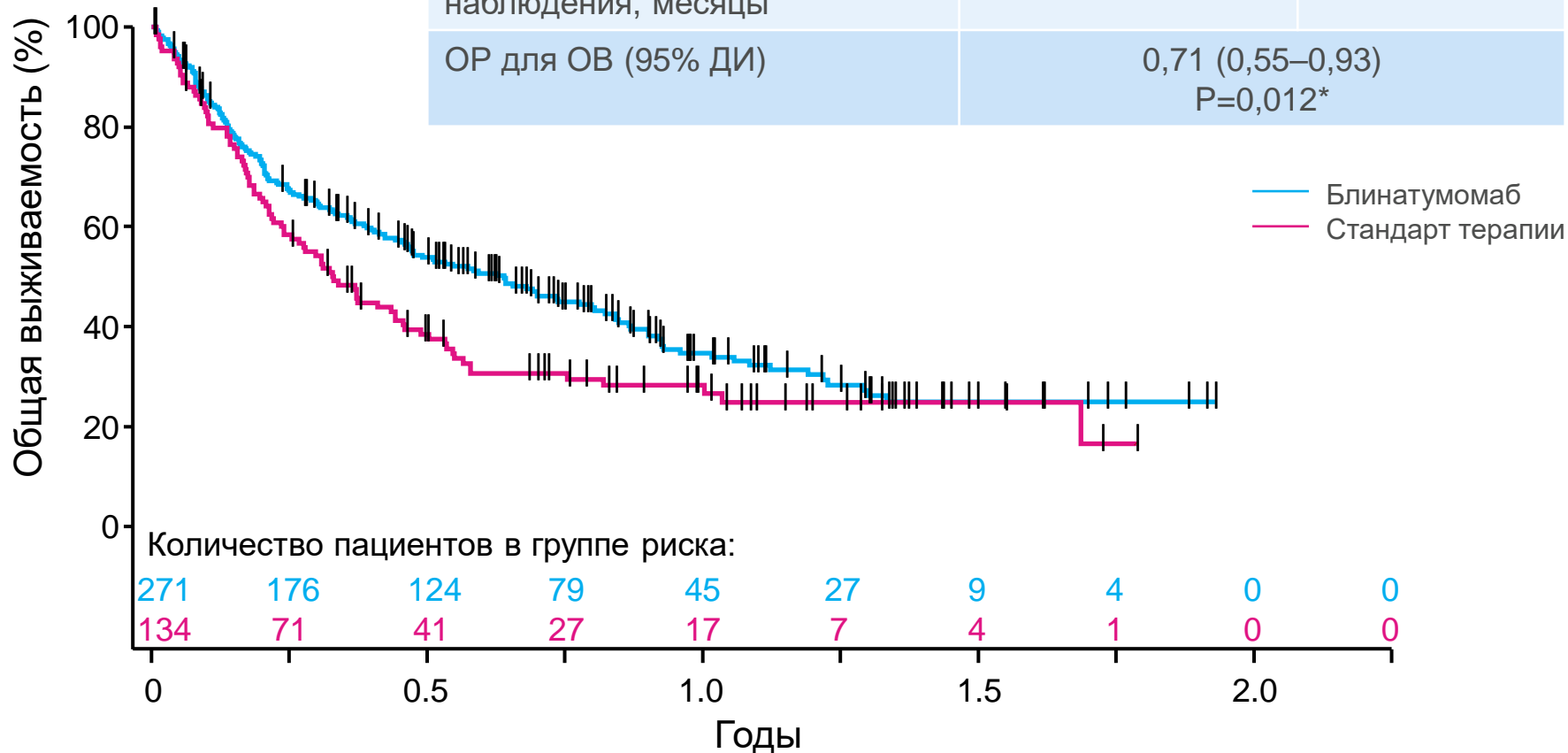
Рандомизация и дозирование¹



* Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой получали дексаметазон для профилактики синдрома выброса цитокинов. Пациенты получали дексаметазон для предотвращения инфузионных реакций.; FLAG, флударабин, высокие дозы цитарабина; HiDAC, высокие дозы цитарабина; MTX, метотрексат;

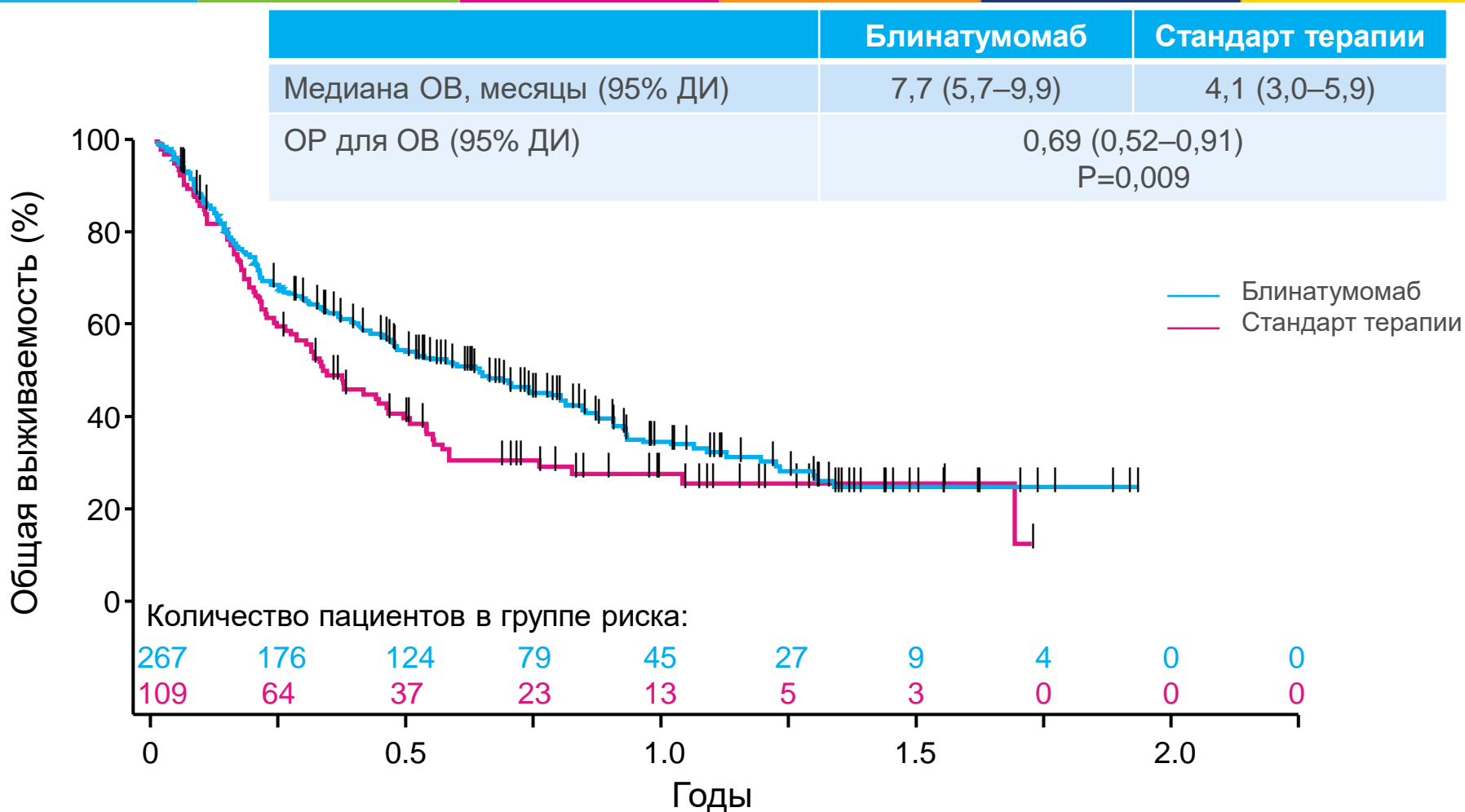
Общая выживаемость (intent-to-treat)¹

	Блинатумоаб	Стандарт терапии
Медиана ОВ, месяцы (95% ДИ)	7,7 (5,6–9,6)	4,0 (2,9–5,3)
Медиана последующего наблюдения, месяцы	11,7	11,8
ОР для ОВ (95% ДИ)	0,71 (0,55–0,93) P=0,012*	



*значение P по логарифмическому ранговому анализу
ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ОВ – общая выживаемость

Общая выживаемость (пациенты, получившие лечение в рамках исследования)¹



*значение P по логарифмическому ранговому анализу

1. Kantarjian H, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:836–47 and supplementary appendix

Лучшие показатели ремиссии

Ремиссия МОБ¹

Критерии ответа	Ранее не было рецидивов (S1)		Один и более рецидивов ранее (S2+)	
	Блинатумомаб (n=104)	Стандарт (n=63)	Блинатумомаб (n=167)	Стандарт (n=71)
ПР/чПР/нПР, n (%) [95% ДИ]	53 (51,0) [41,0–60,9]	23 (36,5) [24,7–49,6]	66 (39,5) [32,1–47,4]	10 (14,1) [7,0–24,4]
	P=0,07*		P<0,001*	
МОБ-негативная ремиссия, n (%) [95% ДИ] [†]	26 (49,1) [35,1–63,2]	9 (39,1) [19,7–61,5]	32 (48,5) [36,0–61,1]	1 (10,0) [0,3–44,5]
	P=0,53*		P=0,008*	
Полная ремиссия, n (%) [95% ДИ]	46 (44,2) [34,50–54,3]	18 (28,6) [17,9–41,3]	45 (26,9) [20,4–34,3]	3 (4,2) [0,9–11,9]
	P=0,05*		P<0,001*	

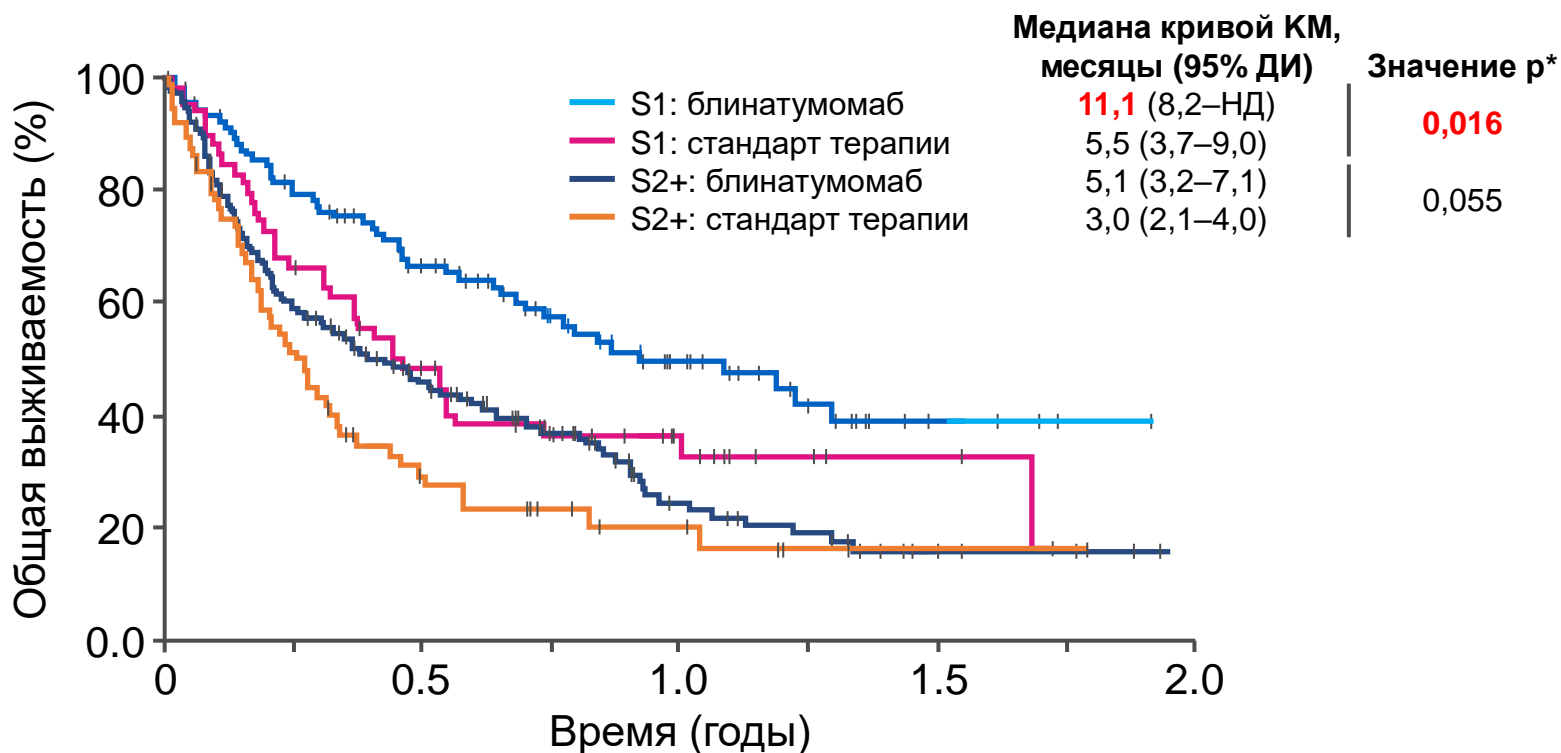
ПР - Полная ремиссия; чПР: Полная ремиссия с частичным восстановлением;
нПР: ПР с неполным восстановлением

*Тест Кохрэйна – Хензеля – Мантеля – согласование по факторам стратификации: возраст (<35 vs ≥35) и проведенная алло-ТГСК ранее (да vs нет);

[†]Среди пациентов достигших ПР/чПР/нПР.

1. Dombret H, et al. EHA 2017; Abstract S478 and oral presentation.

Общая выживаемость у пациентов с первым рецидивом (S1) или (S2+) последующими рецидивами¹



Пациенты в группе риска:

S1: блинатумоаб	104	80	59	39	26	14	5	1	0
S1: стандарт терапии	63	39	26	18	11	5	3	0	0
S2+: блинатумоаб	167	96	65	40	19	13	4	3	0
S2+: стандарт терапии	71	32	15	9	6	2	1	1	0

*Стратифицировано по логарифмическому ранговому анализу.

1. Dombret H, et al. EHA 2017; Abstract S478 and oral presentation.

Нежелательные явления (независимо от причины)¹

Событие, n (%)	Блинатумомаб (n=267)		Стандарт терапии (n=109)	
	n	%	n	%
Любое	263	98.5	108	99.1
Ведущее к прекращению терапии	33	12.4	9	8.3
Серьезное НЯ	165	61.8	49	45.0
Фатальное НЯ	51	19.1	19	17.4
Любое НЯ ≥ 3 степени	231	86.5	100	91.7
Степень ≥ 3 категорий особого интереса*				
Нейтропения	101	37.8	63	57.8
Инфекции	91	34.1	57	52.3
Повышение ферментов печени	34	12.7	16	14.7
Неврологические явления	25	9.4	9	8.3
Синдром выброса цитокинов	13	4.9	0	0
Синдром лизиса опухоли	8	3.0	1	0.9
Лимфопения	4	1.5	4	3.7
Любое снижение тромбоцитов	17	6.4	13	11.9
Любое снижение лейкоцитов	14	5.2	6	5.5

*Reported for $\geq 3\%$ of patients in either group
AE, adverse events

НЯ специального интереса ≥ 3 степени¹

Явления	Блинатумомаб (n=267)		Стандарт терапии (n=109)	
	n	%	n	%
Повышение ферментов печени, n (%)	34	12.7	16	14.7
Повышение АЛТ	15	5.6	9	8.3
Повышение АСТ	8	3.0	3	2.8
Повышение гамма-глутамилтрансферазы	8	3.0	4	3.7
Повышение билирубина крови	5	1.9	2	1.8
Гипербилирубинемия	5	1.9	2	1.8
Повышение трансаминаз	5	1.9	0	0.0
Повышение уровня ферментов печени	2	0.7	0	0.0
Отклонение уровня показателей печени	0	0.0	1	0.9
Острый панкреатит, n (%)	1	0.4	1	0.9
Панкреатит	1	0.4	1	0.9

Клиническое наблюдение

- Пациент мужчина, 1985 г.рожд.
- В анамнезе:
 - Артериальная гипертензия I степени без сердечной недостаточности
 - Хронический бронхит курильщика без дыхательной недостаточности
 - Хронический панкреатит без нарушения функции,
 - Двусторонний сакроилеит без нарушения функциональной способности

Клиническое наблюдение

- В августе 2019 г. начала беспокоить общая слабость и повышение температуры тела до 38°C, впоследствии присоединились периодические умеренные боли в правой нижней конечности
- При амбулаторном обследовании умеренный лейкоцитоз, анемия легкой степени тяжести
- УЗИ спленомегалия 189x71 мм
- КТ брюшной полости умеренная гепатоспленомегалия, абдоминальная лимфаденопатия

Клиническое наблюдение

- Амбулаторно выполнена стерильная пункция, проведено иммунофенотипирование клеток костного мозга от 24.10.2019 г.: в гейте CD45^{low} (бласты 78,1%), иммунофенотип CD34⁺CD38⁺HLA-DR⁺MPO⁻CD33⁻CD13⁻CD117⁻CD15⁻CD19⁺CD10⁻cytCD79a⁺cytCD22⁺CD22⁺CD20⁻cytIgM⁻sIgM⁻
- Диагноз: про-B-клеточный вариант (B-I) ОЛЛ.

Клиническое наблюдение

- По неотложным показаниям 28.10.2019 г. был госпитализирован отделение гематологии ГКБ им. В.В. Вересаева
- Диагноз подтвержден Острый лимфобластный лейкоз, про-B-клеточный вариант (B-I), первая атака, стандартный риск
- Клинический анализ крови (28.10.2019 г.): лейкоциты $44,1 \times 10^9/\text{л}$ (бласты 88%), гемоглобин 100 г/л, тромбоциты $77 \times 10^9/\text{л}$
- Миелограмма (29.10.2019 г.): бласты 73,2%
- Цитогенетическое исследование клеток костного мозга (29.10.2019): 46,XY,t(2;9)(p?16;p21),der(8),der(12)[11]/45,XY,der(8),-9,der(12),-17,+mar[1]/ 46,XY,t(6;7)(q27;q22),der(8),der(12)[1]/46,XY[17]

Клиническое наблюдение

- После предфазы преднизолоном 110 мг в сутки в течение семи дней проведен курс полихимиотерапии по схеме HyperCVAD (блок А) с 06 по 16.11.19 г., из осложнений: анемия III степени, агранулоцитоз 13-23.11.2019 г., нейтропеническая лихорадка III степени 14-15.11.2019 г. тромбоцитопения III степени
- Достигнут полный ответ: миелограмма (05.12.2019 г.): бласты-1,3%

Клиническое наблюдение

- Продолжена терапии по протоколу HyperCVAD, блок В с 09 по 11.12.19 г., из осложнений анемия III степени, агранулоцитоз 21-28.12.2019 г., нейтропеническая лихорадка III степени 25.12.2019 г., тромбоцитопения I степени, стоматит I степени
- В контрольной миелограмме (13.01.2020 г.): бласты 62,4%, без отклонений от нормы в клиническом анализе крови 13.01.2020 за исключением анемии 95 г/л
- Констатирован ранний рецидив острого лимфобластного лейкоза от 13.01.2020 г.

Клиническое наблюдение

- Проведен курс ПХТ FLAG-Ida 17-21.01.2020 г., осложнения: анемия III степени, агранулоцитоз 25.01-10.02.2020 г., нейтропеническая лихорадка III степени 01-05.02.2020 г., тромбоцитопения IV степени, слабость II степени
- Ответ не достигнут, в миелограмме 13.02.2020 г.: бласты 32,8%, все клетки с иммунофенотипом CD19+CD58+CD38+CD45low
- Констатирована химиорезистентное течение раннего рецидива острого лимфобластного лейкоза.

Клиническое наблюдение

- Проведено обследование для решения вопроса о выборе дальнейшего метода лечения: иммунофенотипирование костного мозга от 25.02.2020 г.: бластный регион 34,5%, CD45+ CD34+ TdT+ CD58+ CD38+ CD15+ CD33+ CD19+ CD20+ Cy CD79a+, молекулярно-генетическое исследование клеток крови от 26.02.2020: клетки с геном *BCR-ABL* (p190,p210), мутацией *JAK2V617F* не выявлены, мутациями гена *CEBPA* не выявлены, *FLT3-ITD* не выявлены, *FLT3D835Y* не выявлены, делеции в гене *IKZF1* не обнаружено, выявлена мутация гена *NPM1*.
- Проведено HLA-типирование ближайших родственников: гаплоидентичность с братом, полностью совместимых неродственных доноров в отечественном регистре не найдено

Клиническое наблюдение

- По жизненным показаниям решено проводить дальнейшую терапию в варианте иммунотерапии блинатумомабом
- Пациент представлен на врачебную комиссию Московского городского гематологического центра ГКБ им С.П. Боткина, получено заключение о необходимости получения препарата за счет средств регионального бюджета

Клиническое наблюдение

- В условиях отделения гематологии ГКБ им Вересаева начата монотерапия блинатумомабом с 17.03.2020 г.: 9 мкг/сутки Д1-Д7, далее 28 мкг/сутки Д8-Д28 в виде постоянной инфузии на фоне стандартной премедикации
- Переносимость терапии удовлетворительная, однократно эпизод болей в нижних конечностях II степени, купированный нестероидными анальгетиками, гематологическая токсичность только в виде нейтропении III-IV степеней Д7-Д22 без инфекционных осложнений, необходимости в трансфузии гемокомпонентов не было.

Клиническое наблюдение

- При обследовании перед началом следующего курса показатели клинического анализа крови от 28.04.2020 г. без отклонений от нормы, в контрольной миелограмме от 28.04.2020 г.: бласты 0,8%, при иммунофенотипировании клеток костного мозга от 28.04.2020 г.: проанализировано 1198068 событий, клеток с aberrantным иммунофенотипом не выявлено (чувствительность 2×10^{-5})
- Констатировано достижение второго полного ответа с МОБ-негативным статусом от 25.04.2020 г.

Клиническое наблюдение

- В связи с эпидемиологической обстановкой, неблагоприятной по новой коронавирусной инфекции COVID-19 дальнейшее лечение блинатумомабом проводилось в амбулаторных условиях (постоянная инфузия 28 мкг/сутки Д1-28, Д1 28.04.2020 г.). Переносимость лечения без значимых побочных эффектов.
- После курса терапии у больного сохранялся МОБ-негативный статус.
- Пациент был госпитализирован в ФГБУ НМИЦ гематологии, где в мае 2020 г. ему была проведена гаплоидентичная родственная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Клиническое наблюдение

- В сентябре 2020 г. развился ранний CD19- рецидив с умеренным бластозом 19,4%.
- С октября 2020 г. пациент получает противорецидивную терапию инотузумабом озогамицином с положительным эффектом.
- Планируется проведение инфузии донорских лимфоцитов.

Выводы

- Своевременное использование новых высокоэффективных препаратов, в том числе химиоконъюгатов и биспецифических антител, для лечения рецидивов острых лимфобластных лейкозов может позволить достигать более высоких показателей достижения ремиссий, купирования рецидивов с достижением МОБ-негативного статуса
- Получаемые результаты могут улучшить исходы лечения и повысить качество медицинской помощи больным острыми лимфобластными лейкозами.