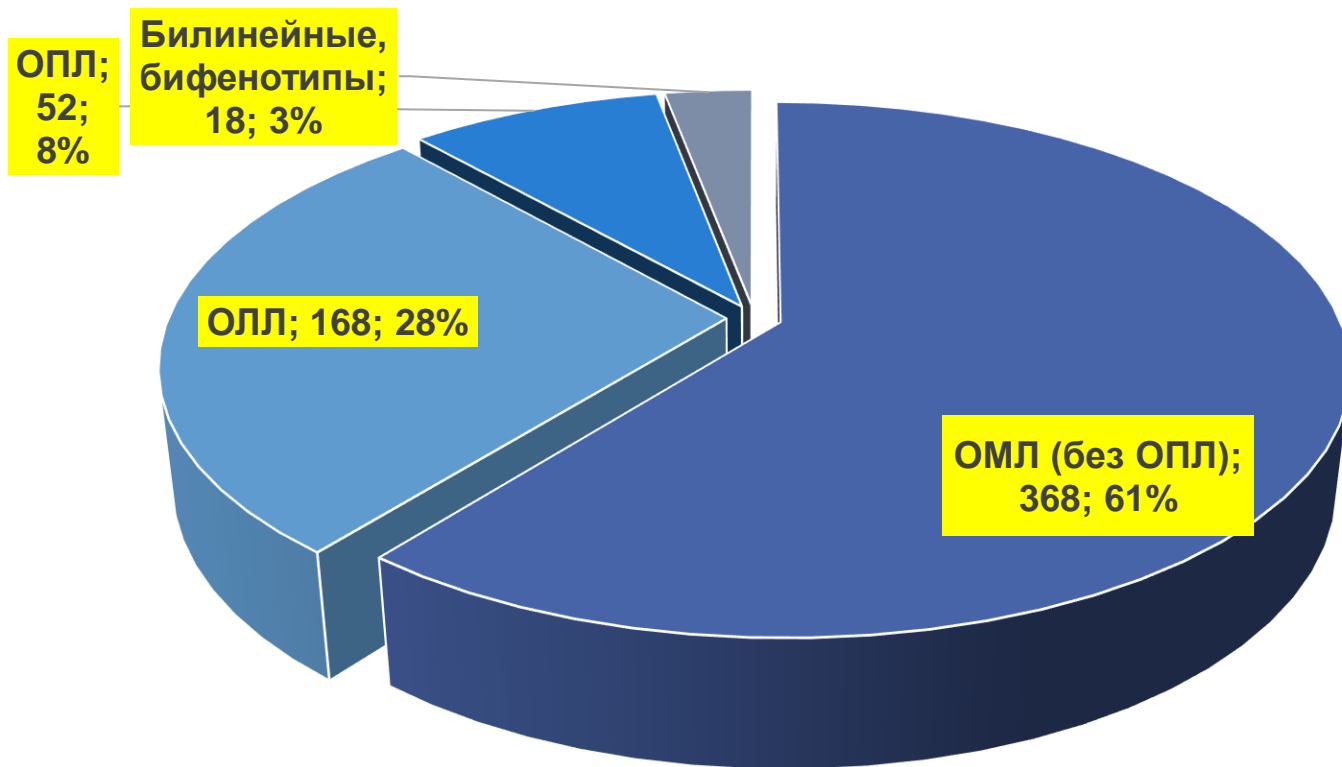


Новые возможности терапии FLT3 (+) ОМЛ

К.Д. Капланов

г. Москва, 12 марта 2021 г

Популяционный регистр острых лейкозов, пациенты ≥ 18 лет

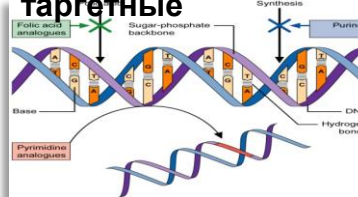


Регистр был разработан, заполнялся и обрабатывался в 2003 – 2020 гг. в Волгоградской области

Острый лейкозы: сплошная регистрация с 2003 года. Изначальная цель – планирование ресурсов и контроль эффективности терапии

Возраст на	Пол (м-1,ж-0)	ОМЛ, М4-5	Риск (Высо	ОЛЛ (1-0)	Диагноз	Дата установления
66	0	1	1	0	ОМЛ, М5, ЛДГ 400 Е/л, лейкоцитоз 55 тыс	01.02.19
18	0	0	1	1	ОЛЛ В II , +X, +12 (умеренная гипердиплоидия)	17.01.19
36	0	1	0	0	ОМЛ, М5	03.03.19
60	0	0	0	0	ОМЛ, М1, inv (16)(p13q22), ЛДГ 420 Е/л	04.02.19
53	0	1	1	0	ОМЛ М4, ЛДГ 618 Е/л, нет мутации FLT 3, комплексные нарушения кариотипа - t(9;11)(p21; q23) (в 100% клеток), -7, +8 трисомия в 40% и	22.02.19
57	1	0	0	0	ОМЛ, М1, ЛДГ 1551 Е/л, FLT3 + лейкоцитоз 31 тыс, лейкоиды кожа	28.02.19
38	1	0	0	0	ОМЛ, М3, t(15;17) bcr1	02.04.19
55	0	0	1	0	ОМЛ, М2, FLT 3 - ITD + ЛДГ 1135 Е/л, селезенка 13 x 5 см	22.04.19
64	1	1	1	0	ОМЛ М5, ЛДГ 3660 Е/л, лейкоцитоз 34 тыс, креатинин 171 ммоль/л, фибриноген 0,7 г/л	26.04.19
61	0	1	1	0	ОМЛ, лейкоцитоз 180 тыс	28.05.19
57	1	0	1	0	ОМЛ, FLT 3 - ITD +, дупликация длинного плеча 13, трисомия 13 (10% клеток)	07.06.19
57	0	0	0	1	про В ОЛЛ, норм кариотип, ЛДГ 1142 Е/л	07.06.19
48	1	0	1	0	ОМЛ, М3	13.06.19
55	1	0	1	0	ОМЛ, М1, мутация FLT 3 + D 835, лейкоцитоз 134 тыс	18.06.19
56	0	1	1	0	ОМЛ (вторичный), FLT 3 - ITD + М5, ЛДГ 1130 Е/л, лейкоцитоз 56 тыс	10.07.19
31	1	0	0	0	ОМЛ, М1, ЛДГ 480 Е/л, комплексный кариотип del q22, del 7, трисомия 4	11.07.19
64	1	0	0	0	ОМЛ, М2, норм кариотип, FLT-3 - негативность	12.07.19
52	0	0	1	0	ОМЛ, FLT 3 - ITD + ЛДГ 800 Е/л, лейкоцитоз 100 тыс	12.07.19
28	1	0	1	1	Т III ОЛЛ, inv 9, t(10 ; 14)	17.07.19
59	0	0	0	0	ОМЛ, М3	22.07.19
58	0	0	0	1	ОЛЛ	23.07.19
53	0	1	1	0	ОМЛ М5 (плазмобластная морфология), inv 3, t(4;7), add 19, -5, -7, -13, -15, -16, +11, +mar 11, +mar 2, ЛДГ 2659 Е/л, ЩФ 531, Биллир 82, г	25.07.19
58	1	0	1	0	О комплексный кариотип- t(1 ; 8), dis (1 ; 1), add 2, t(1 ; 3), -5, der 8, -12, der 13, t(13 ; 14), t(12 ; 16), -14, -Y, моносомия 4, 5, 12, 14, +8	02.08.19
44	0	0	1	1	ОЛЛ В I, гиперлейкоцитоз 595 тыс, ЛДГ 893 Е/л	05.08.19
37	0	1	0	0	ОМЛ, М4, агранулоцитоз исходно 0,8, ЛДГ 388 Е/л	07.08.19
46	0	0	0	0	ОМЛ, М3	15.08.19
33	1	0	1	0	ОМЛ, М2, FLT 3 - ITD +, del/t(17)(q24) гиперлейкоцитоз 103 тыс, ЛДГ 761 Е/л,	09.08.19
31	1	0	1	0	ОМЛ, М2, FLT 3 - ITD +, 133 тыс ЛДГ 500	23.08.19
32	1	0	1	1	ОЛЛ В II, ЛДГ 2330, лейкоцитоз 23 тыс, креатинин 130 мкмоль/л	06.09.19
59	0	0	1	0	ОМЛ, М3	19.09.19
51	1	0	0	0	ОМЛ, М2, t(6;9), ЛДГ 314 Е/л, лейкоциты 6,5, селезенка +1-2 см (13 см по УЗИ)	18.10.19
47	0	0	0	0	ОМЛ , лейкоциты 0,7	30.10.19
63	1	0	0	0	ОМЛ, М2 (ЛДГ 317Е/л, панцитопения при поступлении), FLT 3 - ITD +	13.11.19
23	1	0	0	0	ОМЛ, М3 (ДВС исходно, экхимозы, десневые кровотечения)	15.11.19
34	1	0	1	1	Т II ОЛЛ	20.11.19
68	1	1	0	0	ОМЛ М4 (ЛДГ 353 Е/л, лейкоциты 6 тыс)	10.12.19
35	1	0	0	0	ОМЛ, М2	18.12.19

Цитостатики и таргетные



Аппаратный тромбоконцентрат



Антибактериальные и противогрибковые



Регистр был разработан, заполнялся и обрабатывался в 2003 – 2020 гг. в Волгоградской области

Неопубликованные данные Волгоградского областного клинического онкологического диспансера. Данные предоставлены К.Д.Каплановым, ГКБ им. С. П. Боткина. ООО «Новartis Фарма» не несет ответственности за достоверность данных, использованных в презентации.

Верификация диагноза в группе ОЛ: проточная цитофлуорометрия (КДЛ N1 г. Волгоград), цитогенетика – «Генотехнологии» и ФГБУ ГНЦ (г. Москва)

Пациент Р, 57 лет, ОМЛ М6,

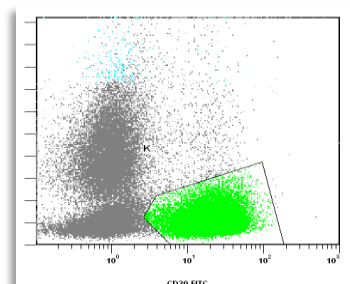
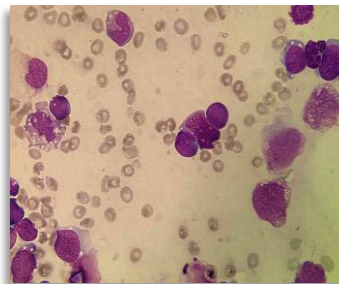
- комплексный кариотип:

Моносомия 4, моносомия 5, дериват (11;12)(q10; q10), потеря коротких плеч 11 и 12, делеция и перестройка 16, t(1;19)(q21; q13), +mar1, +mar2, частичная трисомия длинного плеча 1

- Кардиопульмональная коморбидность в т. 3 лет – ХОБЛ, эмфизема, пневмофиброз, легочное сердце

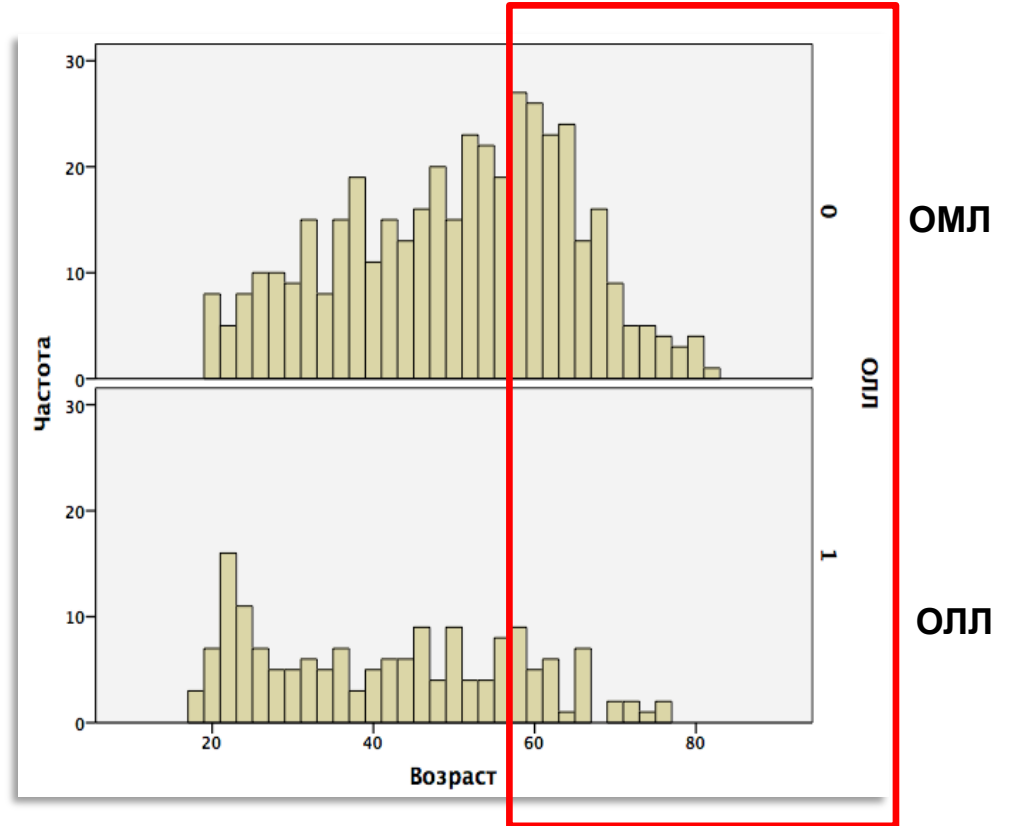
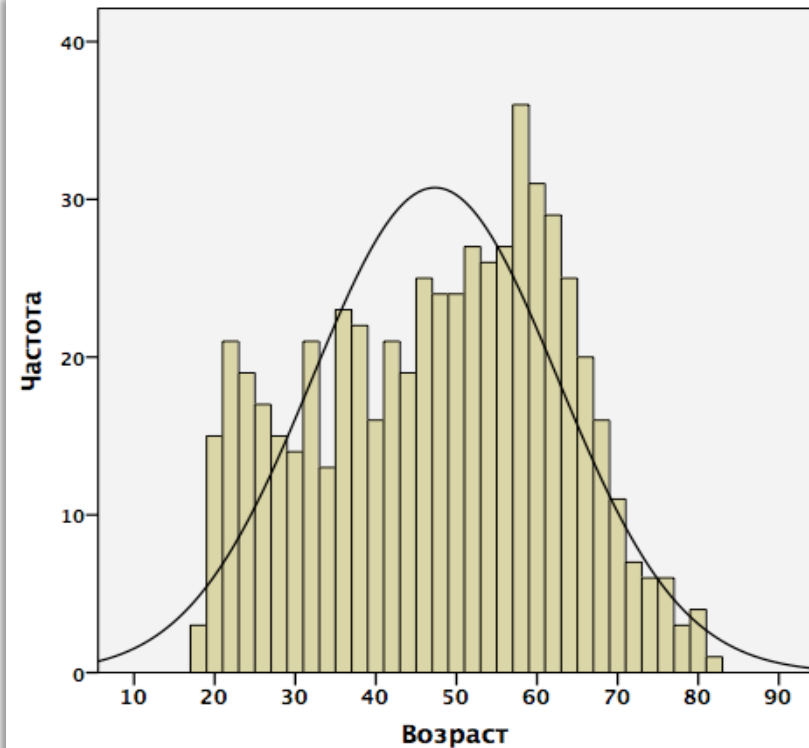


Пациентка С.В., 28 лет. В IV ОЛЛ (тотальный бластоз)/ лимфома Беркитта, двустороннее поражение яичников «bulky», матки. ВИЧ и туберкулез. Ремиссия после NHL-BFM-90 + R, R-DHAP



Регистр был разработан, заполнялся и обрабатывался в 2003 – 2020 гг. в Волгоградской области

Возраст пациентов с острыми лейкозами



- **Значимость различий между группами ОМЛ и ОЛЛ – $p < 0,05$ (Т – критерий и U – критерий): средний при ОЛЛ – 41 год, медиана – 41 год, средний при ОМЛ – 50 лет, медиана – 52 года**
- **Старше 60 лет: ОЛЛ – 22 (13%), ОМЛ – 110 (30%)**

ОМЛ (исключая ОПЛ), n=368

М/Ж: 186 / 182

Случаев старше 60 лет – 103 (28%)

Умерло: 263 (71%) из них 87 (33%) старше 60 лет

Живы: 105 (29%)

Режимы второй – третьей линии: DIDAC, HAM, FLAG-IDA, AZA-IDA-ARA

Доля алло-ТКМ: не более 5%

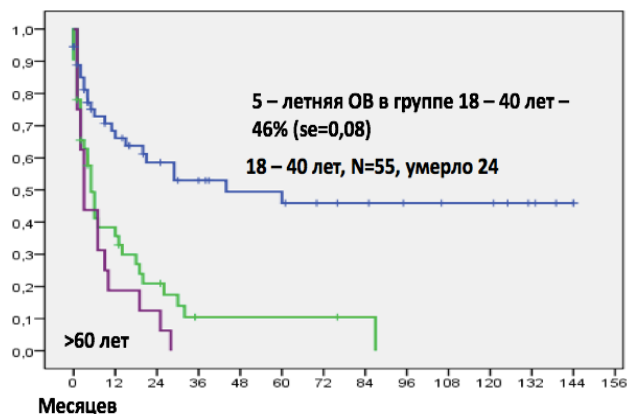
Ежегодная частота выявления мутаций FLT3: 2017 – 4 (13%) из 31, 2018 – 3 из 25 (12%), 2019 – 8 (24%) из 33

Ежегодная частота выявления комплексного кариотипа: 3 – 5 случаев (10 – 16%)

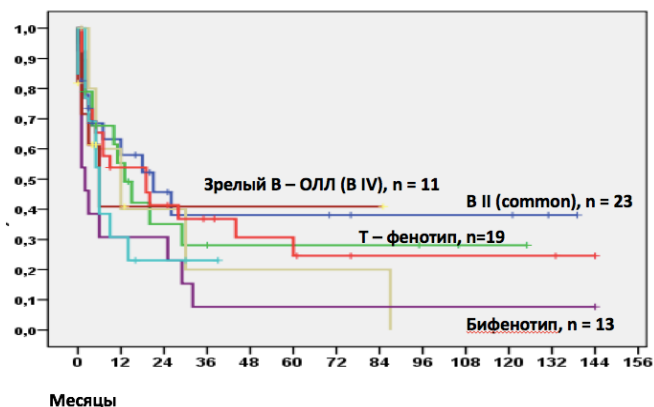
Добавление новых факторов в рубрики. ОМЛ: обязательно FLT3 и цитогенетика

ОМЛ, на период 05.2019, ОВ (группа молодых селектирована!

Реально – 35%



ОЛЛ, на период 05.2019, ОВ



Ранее заполняемые разделы:

- ✓ Возраст
- ✓ FAB-вариант
- ✓ Иммунофенотип
- ✓ Лейкоцитоз/бластоз
- ✓ Rh+
- ✓ ЛДГ
- ✓ Терапия
- ✓ Даты: ремиссия, резистентность, рецидив, смерть

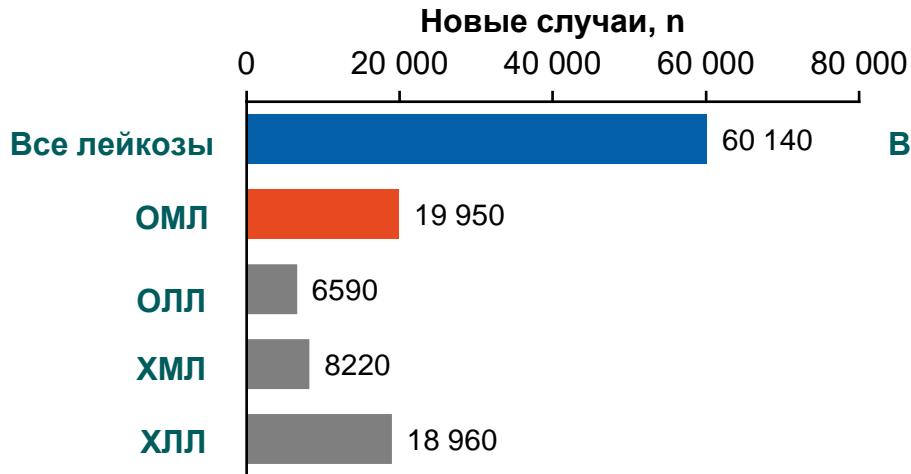
Добавление факторов («столбцов»)

- ✓ Риск по цитогенетике (**не ОМС, возможности пациента**)*
- ✓ Мутации FLT - 3 для ОМЛ (**не ОМС, возможности пациента**)*
- ✓ Мутации IDH2 для ОМЛ
- ✓ ВИЧ – статус

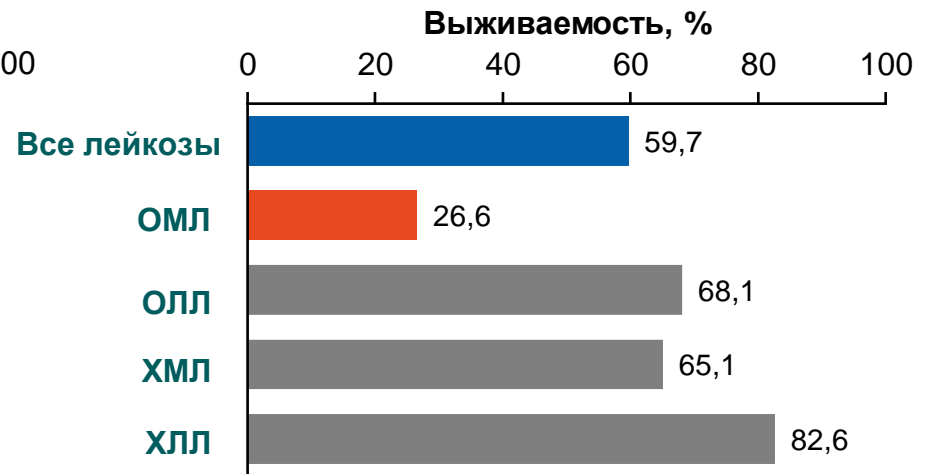
* Цитогенетика, FISH и ПЦР в ОМС **в рамках онкологии не имеют отношения к острым лейкозам.** Исключение - bcr-abl для ОЛЛ. Но! Зависит от лаборатории получившей заказ

Эпидемиология ОМЛ

Расчетное число новых случаев лейкоза в США в 2016 году¹⁻⁵



Пятилетняя выживаемость (США, 2006-2012)¹⁻⁵



ОМЛ составляет примерно 1/3 всех лейкозов



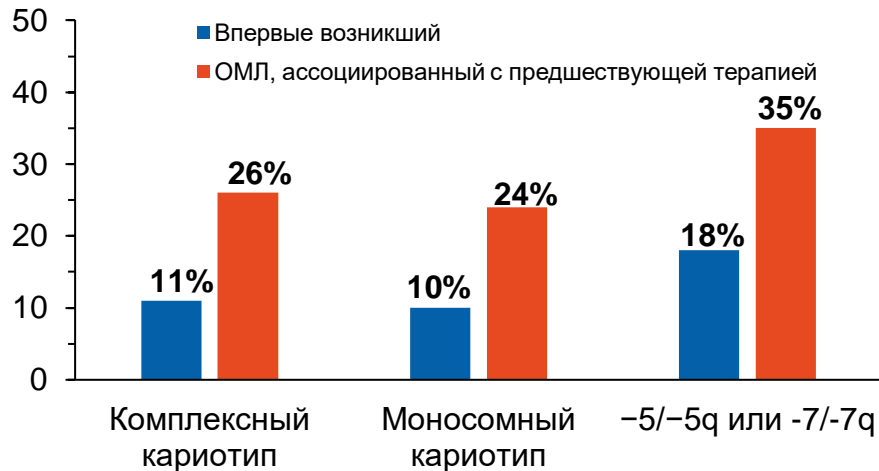
<30% пациентов с ОМЛ проживают 5 лет

- Ежегодно в Европе диагностируется 18000 новых случаев в год⁶
 - Пятилетняя выживаемость (2000-2002) составляет 17% (95% ДИ: от 16,1 до 18,0)⁷
- Частота ОМЛ повышается с возрастом
 - Средний возраст на момент постановки диагноза - 68 лет¹⁻⁵

Цитогенетические нарушения при ОМЛ

- Для ОМЛ характерен ряд хромосомных aberrаций^{1,2}
 - Утрата хромосом, например: -5 или $-7q$
 - Появление лишних хромосом, например: трисомия 8 ($+8$)
 - Хромосомные транслокации, например: $t(8;21)$ или $t(9;11)$
 - Хромосомные инверсии: $inv(16)$
- Цитогенетические отклонения встречаются у 50%-60% пациентов с впервые возникшим ОМЛ и у 75% с ОМЛ, ассоциированного с предшествующей терапией по поводу иной неоплазии (t -AML)^{1,2}

Отдельные цитогенетические нарушения у пациентов с впервые возникшим ОМЛ, по сравнению с пациентами с ОМЛ, ассоциированным с предшествующей терапией²



Воспроизведено с разрешения, источник Kayser S, et al. *Blood*. 2011;117(7):2137-2145. © 2011 Американское гематологическое общество.

inv , инверсия; t , транслокация.

1. NCCN Guidelines. Acute Myeloid Leukemia. V1. 2018. 2. Kayser S, et al. *Blood*. 2011;117:2137-2145.



FLT3 — наиболее распространенная мутация при ОМЛ¹⁻²

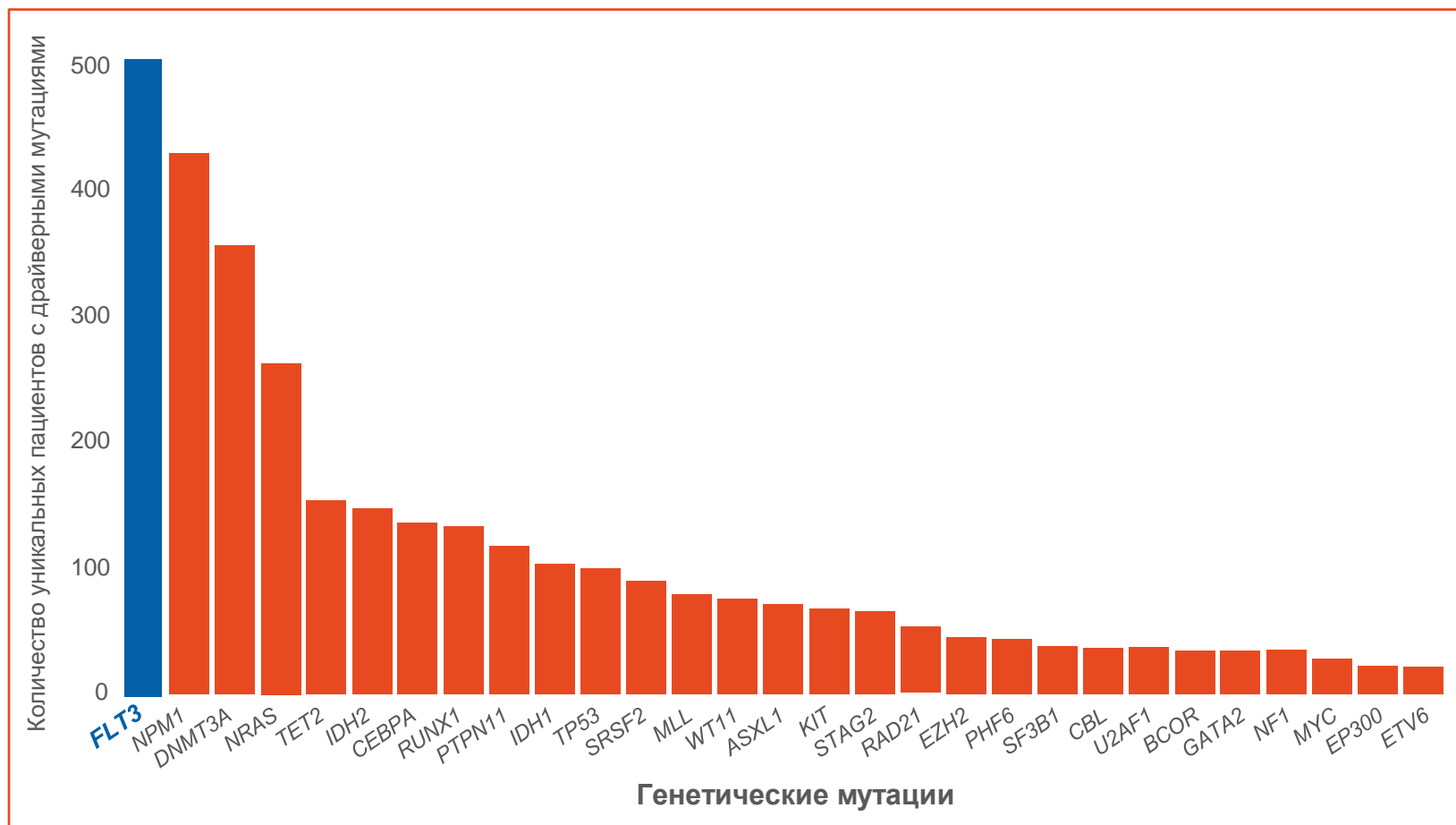


Рисунок взят из: Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, и соавт. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2209-2221.

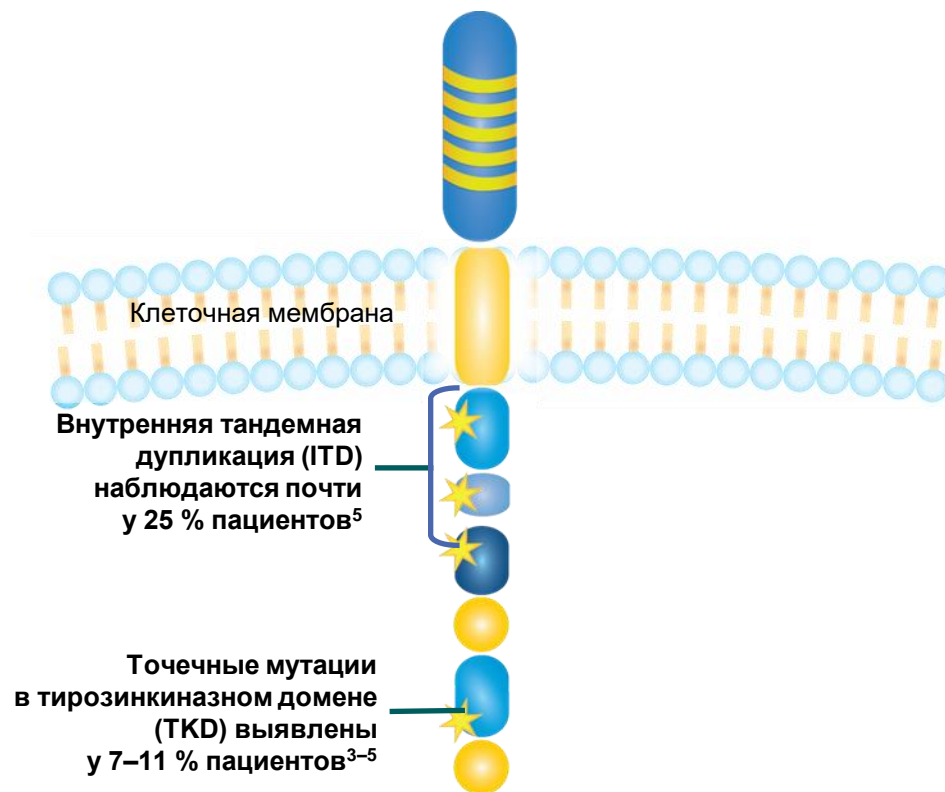
1 Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1136-1152;

2 Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2209-2221

FLT3 представляет собой рецептор тирозинкиназы III класса, экспрессируемый гемопоэтическими клетками¹

- Приблизительно у одной трети пациентов с ОМЛ выявлены мутации гена **FLT3 ITD** или **TKD**²⁻⁵

- Мутации гена **FLT3** обоих типов приводят к конститутивной активации нисходящих сигнальных путей, например **STAT**¹

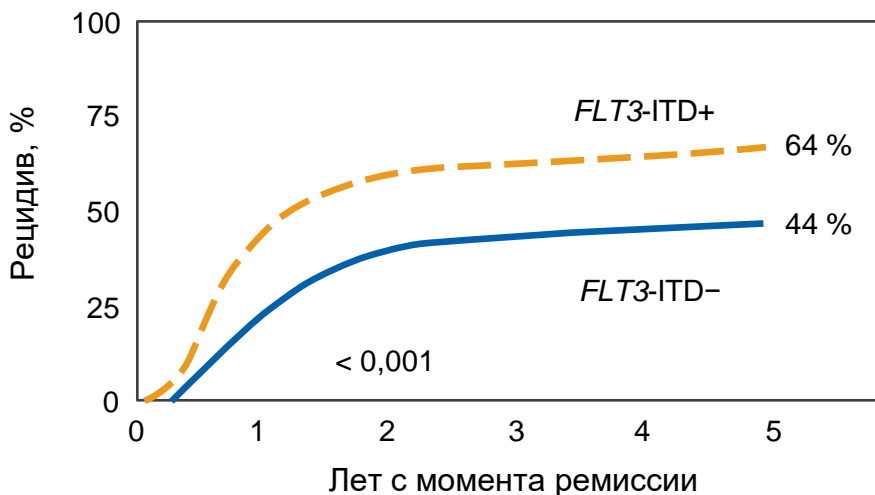


★ Мутации ITD и TKD

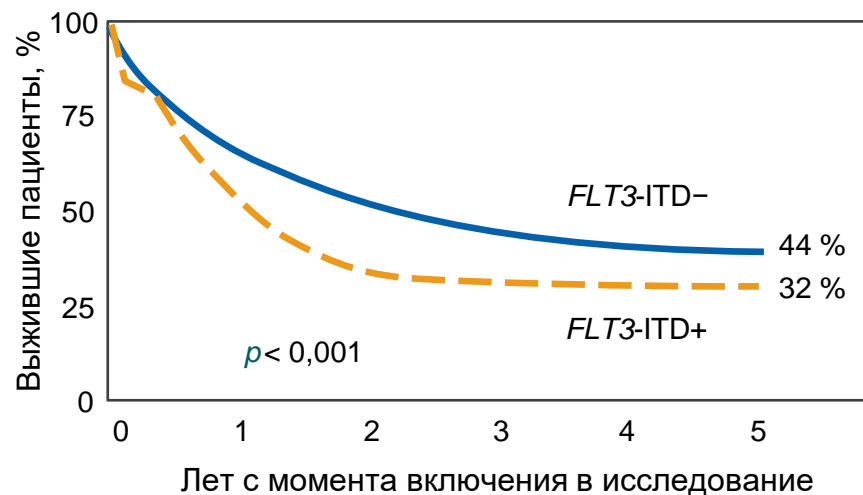
1. Choudhary C, Schwäble J, Brandts C, et al. *Blood*. 2005;106(1):265-273;
2. Fröhling S, Schlenk RF, Breitruck J, et al. *Blood*. 2002;100(13):4372-4380;
3. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-1089;
4. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1909-1918;
5. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, et al. *Blood*. 2014;124(23):3441-3449.

Мутации FLT3-ITD являются прогностическими факторами рецидива и более низкого уровня общей выживаемости^{1,2}

Ранний рецидив при FLT3-ITD ОМЛ¹



Низкая общая выживаемость при FLT3-ITD ОМЛ¹



Влияние мутаций FLT3-ITD на развитие рецидива и общую выживаемость определяли в контексте стандартной химиотерапии¹

ОМЛ, группы риска по NCCN

Risk status	Cytogenetics	Molecular abnormalities
Favorable risk	Core binding factor: inv(16) or t(16;16) or t(8;21) or t(15;17)	Normal cytogenetics: <i>NPM1</i> mutation in the absence of <i>FLT3</i> -ITD or isolated biallelic (double) <i>CEBPA</i> mutation
Intermediate risk	Normal cytogenetics: +8 alone t(9;11) Other nondefined	Core binding factor with <i>KIT</i> mutation
Poor risk	Complex (≥ 3 clonal chromosomal abnormalities): Monosomal karyotype -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 – non t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Normal cytogenetics: With <i>FLT3</i> -ITD mutation or <i>TP53</i> mutation

AML acute myeloid leukemia, *CEBPA* CCAAT/enhancer-binding protein alpha, *FLT3* FMS-like tyrosine kinase 3, *ITD* internal tandem duplication, *NCCN* National Comprehensive Cancer Network, *NPM1* nucleophosmin

Категории риска ОМЛ, представленные в рекомендациях Европейской организации по лечению лейкозов (ELN) 2017 г., включают соотношение аллелей FLT3-ITD1

Категория риска	Генетическая мутация
Благоприятный (ELN 1)	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22) ² ; <i>CBFB-MYH11</i> Мутация <i>NPM1</i> без <i>FLT3-ITD</i> или с <i>FLT3-ITD</i> с низкой частотой мутантного аллеля Биаллельная мутация <i>CEBPA</i>
Промежуточный (ELN 2)	Мутация <i>NPM1</i> и мутация <i>FLT3-ITD</i> высок. Дикий тип <i>NPM1</i> без <i>FLT3-ITD</i> или <i>FLT3-ITD</i> ^{низк.} (при отсутствии неблагоприятных генетических аномалий) ² t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> Цитогенетические аномалии, не классифицированные как благоприятные или неблагоприятные
Неблагоприятный (ELN 3)	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); реаранжировка <i>KMT2A</i> t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM(EVI1)</i> -5 или del(5q); -7; -17/abn(17p) Комплексный кариотип (≥3 хромосомных aberrаций), моносомный кариотип Дикий тип <i>NPM1</i> и <i>FLT3-ITD</i> высок. Мутация <i>RUNX1</i> Мутация <i>ASXL1</i> Мутация <i>TP53</i>



Ключевое положение

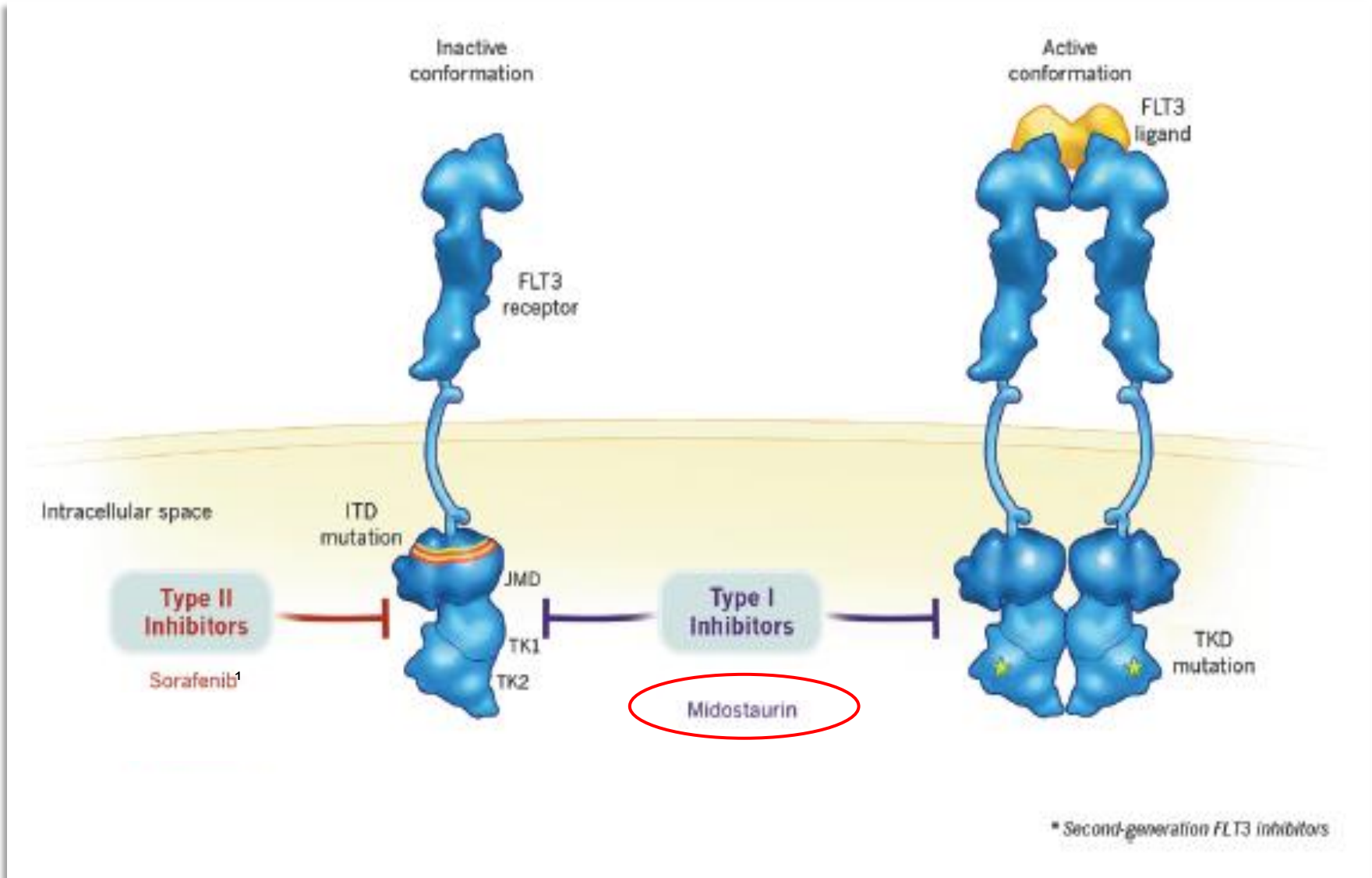
Согласно рекомендациям ELN 2017 года соотношение аллелей также играет важную роль при определении категории риска у FLT3-ITD-положительных пациентов.

В соответствии с рекомендациями **ELN 2017 года пороговое значение соотношения аллелей для отнесения FLT3-ITD к высокому уровню должно составлять 0,5.**

1. Рекомендации ELN 2017 года

2. Острый миелоидный лейкоз у взрослых: клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по диагностике, лечению и последующему наблюдению

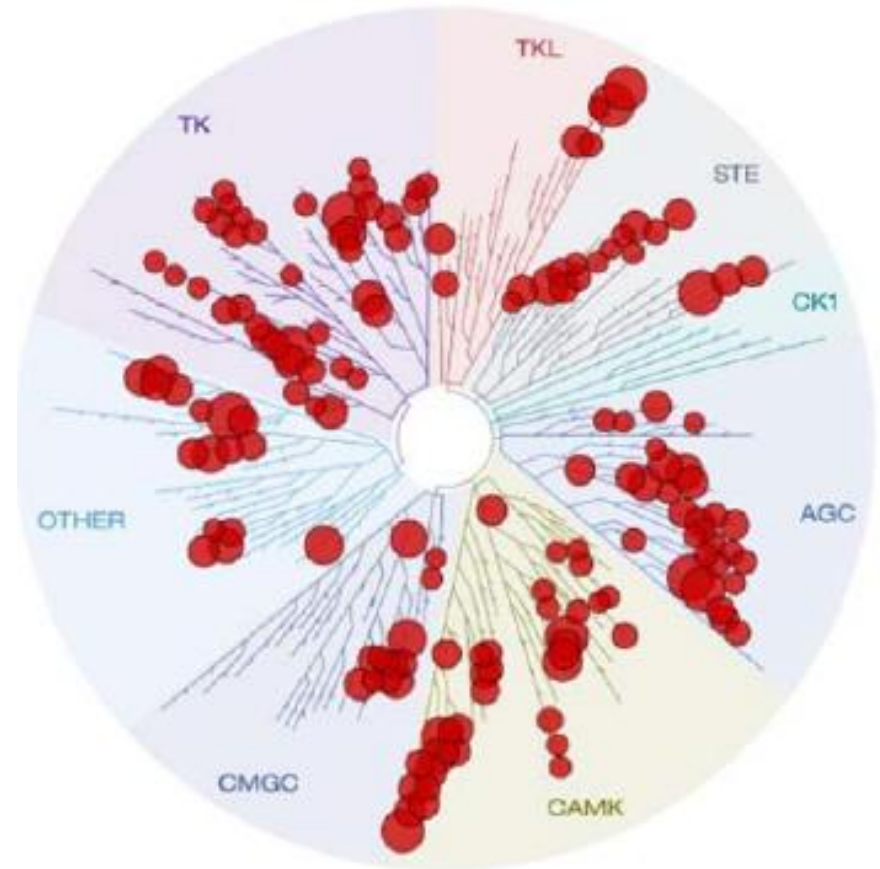
Два основных типа ингибиторов FLT3



¹Лекарственный препарат не зарегистрирован в РФ по данному показанию

Мидостаурин

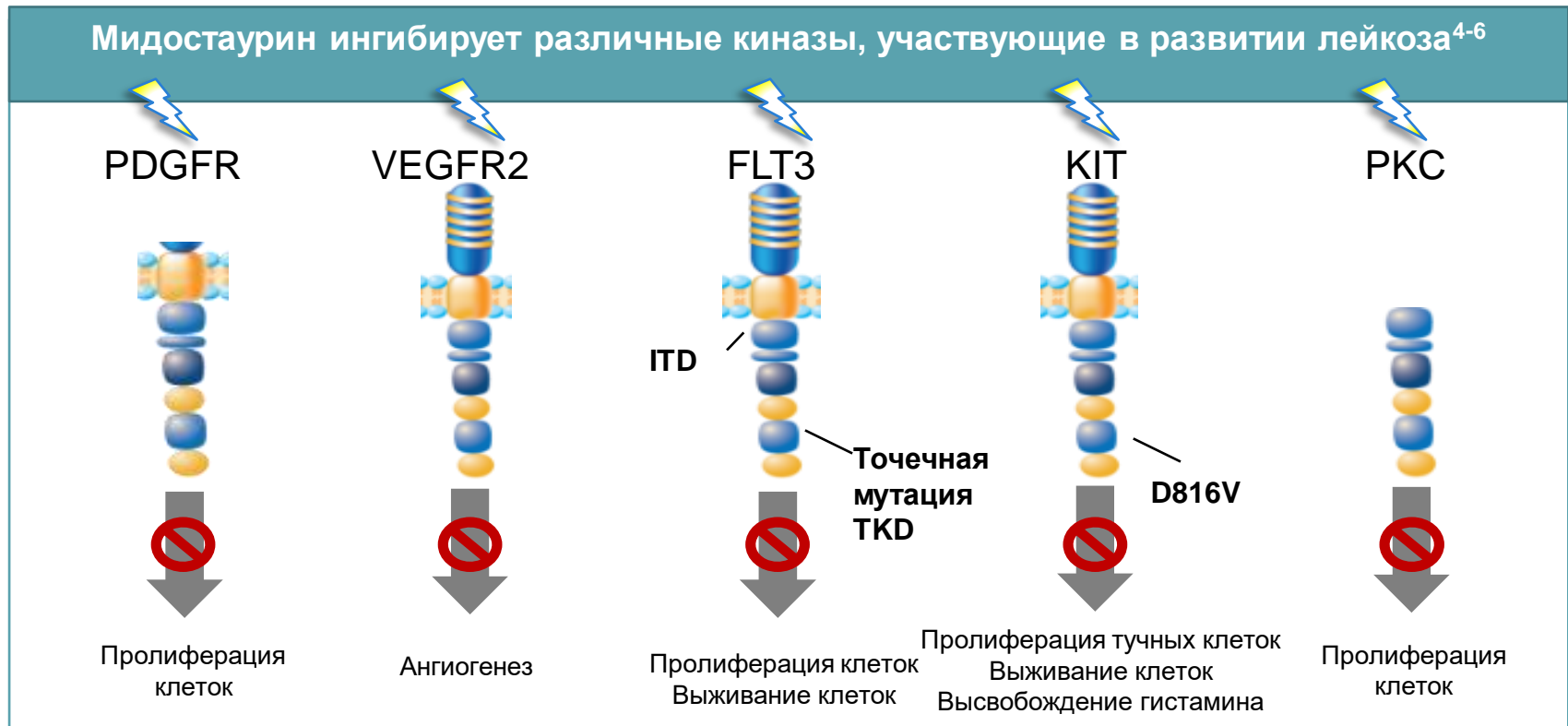
- Мидостаурин был впервые синтезирован Джорджио Караватти в 1986 г.¹
- Антипролиферативная активность в отношении ряда солидных опухолей, включая рак легкого, толстой кишки, молочной железы, меланому и глиобластому²
- Мидостаурин подвергается метаболизму преимущественно под действием цитохрома P450 3A4, образуя 3 важнейших активных метаболита³
- Важнейшим аспектом клинической разработки мидостаурина, практически нерастворимого препарата, было **получение микроэмульсии, которая обеспечила бы его быстрое всасывание и высокую биодоступность**⁴



1 Caravatti G, et al. Bioorg Med Chem Lett. 1994;4(3):399-404,
2 Fabbro D, et al. Pharmacol Ther. 1999;82(2-3):293-301,
3 He H, et al. Drug Metab Dispos. 2017;45(5):540-555,
4 Levis M, et al. Blood. 2006;108(10):3477-3483.

Мидостаурин

- Мидостаурин – мультикиназный ингибитор, **блокирующий активность FLT3 и других киназ**, участвующих в патогенезе ОМЛ¹. In vitro мидостаурин **ингибирует FLT3-WT, а также FLT3-ITD и FLT3-TKD** (D835H и D835Y)
- Мидостаурин принимается перорально в виде мягких гелевых капсул по 25 мг^{2,3}

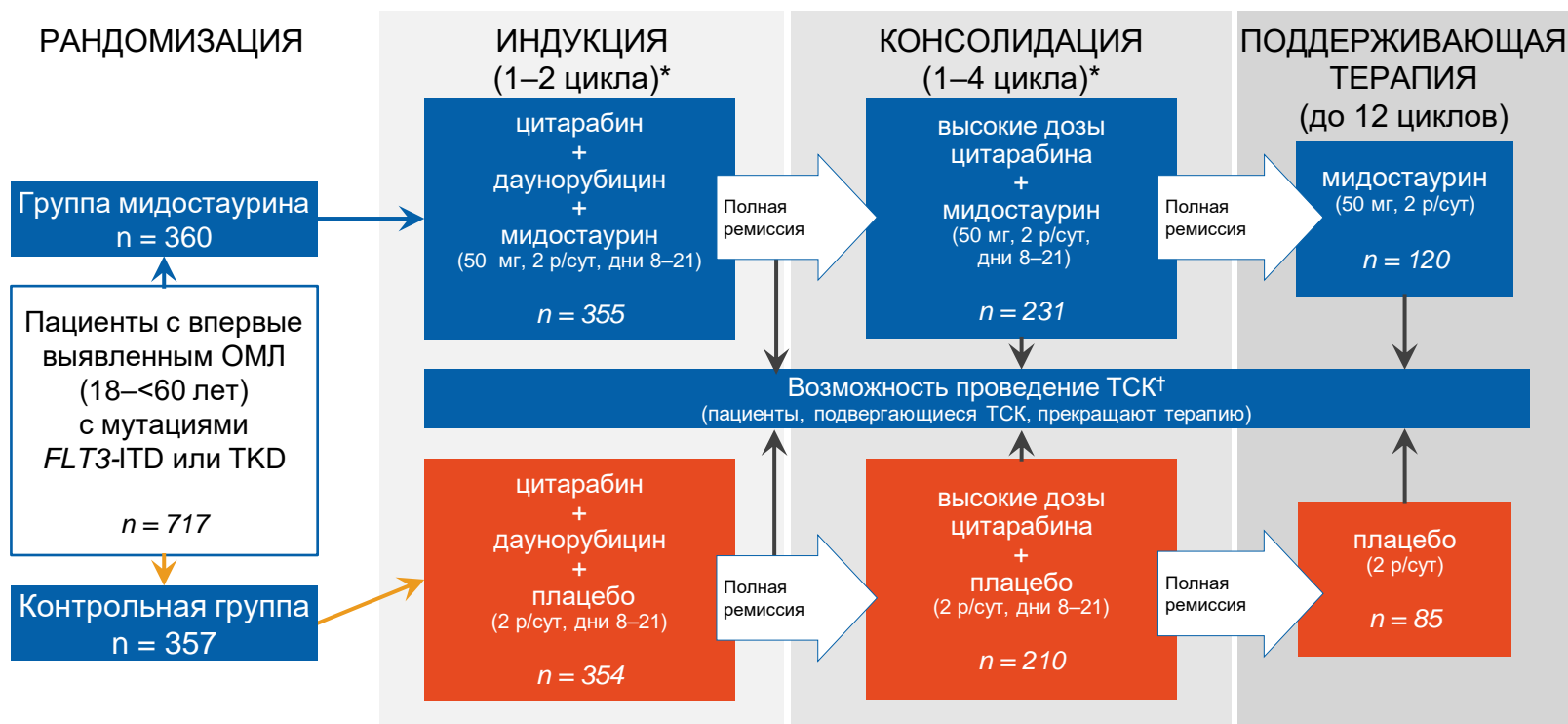


KIT, также CD117 и рецептор фактора роста стволовых клеток (SCGFR); PDGR, фактор роста, происходящий из тромбоцитов; PKC, протеинкиназа C.

1. Weisberg E, et al. *Cancer Cell*. 2002;1:433–443. 2. Stone RM, et al. *Leukemia*. 2012;26:2061–2068. 3. Fisher T, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28:4339-4345. 4. Zarrinkar PP, et al. *Blood*. 2009;114:2984-2992. 5. Fabbro D, et al. *Anti-Cancer Drug Design*. 2000;15:17-28. 6. Peter B, et al. *Leukemia*. 2016;30:464-472.

Исследование RATIFY: оценка эффективности применения мидостаурина при добавлении к стандартному лечению впервые выявленного *FLT3+* ОМЛ у взрослых^{1,2}

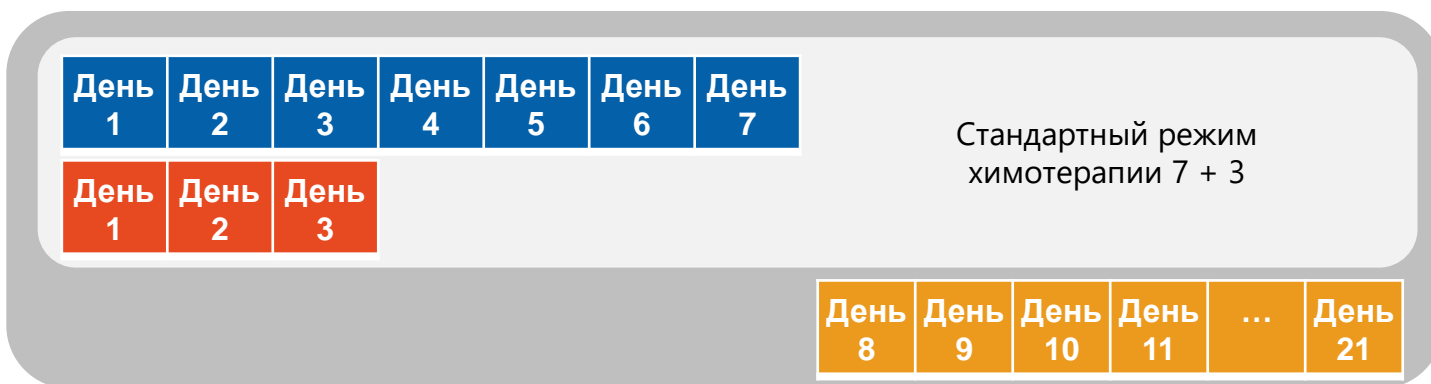
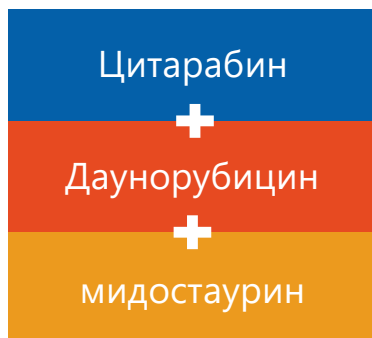
Исследование RATIFY: международное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы по оценке применения мидостаурина по сравнению с плацебо. Основная конечная точка — общая выживаемость. Мидостаурин в дозе 50 мг внутрь два раза в сутки



Цикл составлял 28 дней. Индукционная химиотерапия включала цитарабин внутривенно в дозе 200 мг/м²/сут с 1-го по 7-й день и даунорубин внутривенно в дозе 60 мг/м²/сут с 1-го по 3-й день. Консолидирующую терапию проводили высокими дозами цитарабина (3 г/м²/сут) внутривенно каждые 12 часов в 1, 3 и 5-й дни. †Трансплантация была разрешена, но не была специально предусмотрена в протоколе исследования.

Исследование RATIFY: оценка эффективности применения мидостаурина при добавлении к стандартному лечению впервые выявленного *FLT3+* ОМЛ у взрослых^{1,2}

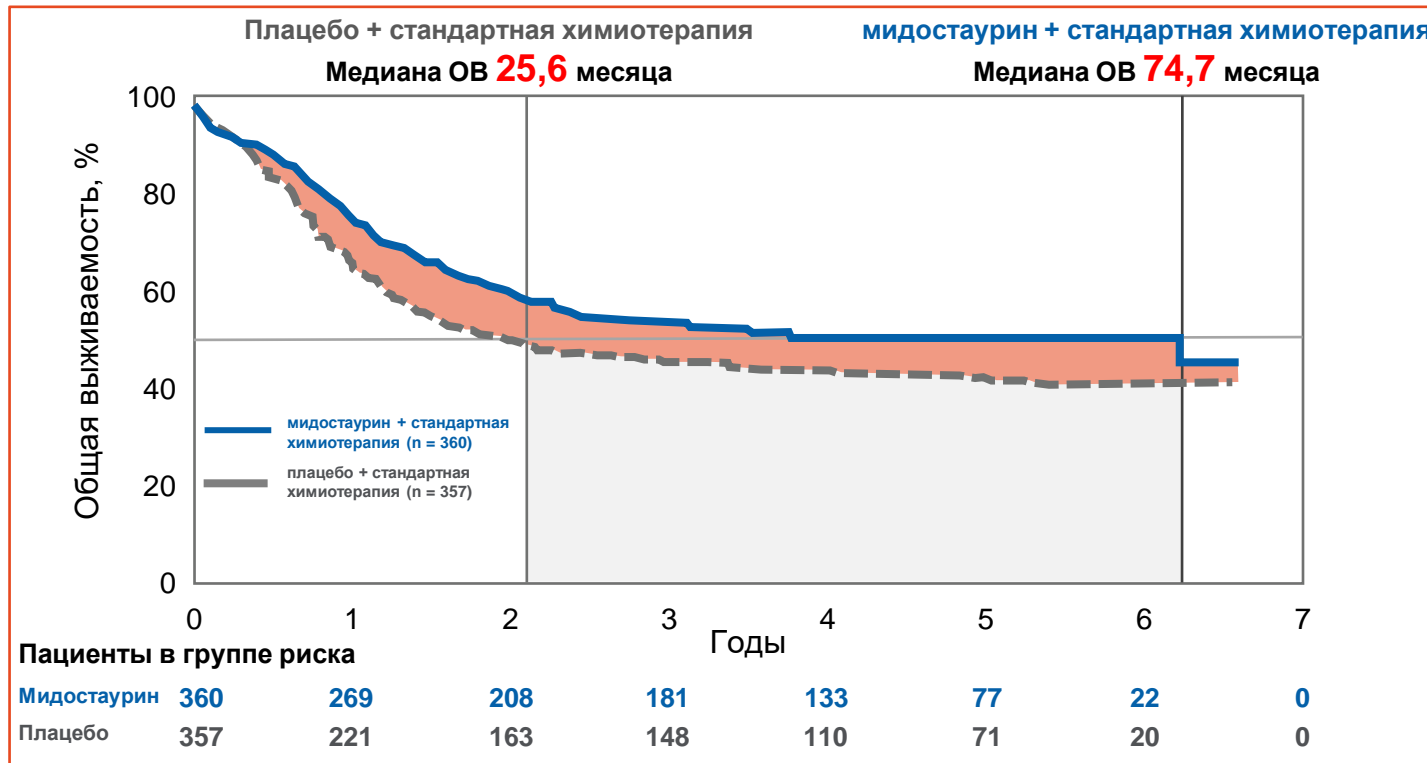
ИНДУКЦИЯ
(1–2 цикла)



↑
начало применение мидостаурина
Необходимо наличие результатов анализа на мутацию гена *FLT3*

Цикл составлял 28 дней. Индукционная химиотерапия включала цитарабин внутривенно в дозе 200 мг/м²/сут с 1-го по 7-й день и даунорубицин внутривенно в дозе 60 мг/м²/сут с 1-го по 3-й день. Трансплантация была разрешена, но не была отдельно прописана в протоколе исследования. мидостаурин в дозе 50 мг внутрь 2 р/сут.

Общая выживаемость у пациентов, получавших мидостаурин, была существенно выше (без цензурирования при ТСК)



22 %

снижение
риска
смерти¹

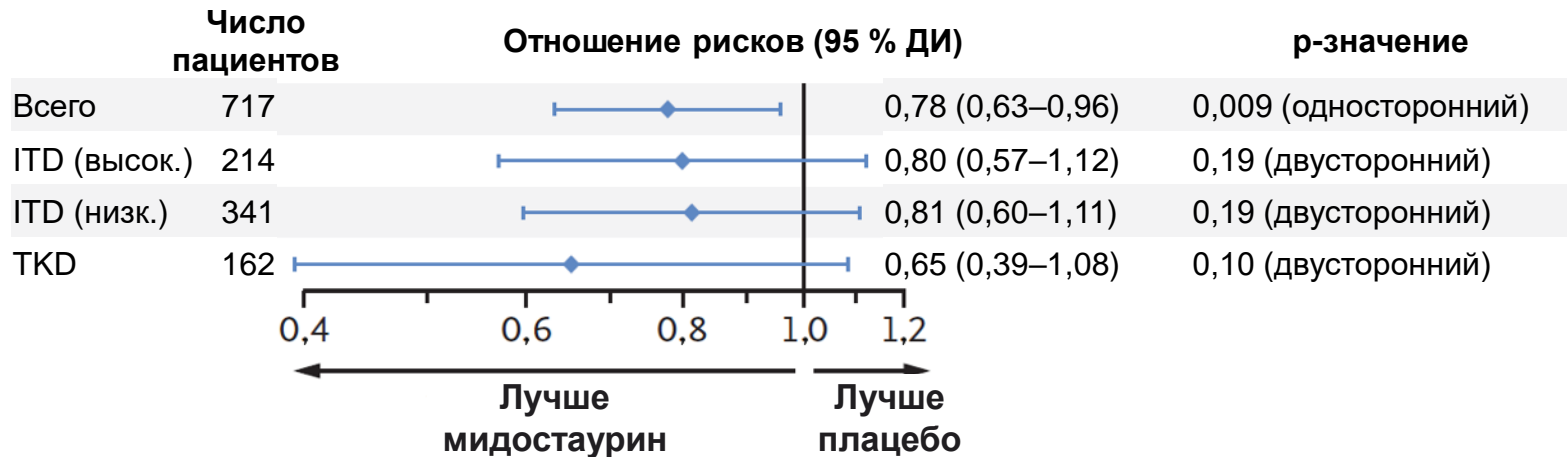
OR = 0,77

(95% ДИ 0,63–0,95)
 $p=0,0078$

У *FLT3*-положительных пациентов с впервые выявленным ОМЛ, получающих мидостаурин в комбинации с химиотерапией, **отмечено значимое улучшение медианы общей выживаемости (25,6 месяца в группе плацебо и 74,7 месяца в группе мидостаурина)** с 22 % снижением риска смерти в сравнении с химиотерапией без добавления мидостаурина (отношение рисков (OR) = 0,77, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,63; 0,95; $p = 0,016$ для двустороннего критерия)¹.

Во всех группах пациентов в исследовании RATIFY отмечен положительный эффект при применении мидостаурина¹

Общая выживаемость



Соотношение сигналов для стратификации пациентов:

- *FLT3*-ITD высок.: соотношение >0,7
- *FLT3*-ITD низк.: соотношение 0,05–0,7
- *FLT3*-TKD: соотношение ≥ 0,05



Ключевое положение

У всех пациентов с мутациями гена *FLT3* был отмечен положительный эффект при применении мидостаурина, независимо от типа мутации гена *FLT3* или соотношения сигналов

Результаты более поздних исследований свидетельствуют, что соотношение аллелей ITD, равное 0,5, является лучшим определяющим фактором при составлении прогноза. В рекомендации ELN 2017 года включены категории риска *NPM1/FLT3-ITD*, которые определены на основании порогового значения соотношения аллелей (CA) ITD, равного 0,5, и статуса мутации *NPM1*²

1. Stone RM, Mandrekar SJ, Laumann SK, et al. *NEJM*. 2017;377:454-64.

2. Döhner K, et al. *Blood*. 2020;135(5):371-380.

Частота развития серьезных нежелательных реакций в группах мидостаурина и плацебо одинакова¹



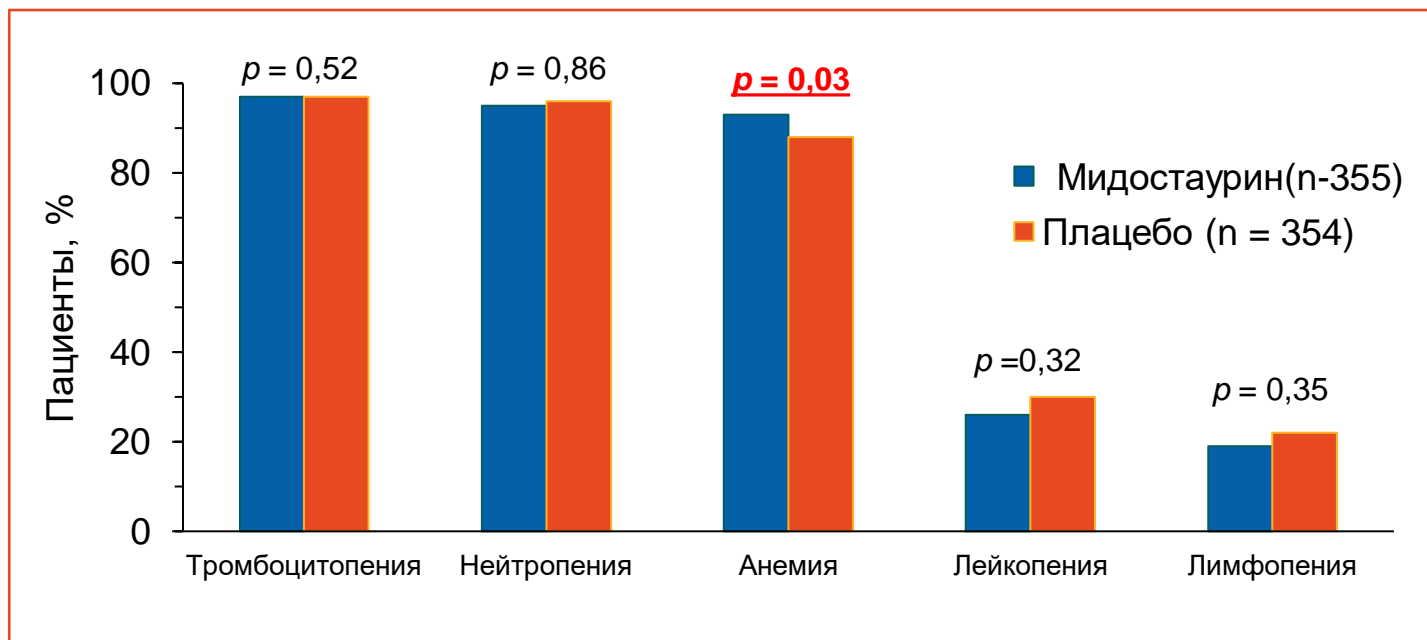
^а Под инфекцией понимают несколько терминов: инфекция с нейтропенией 3-й или 4-й степени (АЧН < $1,0 \times 10^3$ /мкл), инфекции с нормальным АЧН или нейтропенией 1-й или 2-й степени, инфекция с неизвестным АЧН, оппортунистическая инфекция, связанная с лимфопенией \geq 2-й степени, прочие инфекции.

^б Общая слабость, включая астению, апатию и общее недомогание.

^с В том числе пневмонит и легочные инфильтраты.

Единственным гематологическим нежелательным явлением 3-й или 4-й степени, которое чаще встречалось в группе мидостаурина в сравнении с плацебо была анемия¹

НЯ ≥ 3 -й степени тяжести, развившиеся у ≥ 20 % пациентов, независимо от групповой принадлежности



Ретроспективный поисковый анализ группы пациентов в исследовании RATIFY на основании рекомендаций ELN 2017 г.¹

Цель настоящего ретроспективного поискового исследования — изучение *прогностического и предиктивного влияния генотипов NPM1/FLT3-ITD*, классифицированных в соответствии с группами риска рекомендаций ELN 2017 г. у пациентов, рандомизированных **в рамках исследования RATIFY** по оценке применения мидостаурина в дополнение к стандартной химиотерапии

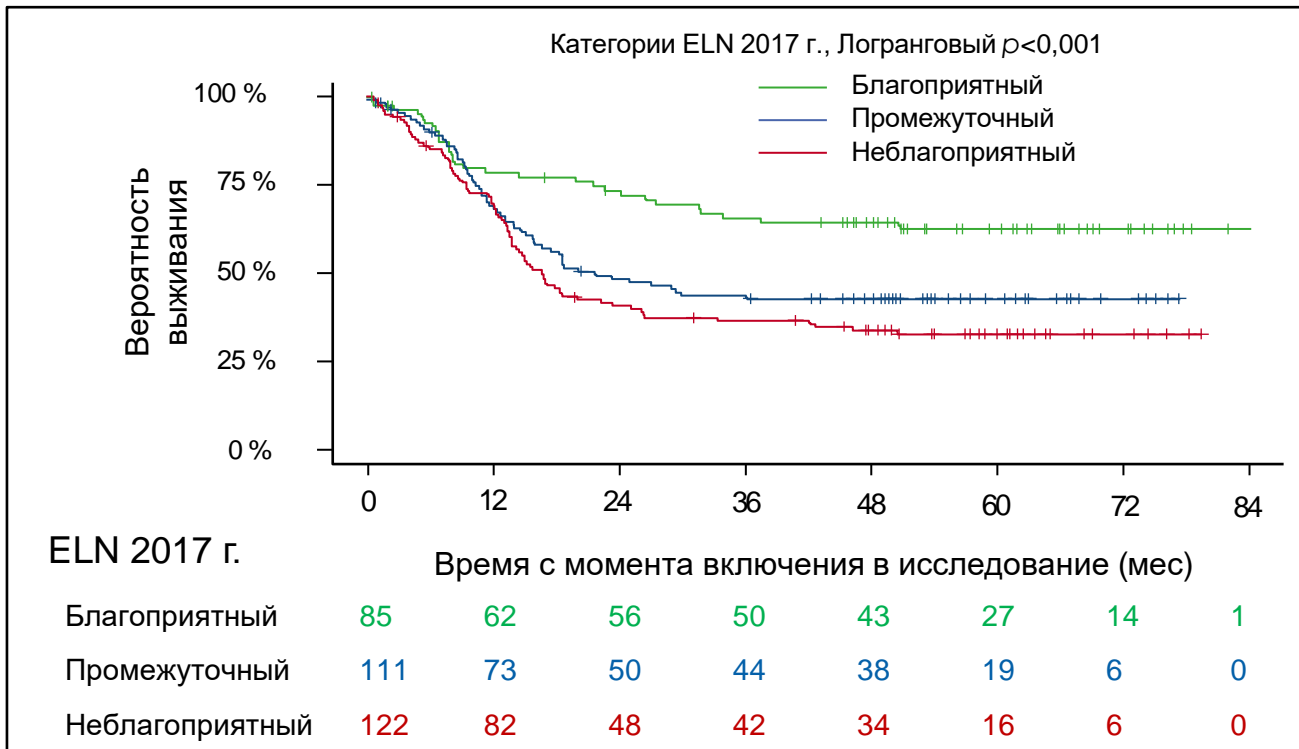
Соответствие критериям включения: пациенты соответствовали критериям включения в клиническое исследование при показателях, превышающих диагностическое пороговое значение **FLT3-ITD CA ($\geq 0,05$)**. Полное определение категорий риска по ELN могло быть проведено у 318 из 549 пациентов с FLT3-ITD ОМЛ, участвовавших в исследовании.

Ретроспективный анализ

- Влияние генотипов NPM1/FLT3-ITD, определенных в соответствии с рекомендациями ELN 2017 г. у пациентов с ОМЛ. Для данного анализа было принято пороговое значение $CA = 0,5$ (*низкий уровень = 0,05–0,5; высокий уровень = $\geq 0,5$*), так как данное пороговое значение обладает более высокой прогностической способностью и было принято в классификации групп риска рекомендаций ELN 2017 г.
- Роль аллогенной ТГСК у пациентов с разными генотипами. В нескольких группах было установлено, что **пациенты благоприятной группы риска с генотипом NPM1^{mut}/FLT3-ITD^{низк} могут не получить ожидаемой пользы при проведении аллогенной ТГСК в первой линии терапии.**

Группа неблагоприятного прогноза, характеризуется самым низким уровнем общей выживаемости¹

Влияние на общую выживаемость разных генотипов NPM1/FLT3-ITD, классифицированных в соответствии с прогностическими группами рекомендаций ELN 2017 г.

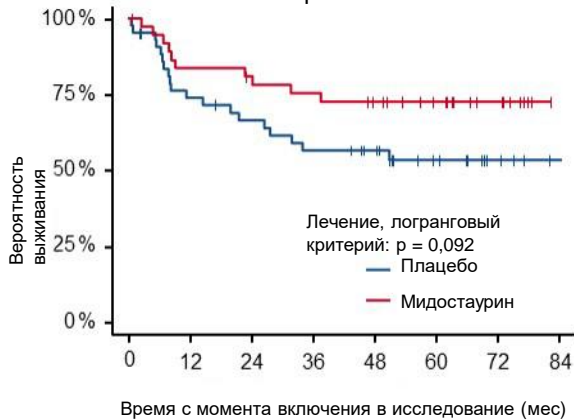


Ключевое положение

Наилучшие показатели вероятности 5-летней общей выживаемости были отмечены у пациентов группы благоприятного прогноза ОМЛ (0,62), за которыми следовали пациенты из группы промежуточного прогноза ОМЛ (0,43) и пациенты из группы неблагоприятного прогноза ОМЛ (0,33).

У пациентов во всех прогностических группах более высокие показатели ОВ наблюдались у пациентов, получавших мидостаурин¹

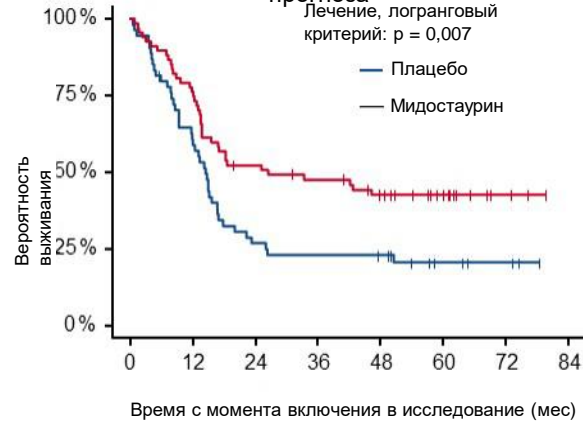
Группа благоприятного прогноза



Лечение	0	12	24	36	48	60	72	84
Плацебо	47	31	27	23	20	11	5	1
Мидостаурин	38	31	29	27	23	16	9	0

Группа благоприятного прогноза (ОВ):
плацебо 53 % по сравнению
с мидостаурином 73 %

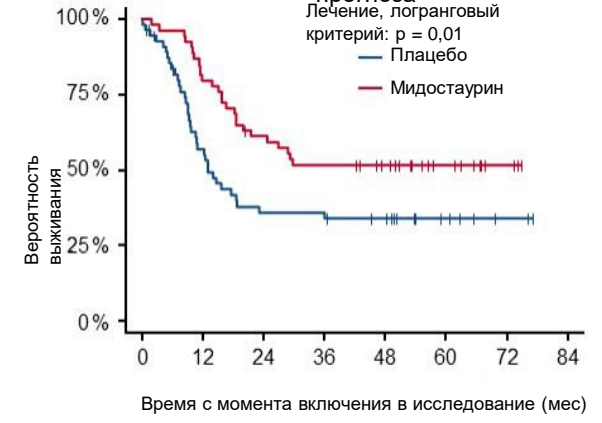
Группа неблагоприятного прогноза



Лечение	0	12	24	36	48	60	72	84
Плацебо	54	31	14	12	11	5	3	0
Мидостаурин	68	51	34	30	23	11	3	0

Группа неблагоприятного прогноза (ОВ):
плацебо 20 % по сравнению
с мидостаурином 43 %

Группа промежуточного прогноза



Лечение	0	12	24	36	48	60	72	84
Плацебо	57	30	18	17	15	6	2	0
Мидостаурин	54	43	32	27	23	13	4	0

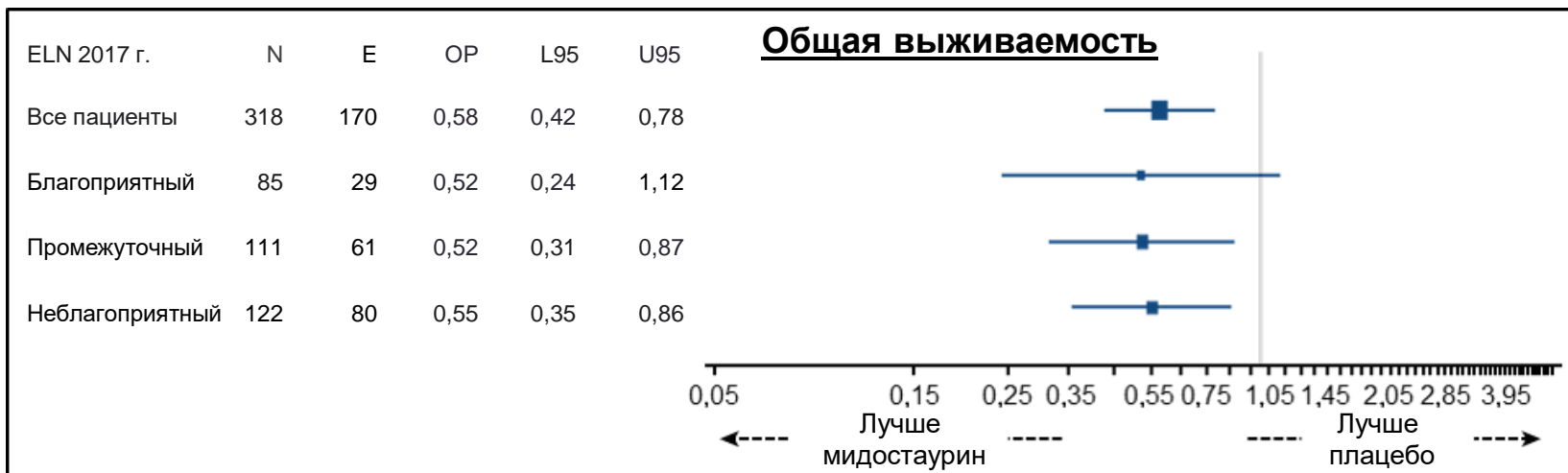
Группа промежуточного прогноза (ОВ):
плацебо 34 % по сравнению
с мидостаурином 52 %



Ключевое положение

Применение мидостаурина оказывало благоприятное влияние на показатели ОВ при FLT3-ITD ОМЛ у пациентов во всех трех прогностических группах ELN. Медиана ОВ и 5-летняя ОВ в группах плацебо и мидостаурина составили 16,6 месяца и 0,34 и «не достигнуто» и 0,53 соответственно.

Во всех группах у пациентов, получавших терапию мидостаурином, наблюдались более высокие показатели ОВ и лучший ответ на индукционную терапию¹



	Все пациенты	Мидостаурин	Плацебо	p
Ответ на индукционную терапию, %				
Благоприятный	69,4	71,1	68,1	0,82
Промежуточный	63,1	66,7	59,6	0,56
Неблагоприятный	51,6	57,4	44,4	0,20

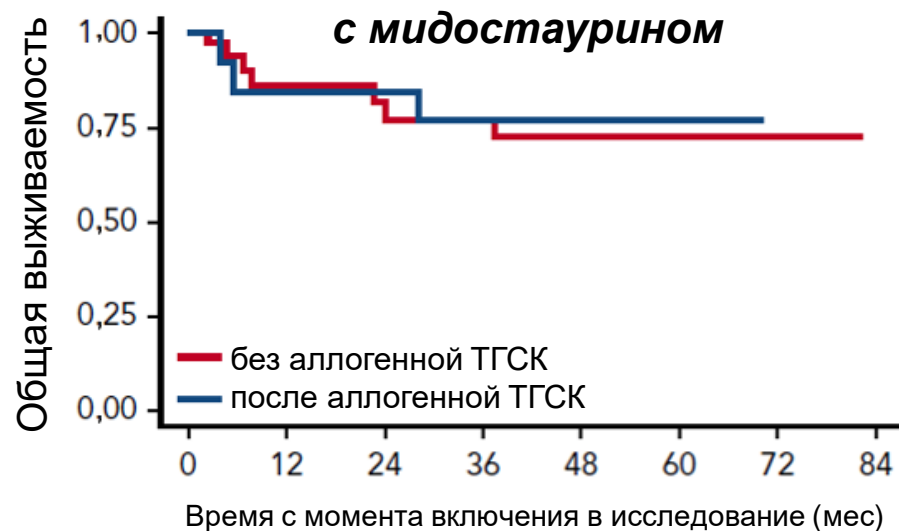
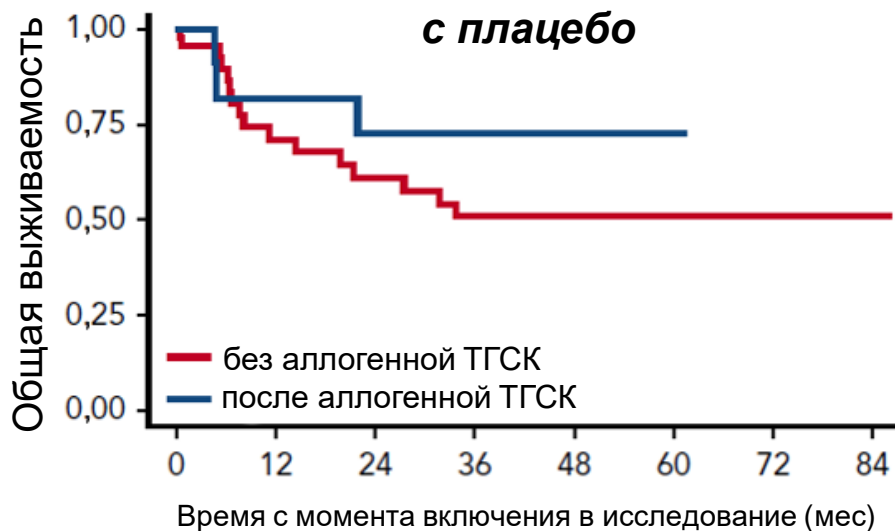


Ключевое положение

Во всех трех группах отмечали благоприятный эффект применения мидостаурина на показатели ОВ и ответа на терапию.

Не выявлено значимого преимущества при выполнении аллогенной ТГСК у пациентов группы благоприятного прогноза, получавших терапию мидостаурином¹

ELN: группа благоприятного прогноза

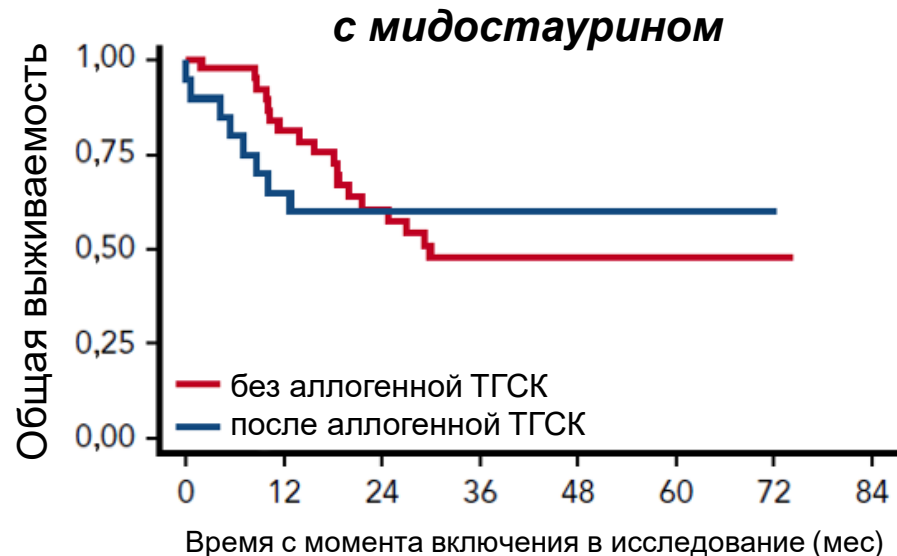
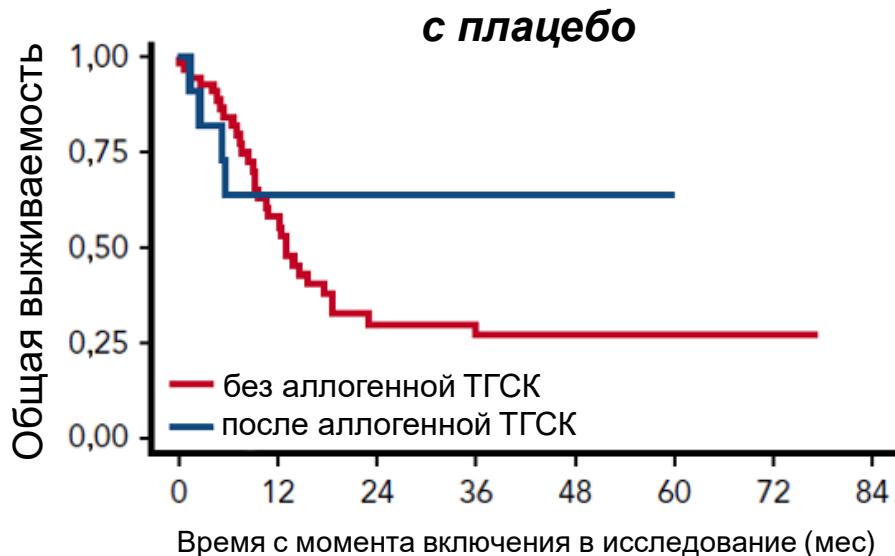


Ключевое положение

Учитывая недостаточно выраженный эффект применения ТГСК, стандартную консолидирующую терапию в сочетании с мидостаурином можно использовать в качестве варианта постремиссионной терапии у пациентов с FLT3-ITD, относящихся к группе благоприятного прогноза по ELN, а проведение аллогенной ТГСК может быть отложено до развития первого рецидива.

Как и у пациентов группы благоприятного прогноза, не показано преимущества при выполнении аллогенной ТГСК у пациентов группы промежуточного прогноза, получавших терапию мидостаурином¹

ELN: группа промежуточного прогноза

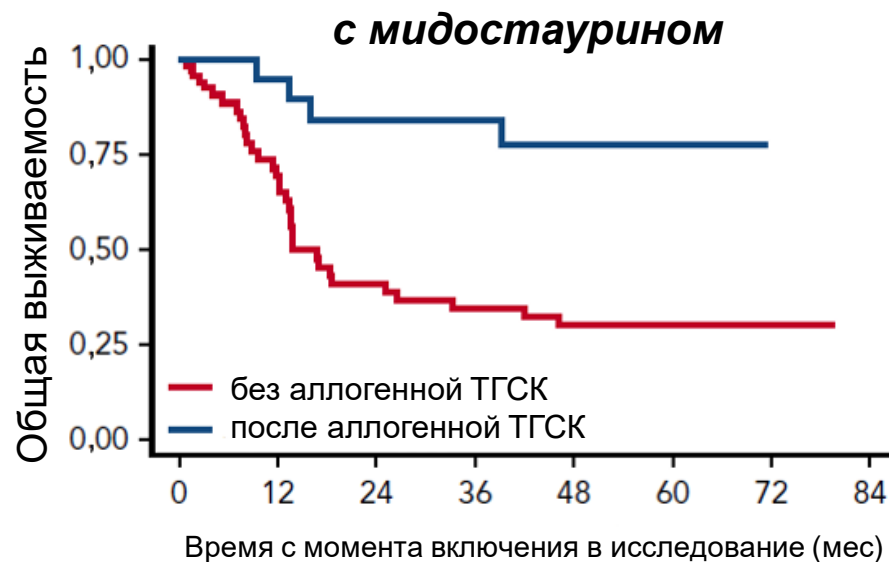
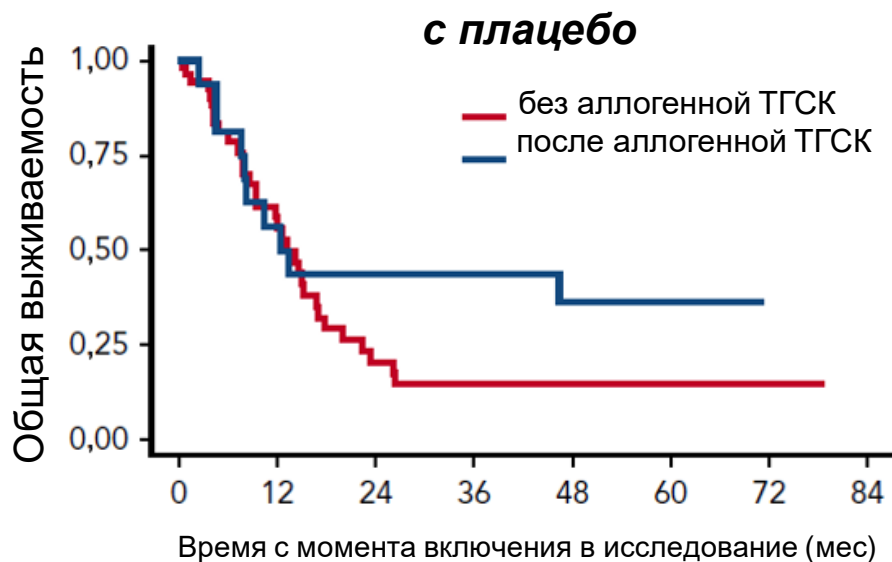


Ключевое положение

На основании результатов этого исследования можно разработать подобные стратегии лечения для многих пациентов с FLT3-ITD ОМЛ группы промежуточного прогноза ELN, большинство из которых также являются носителями мутации NPM1.

Значимое преимущество в ОВ при выполнении аллогенной ТГСК отмечено в группе пациентов неблагоприятного прогноза ¹

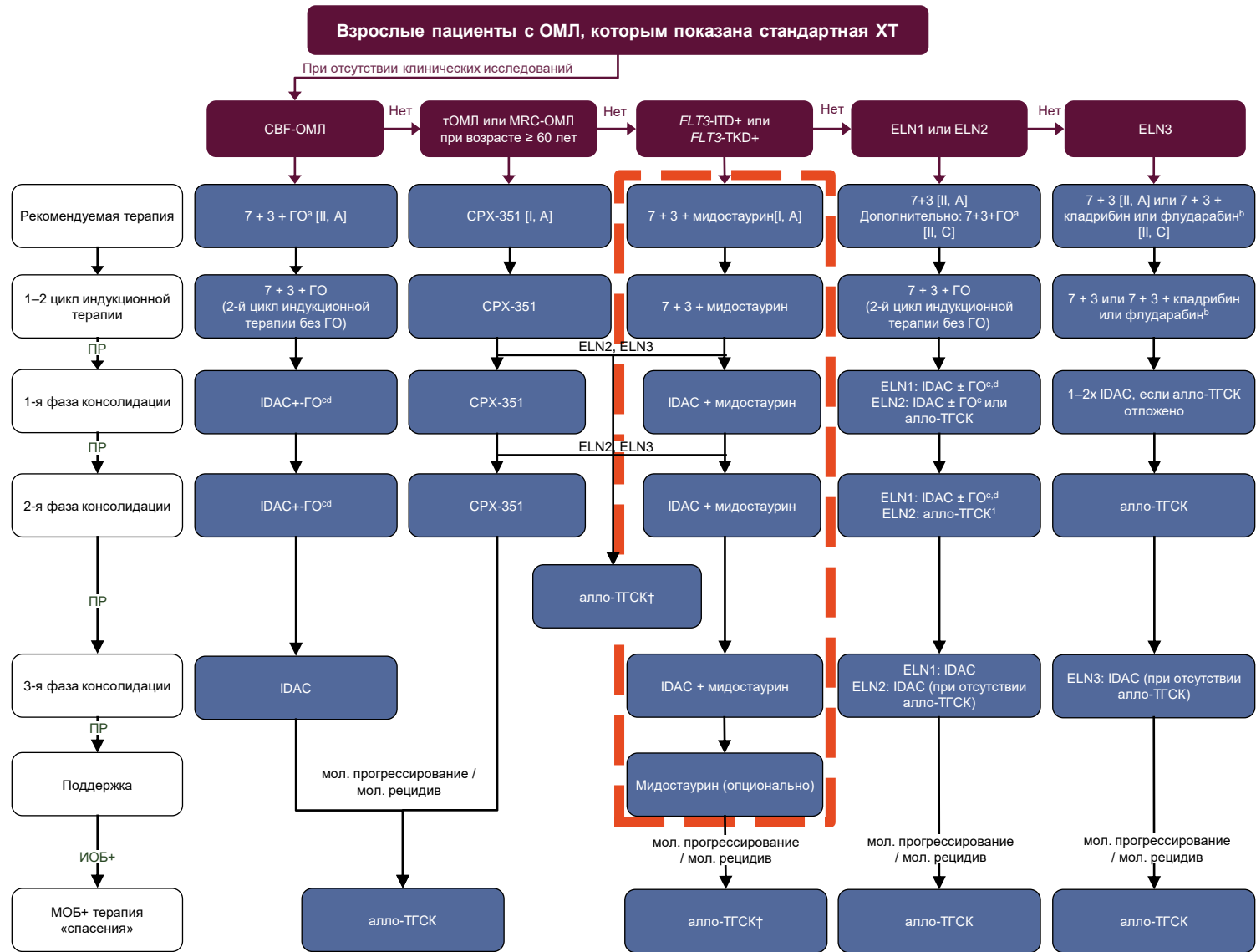
ELN: группа неблагоприятного прогноза



Ключевое положение

Положительный ответ при выполнении аллогенной ТГСК (ОР = 0,39) наблюдается у пациентов группы неблагоприятного прогноза. При этом, при применении мидостаурина исходы у пациентов этой группы были лучше, чем у пациентов, получавших плацебо, вне зависимости от проведения аллогенной ТГСК

ESMO рекомендует алгоритм лечения для терапии первой линии у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ (соответствующих критериям для проведения стандартной химиотерапии)



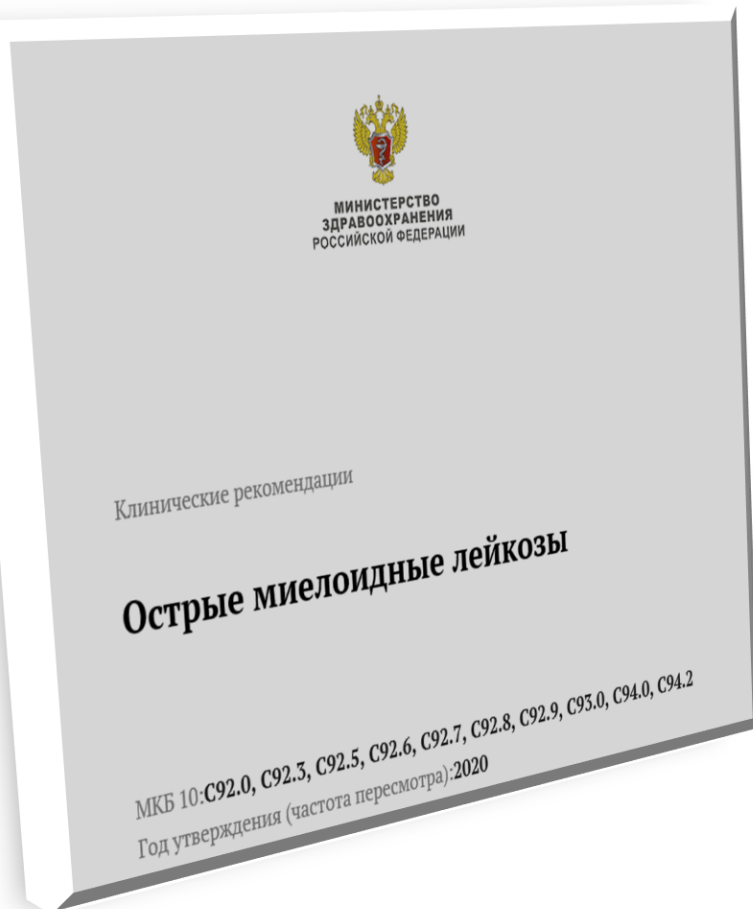
Ключевое положение

Клинические рекомендации ESMO содержат указания по проведению терапии мидостаурином циклами в течении 1–28 дней 12 месяцев в качестве поддерживающей терапии у FLT3-положительных пациентов, получавших мидостаурин во время индукционной или консолидирующей фаз

†: Подробную информацию см. на странице примечаний

1. Острый миелоидный лейкоз у взрослых: клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по диагностике, лечению и последующему наблюдению, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018>

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



5. 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.*

<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/108>

*Лекарственный препарат Сорафениб не зарегистрирован в РФ по данному показанию

Клиническое значение мутаций гена *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD в эпоху мидостаурина

Пациентов с мутациями *FLT3*-ITD и TKD включали в исследование RATIFY независимо от кариотипа

Мидостаурин добавляли к стандартному лечению впервые выявленного *FLT3*+ ОМЛ в 8-й день

Применение мидостаурина приводило к значительному улучшению общей выживаемости и бессобытийной выживаемости

Применение мидостаурина способствовало улучшению исходов у пациентов с любой из двух рассматриваемых мутаций гена *FLT3*-ITD и TKD

Мутации гена *FLT3* при ОМЛ из прогностических факторов стали факторами отбора на проведение терапии мидостаурином

Клинические рекомендации ESMO 2020 содержат рекомендации по проведению терапии мидостаурином в течение 12 месяцев в качестве поддерживающей терапии у *FLT3*-положительных пациентов, получавших мидостаурин во время индукционной или консолидирующей фаз

Спасибо за внимание!