



# Таргетная терапия острых миелоидных лейкозов

Шуваев В.А.  
г.Москва, 2020 г



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»

## Актуальные проблемы лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ)

- Общая пятилетняя выживаемость больных ОМЛ составляет около 25%
- Возраст и коморбидность ограничивают использование высокодозной химиотерапии и алло-ТКМ
- Расшифровка молекулярно-генетических особенностей патогенеза отдельных форм ОМЛ дает возможность разработки таргетной терапии с целью улучшения результатов лечения и повышения общей выживаемости

# Классификация острых миелоидных лейкозов

- FAB (1976-1987 гг.) – только морфология при микроскопии и цитохимия
- ВОЗ (2000-2016 гг.) – цитогенетика и молекулярная генетика

# Классификация острых миелоидных лейкозов ВОЗ

## ОМЛ с генетическими аномалиями

ОМЛ t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*

ОМЛ inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);  
*CBFB-MYH11*

Острый промиелоцитарный лейкоз *PML-RARA*

ОМЛ t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*

ОМЛ t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*

ОМЛ inv(3) или t(3;3)(q21.3q26.2); *GATA2, MECOM*

ОМЛ (мегакариобластный)

t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*

ОМЛ *BCR-ABL1*

ОМЛ с мутациями *NPM1*

ОМЛ с биаллельными мутациями *CEBPA*

ОМЛ с мутациями *RUNX1*

ОМЛ с миелодиспластическими изменениями

ОМЛ связанный с терапией

ОМЛ иначе не обозначенный

ОМЛ с минимальной дифференцировкой

ОМЛ без созревания

ОМЛ с созреванием

Острый миеломонобластный лейкоз

Острый монобластный лейкоз

Острый эритробластный лейкоз (Истинный эритролейкоз)

Острый мегакариобластный лейкоз

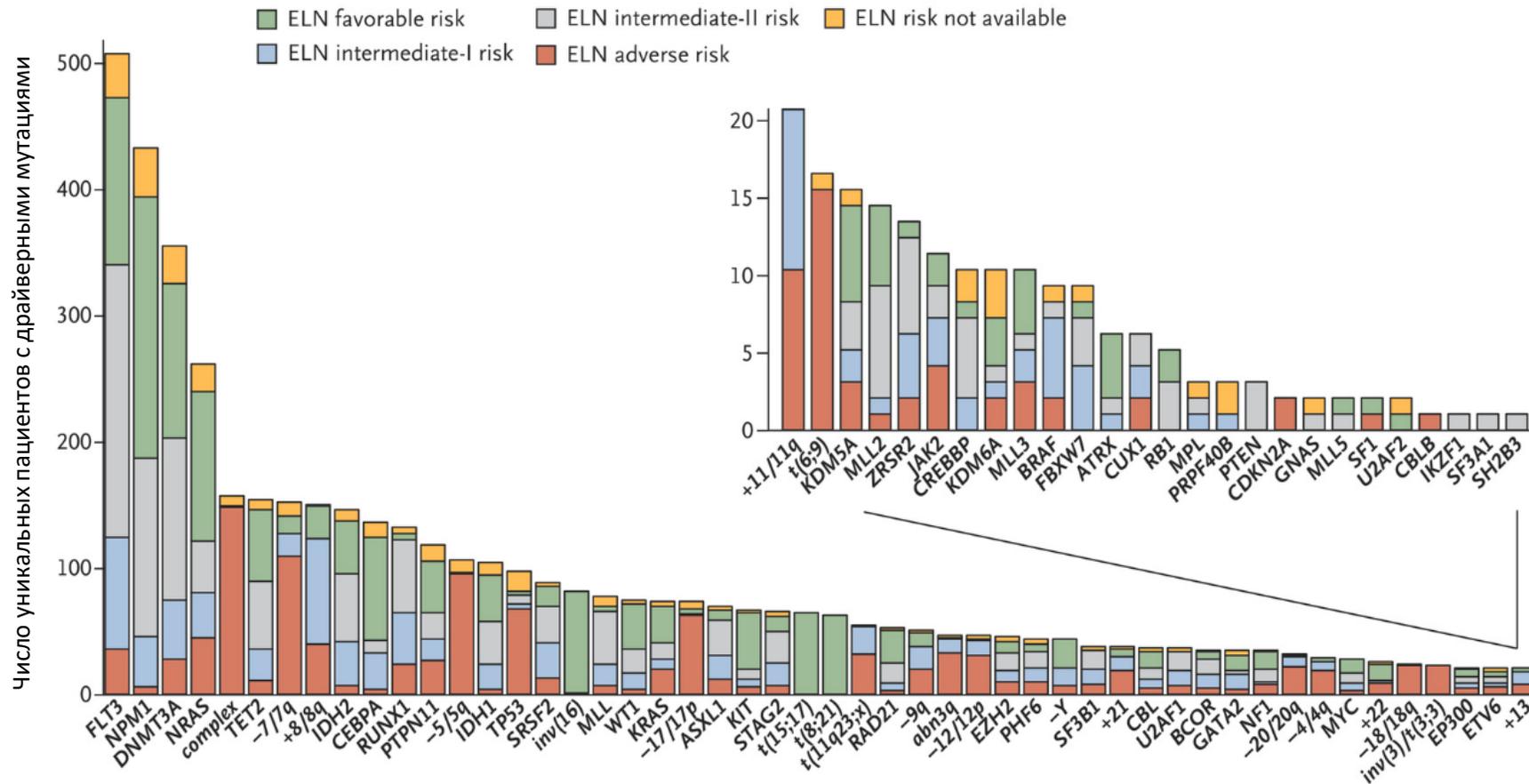
Острый базофильный лейкоз

Острый панмиелоз с миелофиброзом

Миелоидная саркома

Миелоидные новообразования, ассоциированные с синдромом Дауна

# Цитогенетический и мутационный ландшафт ОМЛ



## Наиболее частые мутации при ОМЛ

FLT3 ITD	20-25%
FLT3 TKD	7%
NPM1	40%
IDH1/2	5-10%
CEBPA	5-10%
MLL	7%
RAS	10-20%
WT1	8%

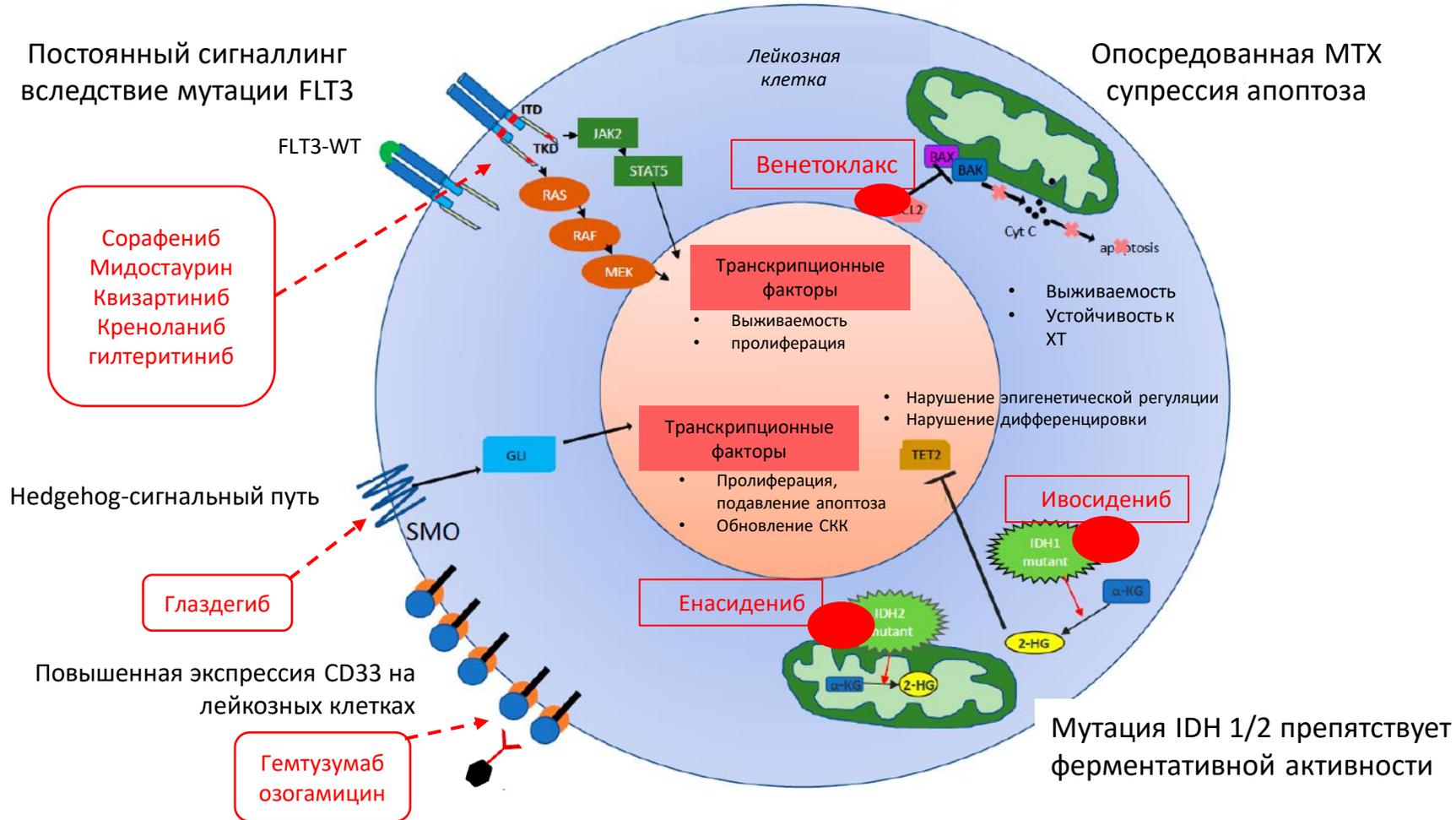
- Таргетное ресеквенирование 111 генов миелоидных злокачественных новообразований ( в комбинации с цитогенетическим профилем) у 1540 пациентов
- 5234 драйверных мутаций ( т.е. слияние генов, нарушение числа копий, генные мутации ) вовлекают 76 локусов
- Мутация 7 генов у > 10% пациентов; 12 генов – у 5-10%; 24 генов – у 2-5%; 37 генов – у < 2 % пациентов

# Стратификация риска по результатам исследования на наличие мутаций FLT3 согласно классификации ELN

Категория риска ELN	Генетическая aberrация
<b>Благоприятный</b>	Мутация NPM1 без FLT3-ITD или с FLT3-ITD при низком аллельном соотношении
<b>Промежуточный</b>	Мутация NPM1 и FLT3-ITD при высоком аллельном соотношении; ИЛИ NPM1 дикого типа без FLT3-ITD или с FLT3-ITD при низком аллельном соотношении и без генетических аномалий с неблагоприятным риском
<b>Неблагоприятный</b>	NPM1 дикого типа и FLT3-ITD при высоком аллельном соотношении

- ELN рекомендует проведение молекулярного исследования на наличие обеих мутаций *FLT3/ITD* и *FLT3/TKD* в рамках диагностического обследования пациентов с ОМЛ
  - Результаты исследования на наличие мутаций *FLT3* должны быть получены в течение 48–72 часов (у пациентов с показаниями для проведения интенсивной терапии), а результаты дополнительного молекулярного исследования — в течение первого цикла лечения
- Наличие активирующих мутаций в *FLT3* имеет прогностическое значение, и у таких пациентов может быть эффективно использование FLT3-киназ
- Поскольку наличие *FLT3/ITD* сопряжено с менее благоприятным прогнозом, стратификация рисков у пациентов с мутацией *FLT3* основана на аллельном соотношении
  - Такие показатели, как наличие мутаций в *NPM1* и соотношение аллелей *FLT3/ITD* и аллелей дикого типа, целесообразно также использовать для стратификации заболевания

# Точки приложения современных таргетных препаратов в терапии ОМЛ



FLT3-WT – FLT3 дикий тип; SMO - seven-pass G-protein-coupled receptor smoothened; СКК-стволовые клетки крови, MTX- митохондрия

# Терапия острых миелоидных лейкозов:

рекомендации NCCN, версия 1.2020

(уровень доказательности 2A)

Кандидаты для интенсивной индукционной химиотерапии

Возраст  $\geq 60$  лет

Благоприятный  
цитогенетический риск

FLT3 мутация  
(ITD или TKD)

Ранее леченный ОМЛ,  
ОМЛ как исход из МДС,  
ХММЛ

Неблагоприятный  
цитогенетический риск

Другие рекомендуемые  
режимы для  
промежуточного  
и плохого прогноза ОМЛ

- Стандартные дозы цитарабина 200 мг/м<sup>2</sup> 7 дней с даунорубицином 60 мг/м<sup>2</sup> 3 дня и однократное введение гемтузумаба озогамицина 3 мг/м<sup>2</sup> (с повышением до 4,5 мг/м<sup>2</sup>) 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/м<sup>2</sup> 7 дней с идарубицином 12 мг/м<sup>2</sup> или даунорубицином 60-90 мг/м<sup>2</sup> или митоксантроном 12 мг/м<sup>2</sup> в течение 3-х дней
- Стандартные дозы цитарабина 200 мг/м<sup>2</sup> 7 дней с даунорубицином 60 мг/м<sup>2</sup> 3 дня и оральный мидостаурин 50 мг каждые 12 часов с 8 по 21 день
- Липосомальный даунорубицин 44 мг/м<sup>2</sup> и цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в течение 90 минут в дни 1, 3 и 5 X 1 цикла
- Венетоклакс ежедневно (100 мг в 1 день, 200 мг в 2 день и 400 мг в день 3 и последующие дни) и децитабин 20 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 5 день 28-дневного цикла\*\*
- Или Венетоклакс ежедневно (100 мг в 1 день, 200 мг в день 2 и 400 мг в день 3 и последующие дни) и азацитидин 75 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 7 день 28-дневного цикла\*\*
- Или Венетоклакс 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/м<sup>2</sup>/сутки в течение 10 дней 28-дневного цикла\*\*
- Или режимы сниженной интенсивности (азацитидин, децитабин)\*
- Стандартные дозы цитарабина 100-200 мг/ м<sup>2</sup> 7 дней с идарубицином 12 мг/ м<sup>2</sup> или даунорубицином 60-90 мг/ м<sup>2</sup> или митоксантроном 12 мг/ м<sup>2</sup> в течение 3-х дней
- Или стандартные дозы цитарабина 200 мг/ м<sup>2</sup> 7 дней с даунорубицином 60 мг/ м<sup>2</sup> 3 дня и однократное введение гемтузумаба озогамицина 3 мг/ м<sup>2</sup> (с повышением до 4,5 мг/ м<sup>2</sup>) 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

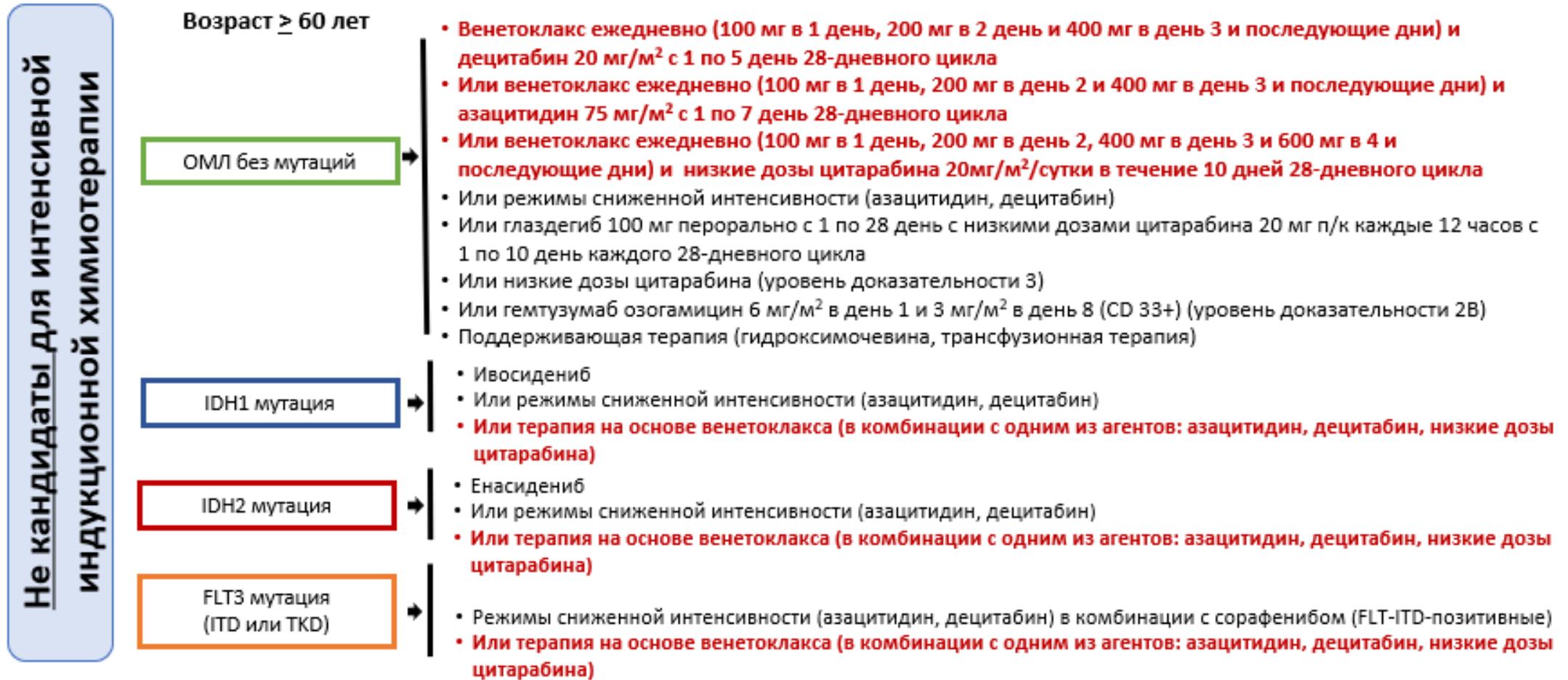
\*- уровень доказательности 2B

\*\* - данные показания не зарегистрированы в РФ

# Терапия острых миелоидных лейкозов:

## рекомендации NCCN, версия 1.2020

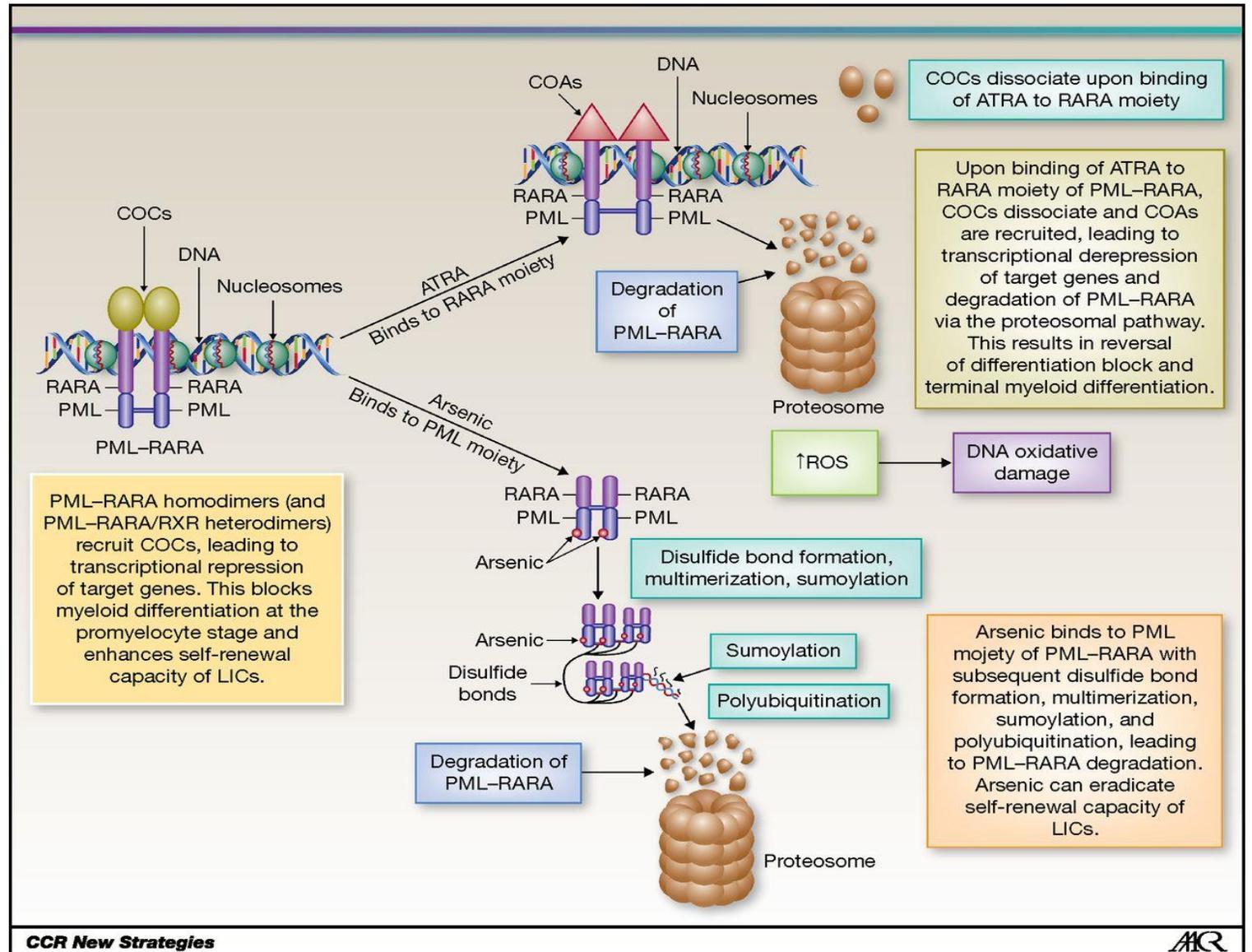
(уровень доказательности 2A)



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

# Терапия отдельных генетических вариантов ОМЛ

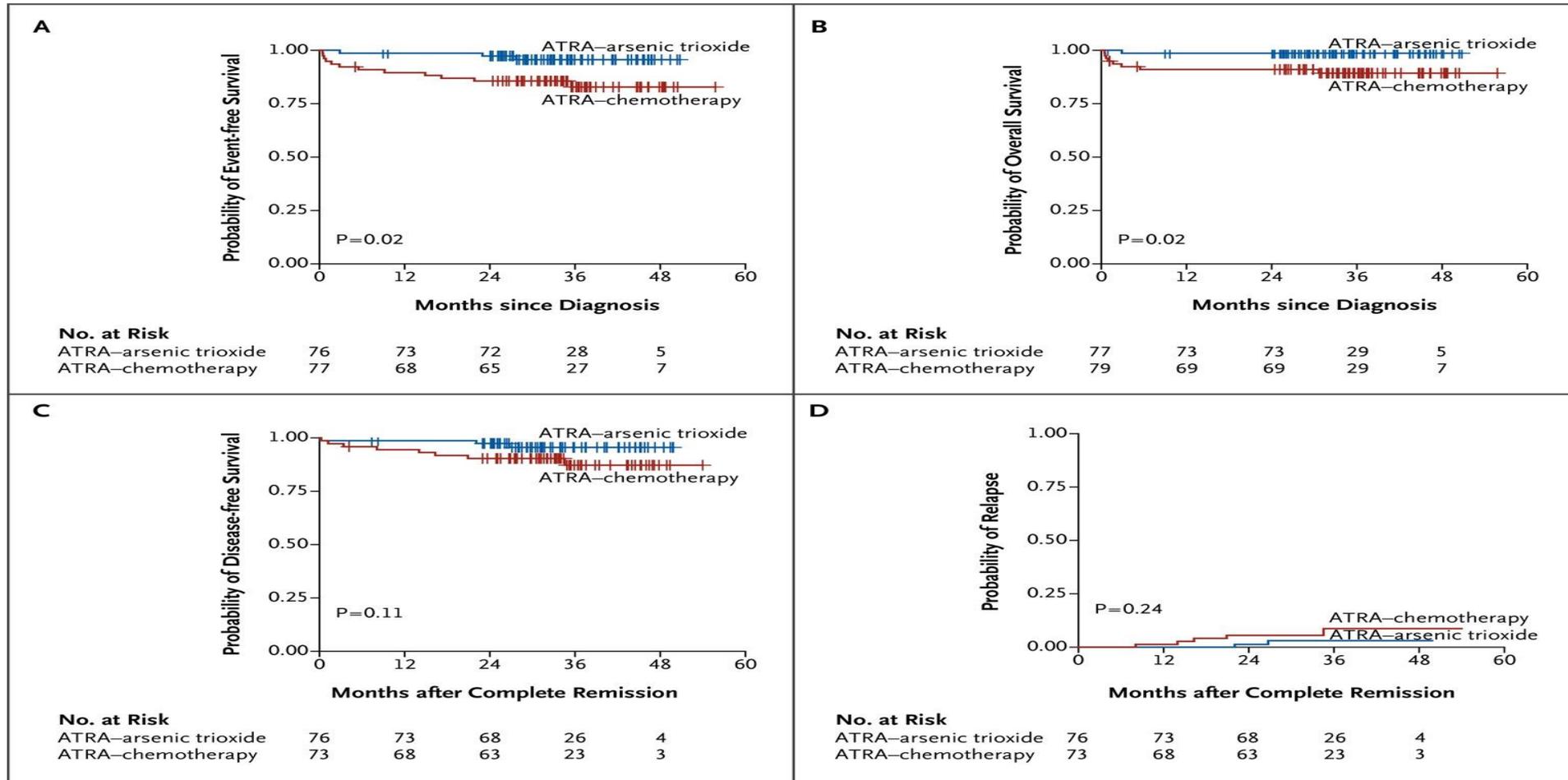
Острый  
промиелоцитарный  
лейкоз *PML-RARA*  
– АТРА 45  
мг/м<sup>2</sup> +  
триоксид  
мышьяка  
0,15-0,3 мг/кг



# Терапия отдельных генетических вариантов ОМЛ

Острый промиелоцитарный лейкоз *PML-RARA*

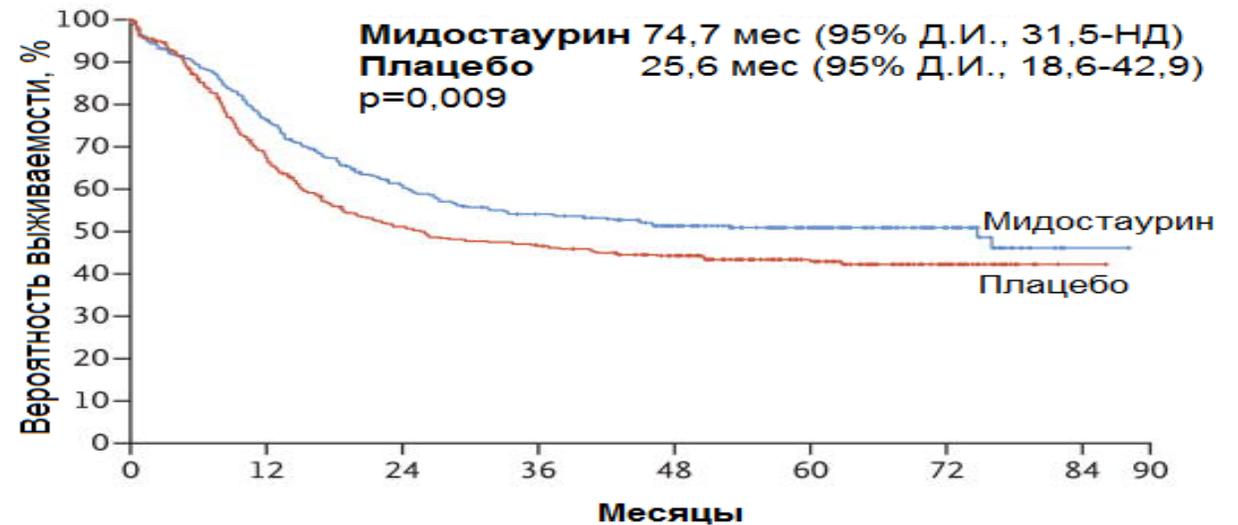
– ATRA 45 мг/м<sup>2</sup> + триоксид мышьяка 0,15-0,3 мг/кг



# Мидостаурин

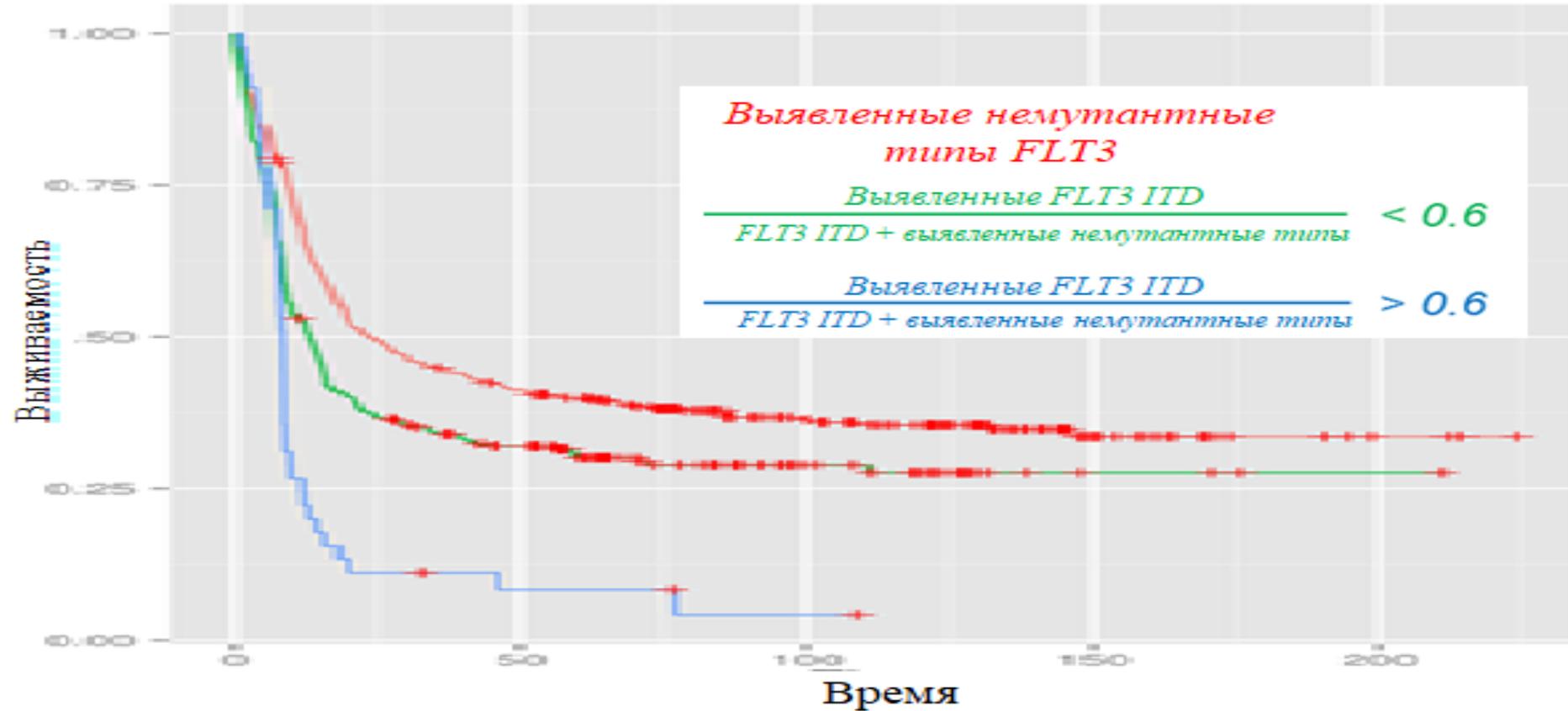
- Многоцелевой ингибитор киназ (VEGFR2, PDGFR $\alpha/\beta$ , FLT3, KIT)
- Показания:
  - впервые выявленный ОМЛ с мутацией FLT3 в комбинации с цитарабином и даунорубицином для индукции и цитарабином в консолидации
  - агрессивный системный мастоцитоз (АСМ), системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическими новообразованиями (СМ-АГН), тучноклеточный лейкоз (ТЛ)
- Дозировка:
  - ОМЛ: 50 мг дважды в день с едой;
  - мастоцитозы: 100 мг дважды в день с едой.
- Побочные эффекты: нейтропеническая лихорадка, тошнота, мукозит, рвота, головная боль, петехии, мышечноскелетная боль, носовые кровотечения, инфекции, гипергликемия, инфекции верхних дыхательных путей, запор, повышение температуры, диспноэ

## Общая выживаемость больных ОМЛ при лечении мидостаурином

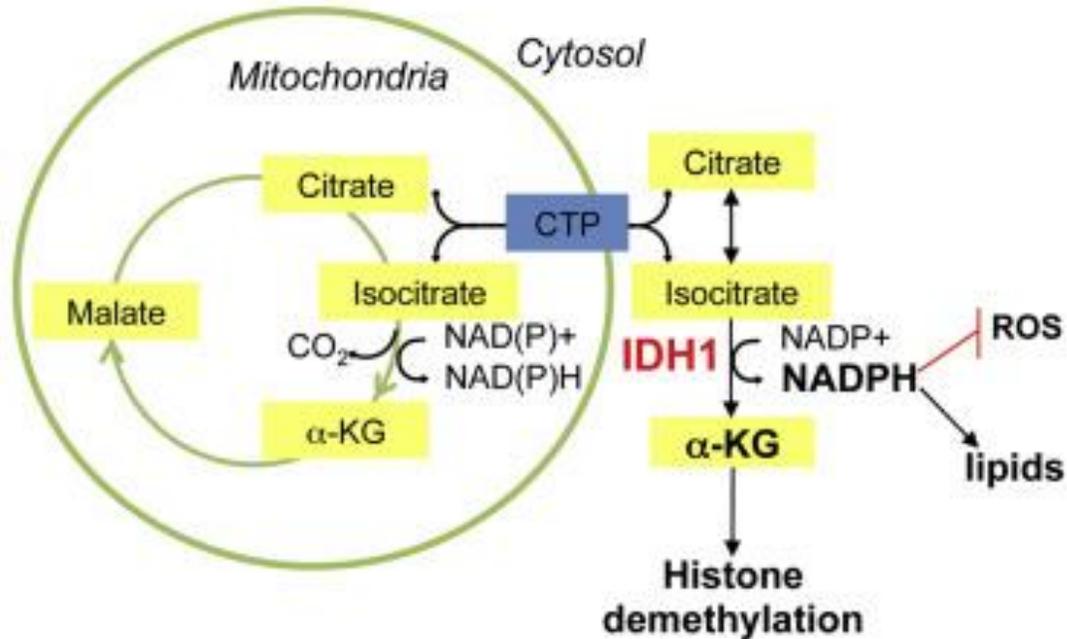


# Высокая нагрузка FLT3-ITD связана с худшей выживаемостью

(исследования NOVON)



# Мутации генов изоцитратдегидрогеназы *IDH1/2*



- Изоцитратдегидрогеназа – ключевой фермент клеточного метаболизма, эпигенетической регуляции, окислительно-восстановительного гомеостаза и репарации ДНК
- Мутации *IDH1/2* встречаются
  - при низкодифференцированных глиомах (>80%)
  - хондросаркомах (60%)
  - внутрпеченочных холангиокарциномах (20%)
  - острых миелоидных лейкозах (10%)

# Ингибиторы *IDH1/2*

## Энасидениб

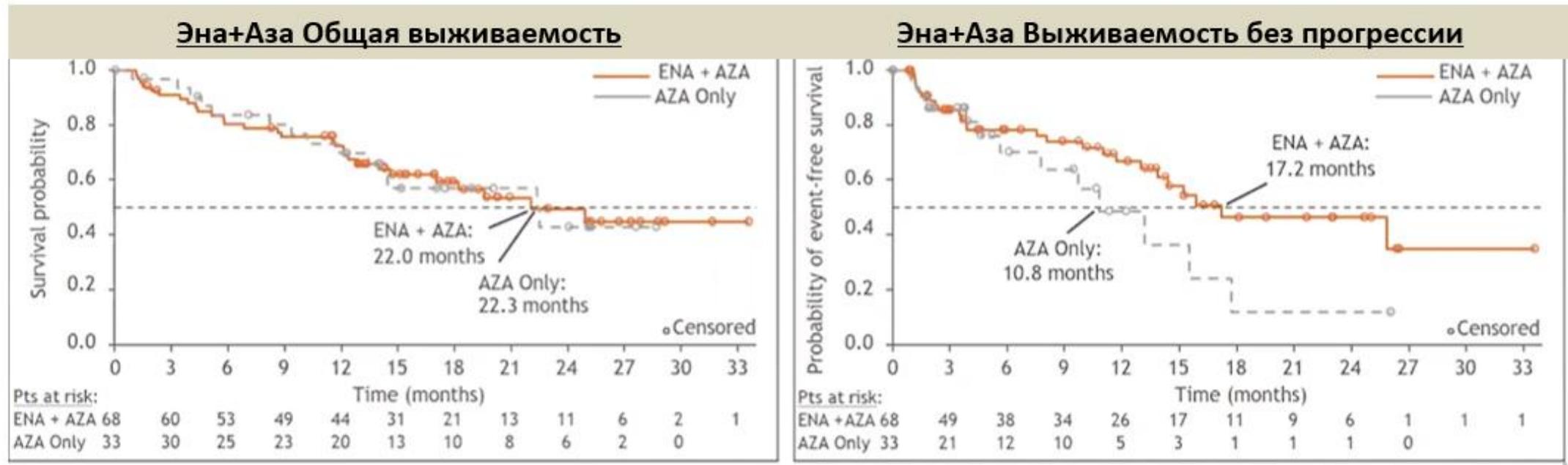
(Enasidenib (AG-221, Idhifa®)

- аллостерический ингибитор мутаций *IDH*, преимущественно подавляет мутацию R172K *IDH2* более чем R140Q *IDH1*.
- общий ответ составил 40.3%. Частота ПО 19.3%, медиана ОВ 9,3 месяцев, медиана БПВ 6, 4 месяца (при ПО медиана ОВ 19,7 мес).
- FDA одобрило энасидениб для лечения Р/Р ОМЛ взрослых в августе 2017 г.
- Рекомендуемая доза составляет 100 мг в день не менее 6 месяцев или до прогрессии/непереносимости.

## Ивосидениб

(Ivosidenib (AG-120, Tibsovo®)

- малая молекула-ингибитор мутаций *IDH1*.
- Общий ответ 41,6%, частота ПО 21,6% (ПО+ПОнв 30,4%), медиана длительности ответа 9,3 месяца.
- Одобрен FDA для лечения взрослых с Р/Р ОМЛ в июле 2018 г.
- Рекомендуемая доза 500 мг в день до прогрессии/непереносимости

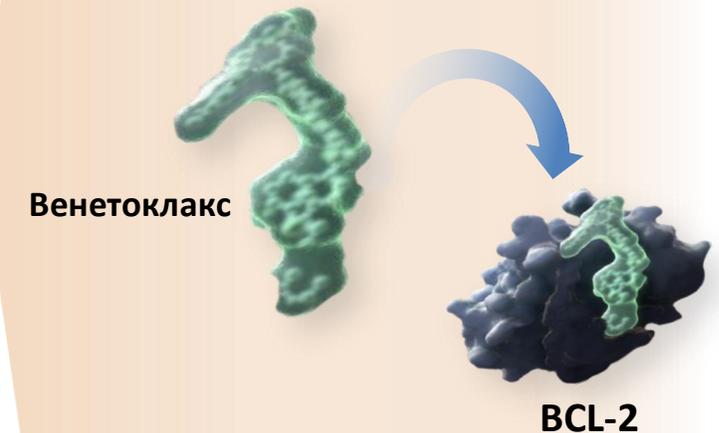


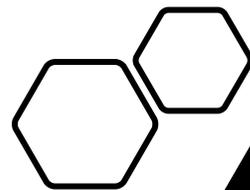
# Ингибиторы BCL-2 при ОМЛ



## Венетоклакс связывается с BCL-2

- Венетоклакс структурно разработан для связывания с BCL-2, аналогично природным проапоптотическим факторам.





VIALE C

VIALE A

*Венетоклакс в терапии*  
**ОМЛ**

# VIALE A

рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование 3 фазы (NCT02993523)

**Пациенты с ВВ ОМЛ**  
N=433

Пациенты с впервые выявленным ОМЛ (Согласно критерим ВОЗ), которым не показана СИХТ

Рандомизация  
2:1

**Венетоклакс: 400 мг РО, ежедневно, дни 1–28**  
**+ АЗА: 75 mg/m<sup>2</sup> ПК или ВВ ежедневно, дни 1–7**  
N=286

**Плацебо: РО, ежедневно, дни 1–28**  
**+ АЗА: 75 mg/m<sup>2</sup> ПК или ВВ ежедневно, дни 1–7**  
N=145

До прогрессии  
или неприемлемой  
токсичности



**Crossover** для  
пациентов из группы  
Плацебо + АЗА в  
рукав ВЕН + АЗА  
**не допускался**

Первичная конечная точка: общая выживаемость

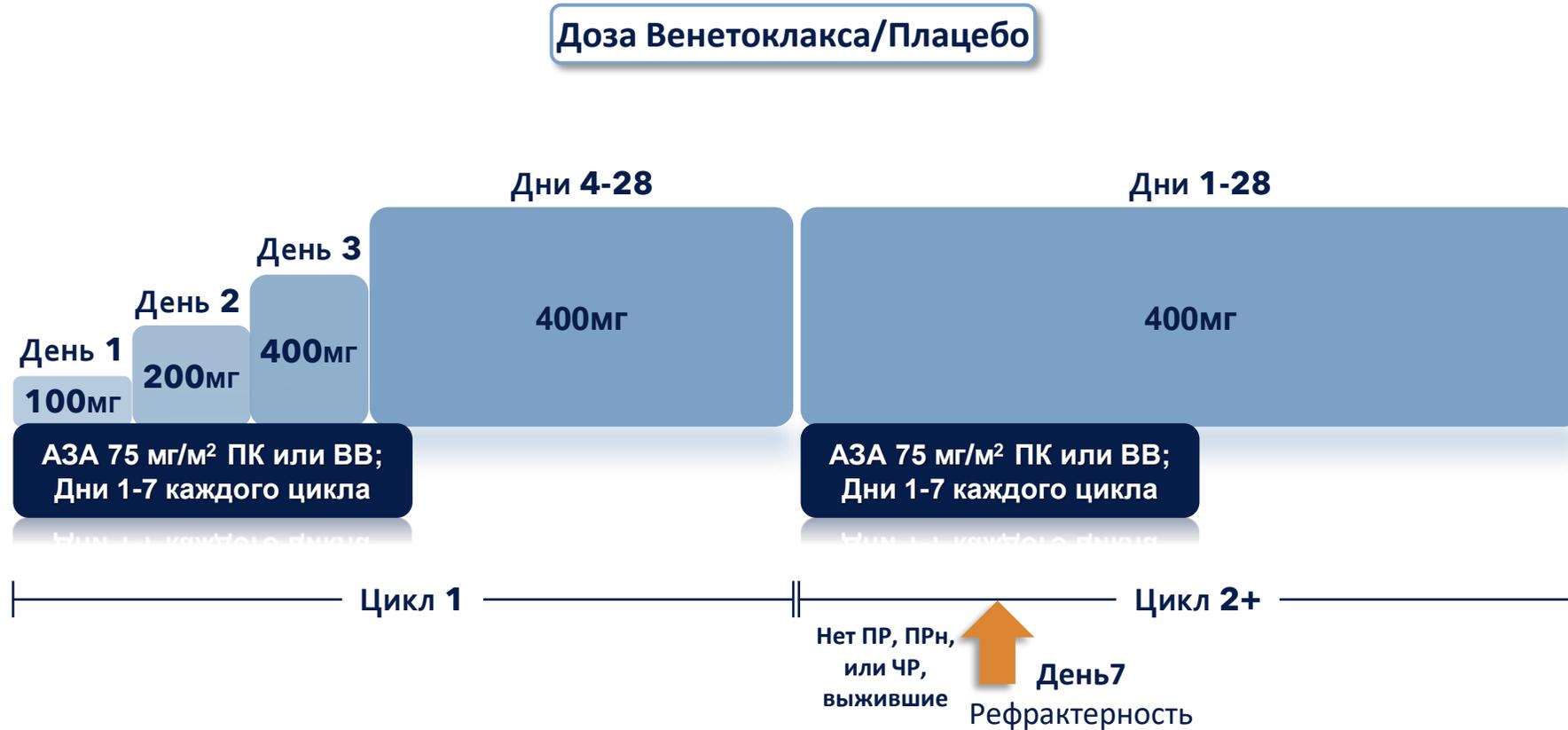
Вторичные конечные точки:

- Частота ПР, ПР+ ПРч, ПР+ПРн
- Доля пациентов с ПР/ПРн, ПР/ПРч до начала 2 цикла терапии
- Бессобытийная выживаемость
- Оценка трансфузионной независимости
- Минимальная остаточная болезнь
- Частота ответов и ОВ в зависимости от мутационного и цитогенетического статуса
- Качество жизни

ВВ – впервые выявленный, ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, РО – per os, АЗА - азациитидин, ВВ – внутривенно, ПК – подкожно, ВЕН – венетоклакс, ПР – полная ремиссия, ПРн – полная ремиссия с неполным восстановлением, ПРч – полная ремиссия с частичным восстановлением костного мозга, ОВ – общая выживаемость

# VIALE A

Режим дозирования



Пациенты госпитализировались за 24 часа до начала терапии 1 цикла для оценки синдрома лизиса опухоли (СЛО) и профилактики в течение периода повышения дозы венетоклакса (4 дня) в 1 цикле лечения и до 24 часов после достижения целевой дозы венетоклакса. Профилактика СЛО включала препарат, снижающий уровень мочевой кислоты, и пероральную или внутривенную гидратацию.

# VIALE A лекарственное взаимодействие:

При сочетанной терапии венетоклаксом и ингибиторами системы цитохрома CYP3A необходимо редуцировать дозу венетоклакса

## Сильные CYP3A4 ингибиторы

- Posaconazole
- Voriconazole
- Itraconazole
- Ketoconazole
- Clarithromycin
- Ritonavir
- Darunavir
- Atazanavir

	ВЕН Ramp-Up	ВЕН Исследовательская доза
<b>Сильные индукторы CYP3A</b>	Исключено	Исключено
<b>Умеренные индукторы CYP3A</b>	Исключено	Осторожно
<b>Сильные ингибиторы CYP3*</b>	Осторожно Редукция дозы $\geq 8$ раз	
<b>Умеренные ингибиторы CYP3A*</b>	Осторожно Редукция дозы $\geq 2$ раз	
<b>Ингибиторы P-gp</b>	Осторожно Редукция дозы $\geq 2$ раз	

## Умеренные ингибиторы CYP3A4

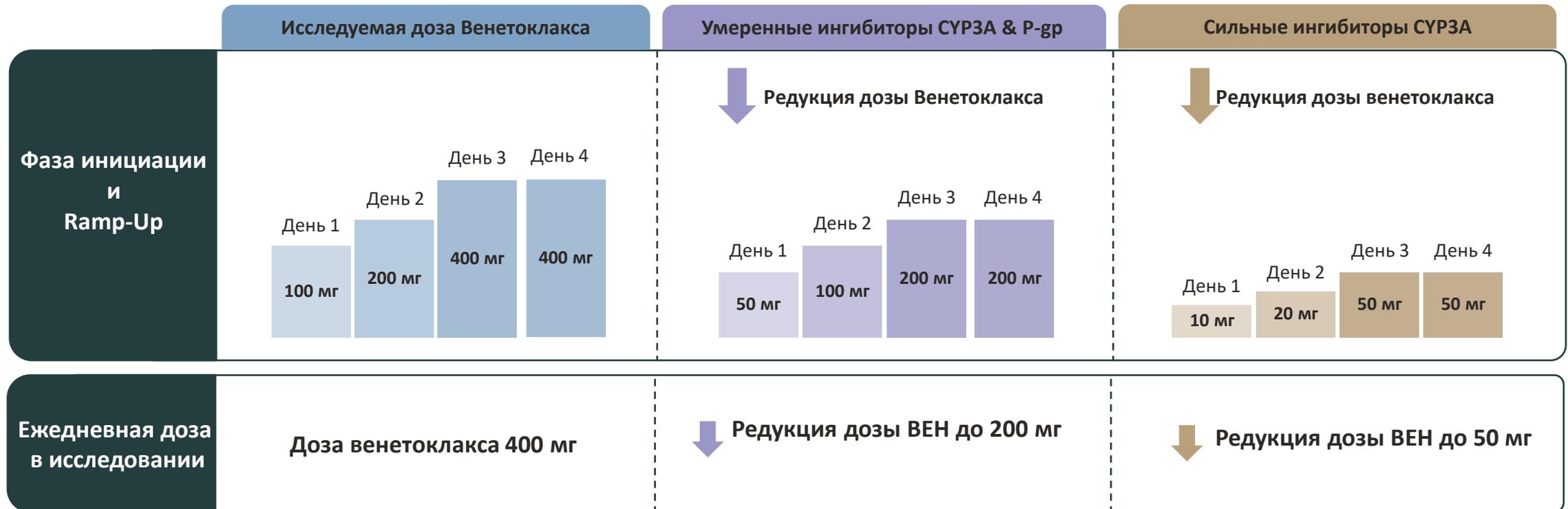
- Aprepitant
- Cimetidine
- Ciprofloxacin
- Erythromycin
- Cyclosporine
- Fluconazole
- Isavuconazole
- Verapamil
- Diltiazem

## Ингибиторы P-gp

- Amiodarone
- Quinidine

# VIALE A

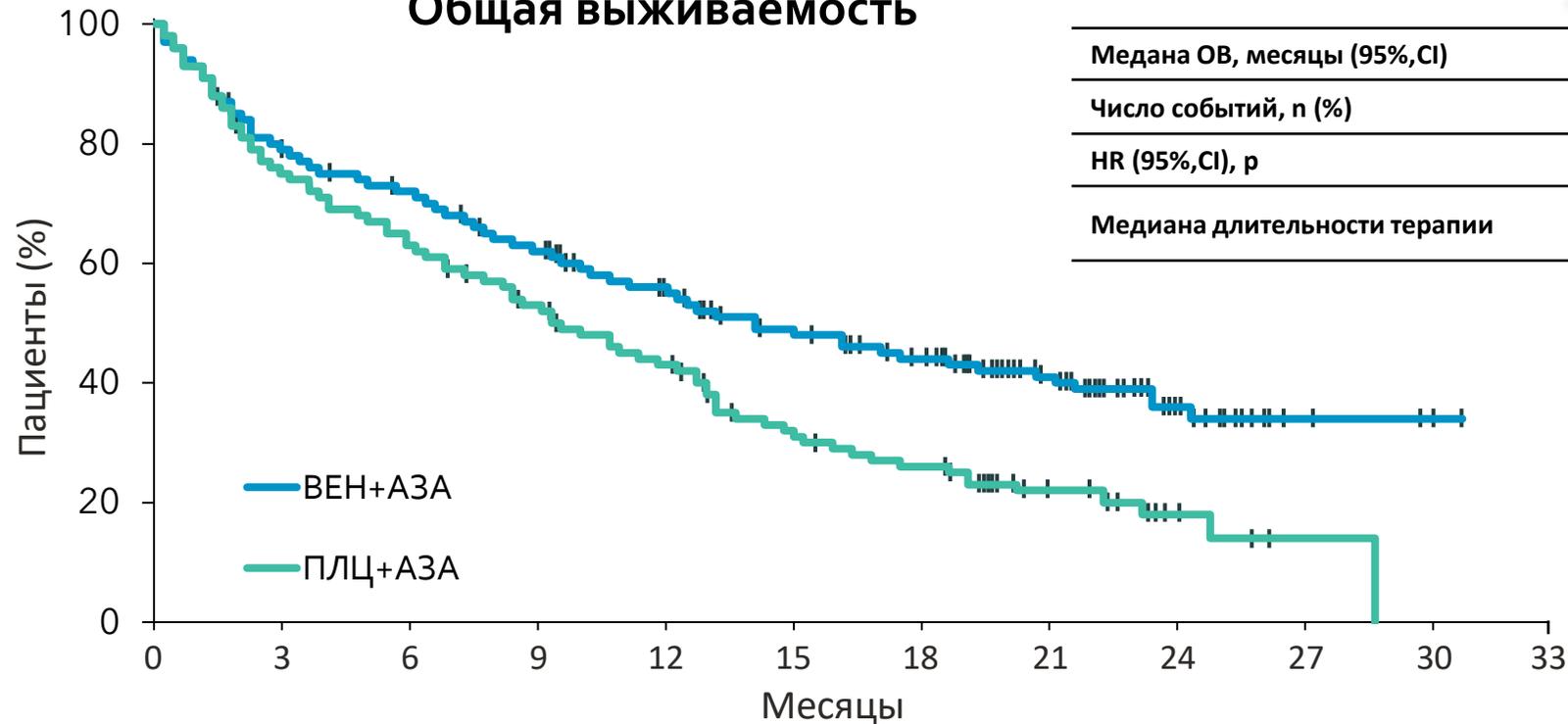
Коррекция дозы в зависимости от сочетанной терапии с ингибиторами СYP3A



**После отмены умеренных или сильных ингибиторов, следует воздержаться от увеличения дозы ВЕН до прежней в течение 2-3 дней. Повторное наращивание дозы не требуется.**

# VIALE A

## Общая выживаемость



**ВЕН + АЗА  
(N=286)**

**ПЛЦ + АЗА  
(N=145)**

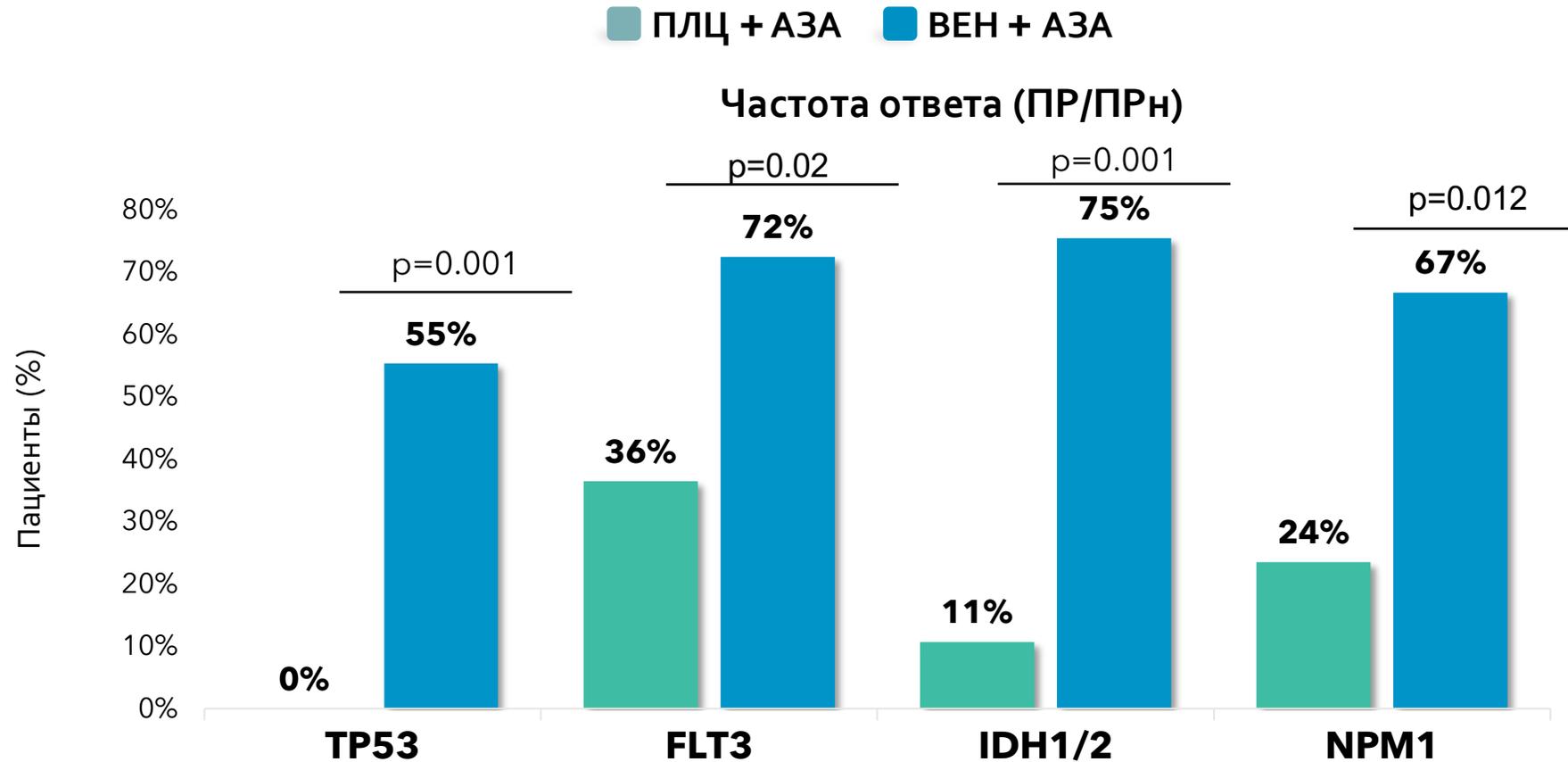
Медана ОВ, месяцы (95%,CI)	14,7 (11,9-18,7)	9,6 (7,4-12,7)
Число событий, n (%)	161 (56)	109 (75)
HR (95%,CI), p	0.66 (0.52 – 0.85), p<0.001	
Медиана длительности терапии	7,6 (<0,1-30,7)	4,3 (0,1-24,0)

**Медиана наблюдения  
20,5 месяцев**  
(диапазон <0,1 - 30,7 месяцев)

<b>ВЕН + АЗА</b>	<b>286</b>	<b>219</b>	<b>198</b>	<b>168</b>	<b>143</b>	<b>117</b>	<b>101</b>	<b>54</b>	<b>23</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>ПЛЦ + АЗА</b>	<b>145</b>	<b>109</b>	<b>92</b>	<b>74</b>	<b>59</b>	<b>38</b>	<b>30</b>	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Общая выживаемость в группе пациентов, получавших терапию ВЕН + АЗА, достоверно выше в сравнении с группой ПЛЦ + АЗА. Комбинация ВЕН + АЗА снижает риск прогрессии или смерти на 34%.

# VIALE A анализ подгрупп (молекулярный статус)

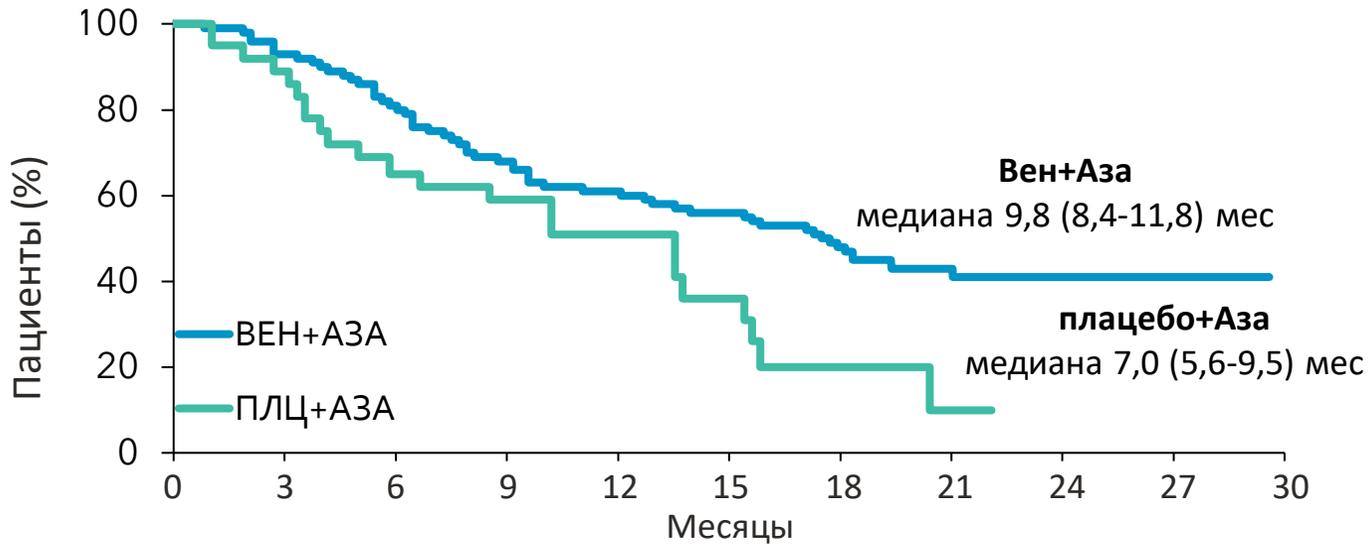


**Во всех молекулярных подгруппах** пациенты, получавшие ВЕН + АЗА имели статистически значимо лучшую частоту достижения ответов.

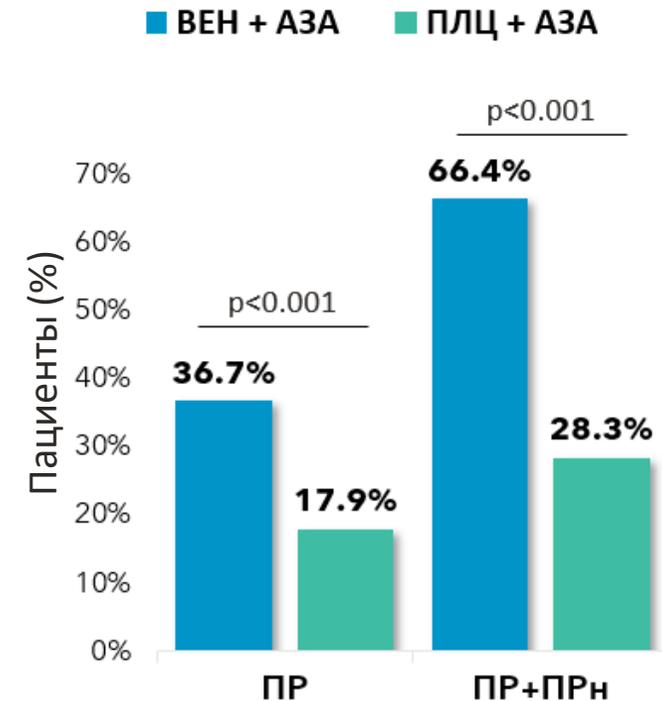
ВЕН – венетоклак, АЗА – азацитидин, ПЛЦ – плацебо, ПРн – полная ремиссия с неполным восстановлением, ПР – полная ремиссия

# VIALE A

## Бессобытийная выживаемость



## Частота ответа



VEN + A3A	190	161	133	101	85	72	44	23	4	2	0
ПЛЦ + A3A	41	31	20	17	11	7	3	1	0	0	0

Более высокие показатели ремиссии в группе VEN + A3A сопровождались статистически значимой более длительной медианой бессобытийной выживаемости

# VIALE A

## профиль безопасности

	ВЕН + АЗА (N=283)		ПЛЦ + АЗА (N=144)	
	Любой степени*	Степень $\geq 3$ †	Любой степени*	Степень $\geq 3$ †
Серьезные НЯ‡	235 (83)	232 (82)	105 (73)	102 (71)
Фебрильная нейтропения	84 (30)	84 (30)	15 (10)	15 (10)
Анемия	14 (5)	14 (5)	6 (4)	6 (4)
Нейтропения	13 (5)	13 (5)	3 (2)	3 (2)
Фибрилляция предсердий	13 (5)	10 (4)	2 (1)	2 (1)
Пневмония	47 (17)	46 (16)	32 (22)	31 (22)
Сепсис	16 (6)	16 (6)	12 (8)	12 (8)

n	ВЕН + АЗА N=286	ПЛЦ+АЗА N=145
30-дневная летальность, n (%)	21 (7)	9 (6)
60-дневная летальность, n (%)	43 (15)	14 (17)
Количество умерших пациентов n (%)	161 (56)	109 (75)
От прогрессии	78 (27)	64 (44)
Не связано с прогрессией	77 (27)	36 (25)
Неизвестно	6 (2)	9 (6)
Синдром лизиса опухоли, n (%)	3 (1)	0 (0)

ВЕН – венетоклакс, АЗА – азациитидин, ПЛЦ – плацебо, НЯ – нежелательные явления, ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

\* НЯ регистрировались у  $\geq 20\%$  пациентов во всех группах † - НЯ степень  $\geq 3 \geq 10\%$  случаев ‡ Серьезные НЯ  $\geq 5\%$  случаев

# VIALE C

рандомизированное двойное слепое плацебо- контролируемое многоцентровое исследование 3 фазы (NCT03069352)

**Пациенты с ВВ ОМЛ**  
N=211

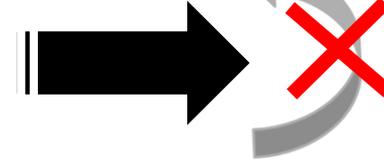
Пациенты с впервые выявленным ОМЛ (Согласно критерим ВОЗ), которым не показана СИХТ

Рандомизация  
2:1

**Венетоклак:** 600 мг РО, ежедневно, дни 1–28  
+ **НДЦ:** 20 mg/m<sup>2</sup> ПК ежедневно, дни 1–10

**Плацебо:** РО, ежедневно, дни 1–28  
+ **НДЦ:** 20 mg/m<sup>2</sup> ПК, ежедневно, дни 1–10

До прогрессии  
или неприемлемой  
токсичности



**Crossover**  
не допускался

Первичная конечная точка: общая выживаемость

Вторичные конечные точки:

- Частота ПР, ПР+ ПРч, ПР+ПРн
- Доля пациентов с ПР/ПРн, ПР/ПРч до начала 2 цикла терапии
- Бессобытийная выживаемость
- Оценка трансфузионной независимости
- Минимальная остаточная болезнь
- Частота ответов и ОВ в зависимости от мутационного статуса

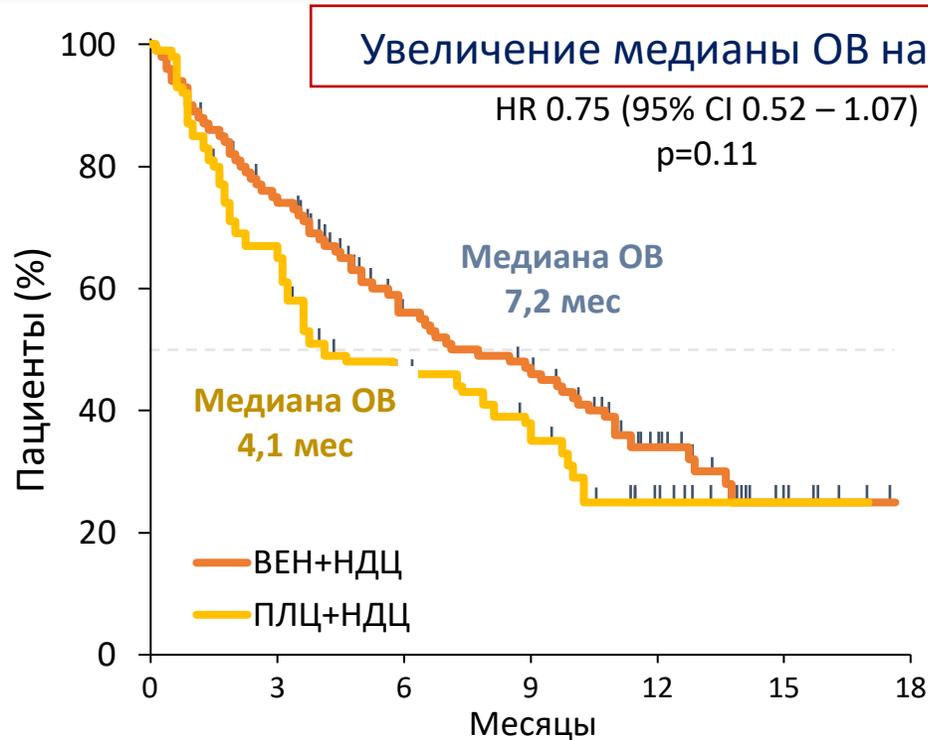
## Режим дозирования ВЕН+НДЦ



ВВ – впервые выявленный, ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, РО – per os, НДЦ – низкие дозы цитарабина, ПК – подкожно, ВЕН – венетоклак, ПР – полная ремиссия, ПРн – полная ремиссия с неполным восстановлением, ПРч – полная ремиссия с частичным восстановлением костного мозга, ОВ – общая выживаемость

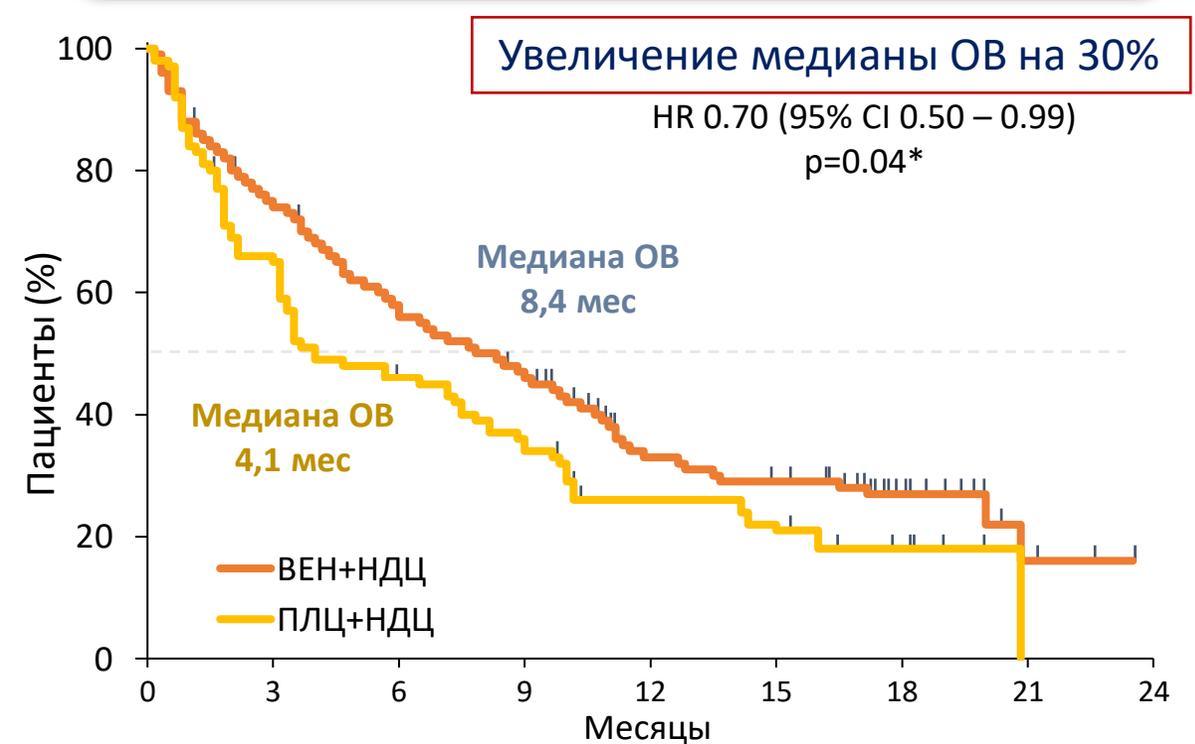
# VIALE C : общая выживаемость

Запланированный первичный анализ  
Медиана наблюдения 12 месяцев



ВЕН + НДЦ	143	102	61	49	24	6
ПЛЦ + НДЦ	68	43	26	18	8	1

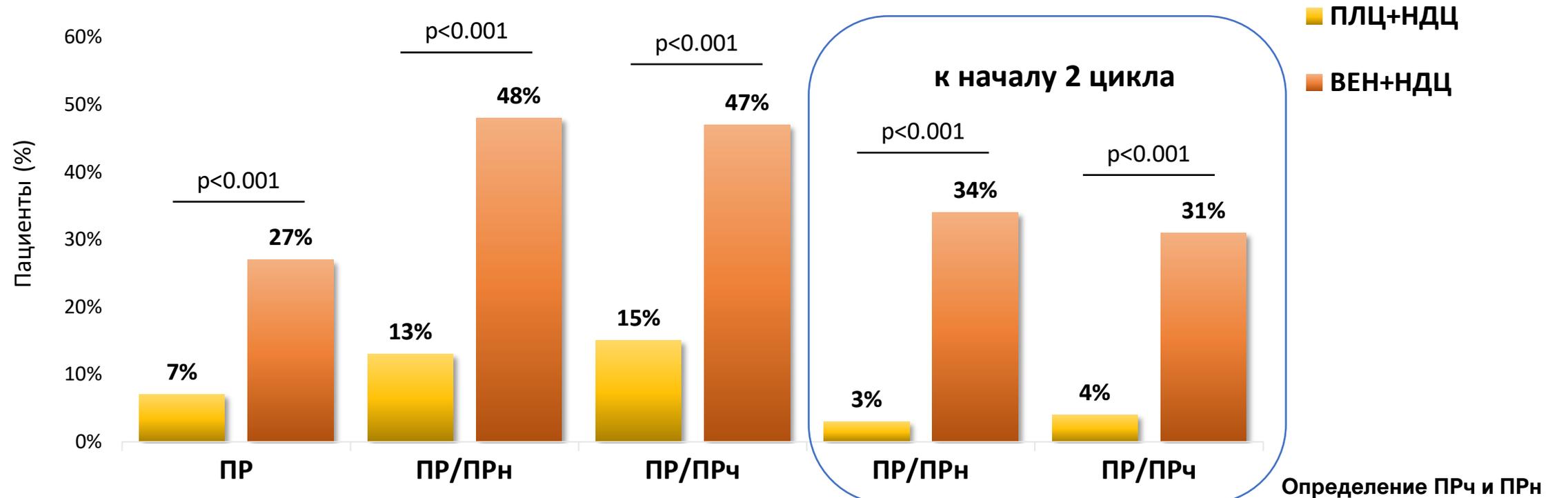
Дополнительные 6 месяцев наблюдения  
Медиана наблюдения 17,5 месяцев



143	103	78	64	35	30	14	3
68	43	30	22	14	12	6	

**Более высокие показатели общей выживаемости в группе пациентов,  
получавших терапию ВЕН + НДЦ**

# VIALE C : частота ответа



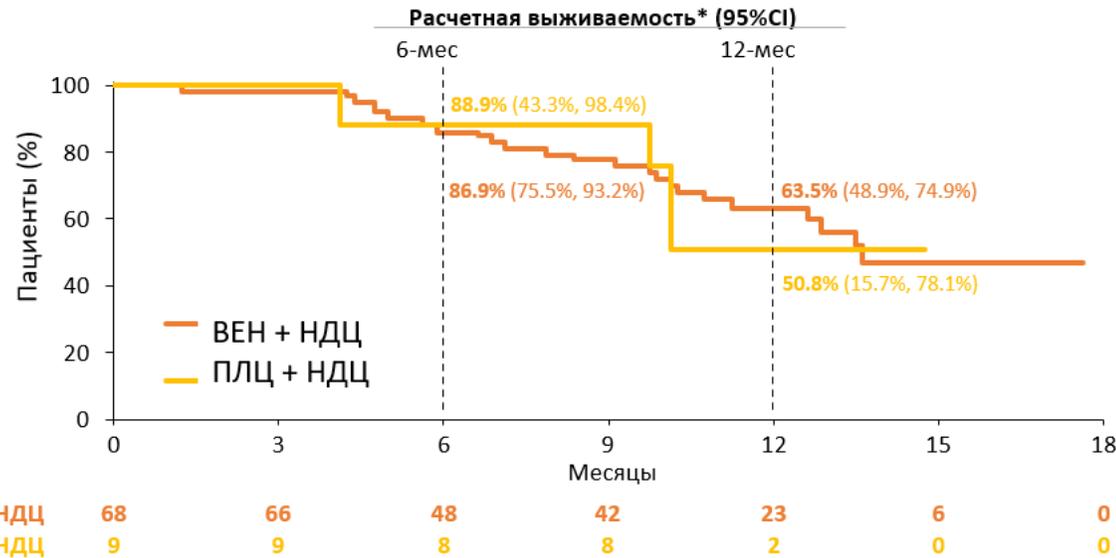
**В группе пациентов, получавших ВЕН + НДЦ, частота достижения ответа была выше и в более ранние сроки, в сравнении с группой ПЛЦ + НДЦ**

	АЧН		ТР
PR	>1000 в мкл	и	>100 000 в мкл
PRн	>1000 в мкл	или	>100 000 в мкл
PRч	> 500 в мкл	и	> 50 000 в мкл

ВЕН – венетоклакс, НДЦ – низкие дозы цитарабина, ПЛЦ – плацебо, PR – полная ремиссия, PRн – полная ремиссия с неполным восстановлением, PRч – полная ремиссия с частичным восстановлением костного мозга

# VIALE C: эффективность терапии

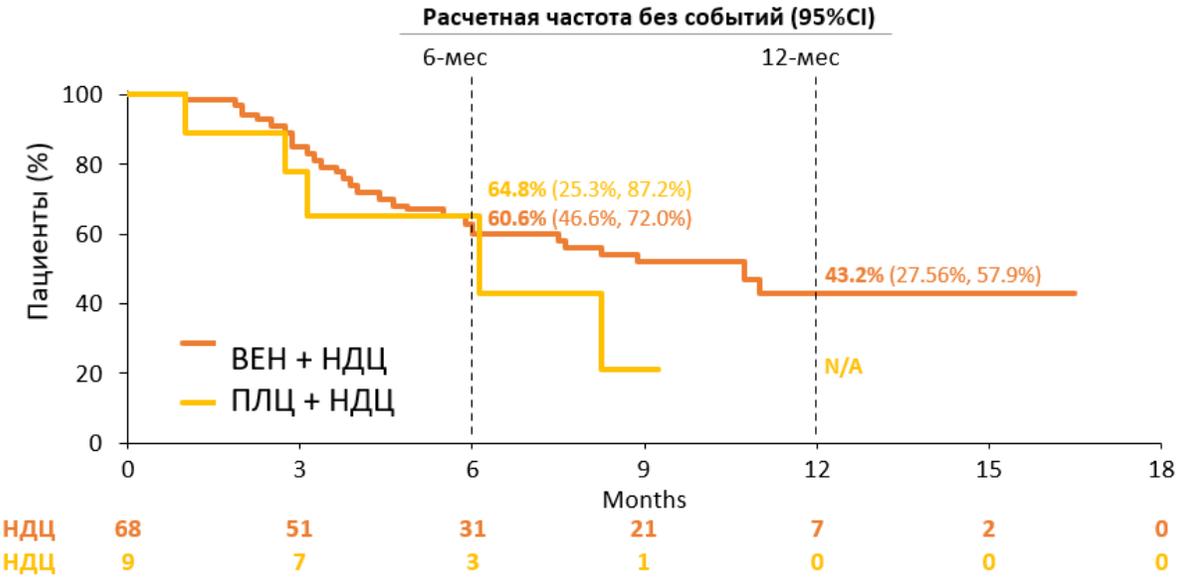
## Общая выживаемость у пациентов, достигших ПР/ПРн



Медиана ОВ для пациентов, достигших ПР/ПРн составила 13.7 мес в группе VEN + HDЦ.

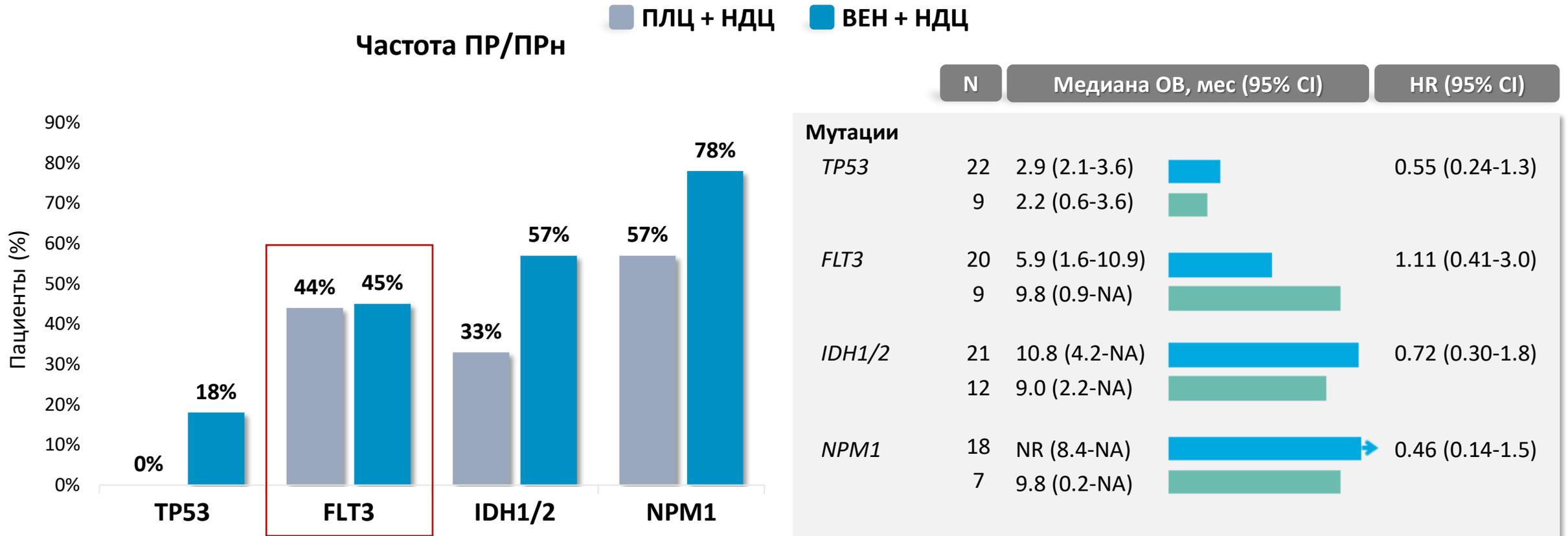
Медиана ОВ в группе ПЛЦ +HDЦ не была рассчитана, в связи с недостаточным количеством наблюдений (всего 9 пациентов)

## Продолжительность ПР/ПРн (оценка исследователей)



Медиана продолжительности ответа, достигших ПР/ПРн составила 10,8 мес в группе VEN + HDЦ и 6,2 мес в группе ПЛЦ + HDЦ

# VIALE C : анализ эффективности в зависимости от молекулярного статуса



**В группе пациентов, получавших ВЕН + НДЦ, были выше частота достижения ответа на терапию и показатели ОВ, вне зависимости от наличия молекулярных маркеров заболевания, за исключением FLT3mut.**

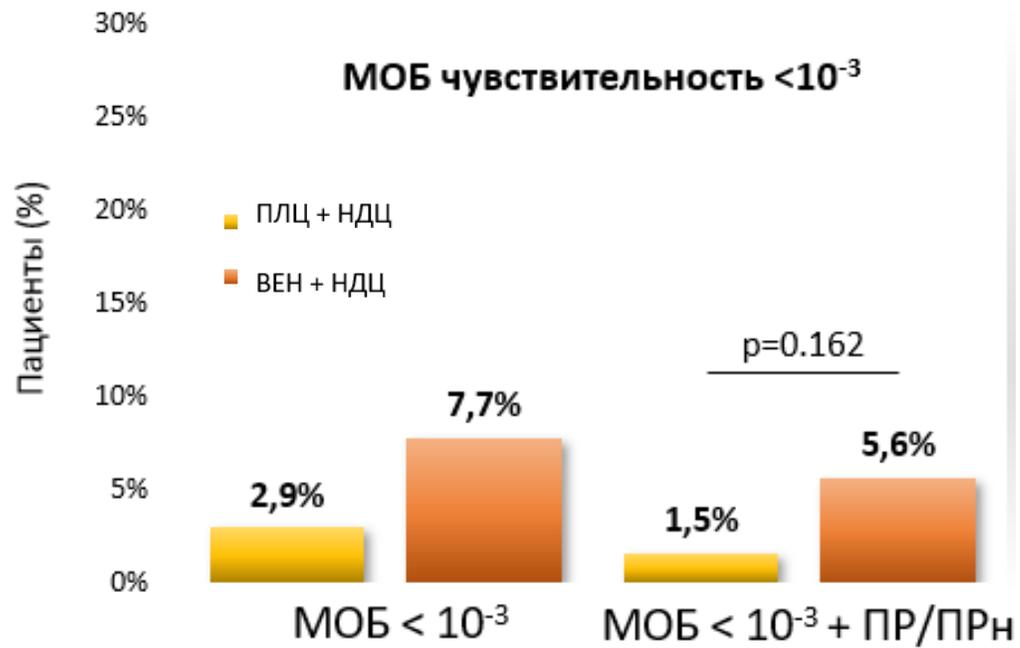
ВЕН – венетоклакс, НДЦ – низкие дозы цитарабина, ПЛЦ – плацебо, ПРн – полная ремиссия с неполным восстановлением, НД – не достигнута, ОВ – общая выживаемость

Wei A et al.. *Blood*. 2020; published online ahead of print, 2020 Mar 27blood.2020004856. doi:10.1182/blood.2020004856

# VIALE C : эффективность терапии

## Минимальная остаточная болезнь (МОБ)

В группе ПЛЦ + НДЦ 2 (2,9%) пациентов достигли МОБ  $< 10^{-3}$   
 В группе ВЕН + НДЦ 11 (7,7%) и 9 (6,3%) пациента достигли МОБ  $< 10^{-3}$



## Бессобытийная выживаемость



Более высокие показатели бессобытийной выживаемости в группе пациентов, получавших терапию ВЕН + НДЦ

ПР – полная ремиссия, ПРН – полная ремиссия с неполным восстановлением, НДЦ – низкие дозы цитарабина, ОВ – общая выживаемость, ВЕН – венетоклакс, ПЛЦ – плацебо

# VIALE C

## профиль безопасности

Ключевые НЯ для ОМЛ	Плацебо + НДЦ N=68	Венетоклакс + НДЦ N=142
Фебрильная нейтропения	12 (18)	23 (16)
Пневмония	7 (10)	18 (13)
Сепсис	4 (6)	8 (6)
Геморрагические осложнения (3+ степени)	5 (7)	15 (11)
Синдром лизиса опухоли	0	8 (6)

	ПЛЦ + НДЦ (N=68)	ВЕН + НДЦ (N=142)
Летальность	14 (21%)	33 (23%)
Ранняя летальность (30 дней)	11 (16%)	18 (13%)

**Причины ранней летальности в группе ВЕН+НДЦ:** сепсис/септический шок (n=4), пневмония (n=3), остановка сердца (n=2), неустановлено (n=1), геморрагический синдром (n=2), прогрессия заболевания (n=4), СЛО (n=2)

# АЛГОРИТМ МОДИФИКАЦИИ ДОЗЫ ПРИ ЦИТОПЕНИЯХ

Время

Событие

Действия

Цикл, в котором было достигнуто кол-во бластов в КМ <5%

Неполное восстановление (ПРн или MLFS)

**Отложить следующий цикл**

- Прервать ВЕН с дня 29 до АЧН $\geq$ 500/мкл ИЛИ до 14 дней \*
- Следующий цикл АЗА также отложить до АЧН $\geq$ 500/мкл ИЛИ до 14 дней
- ВЕН и АЗА возобновить в один день после перерыва.

Последующие циклы при достижении ремиссии

Новый случай нейтропении 4ст (после предшествующего восстановления АЧН) продолжительностью > 1 недели ‡

**Отложить следующий цикл**

- Прерывание ВЕН после завершения цикла и до АЧН $\geq$ 500/мкл ИЛИ до 14 дней (если не требуется по медицинским показаниям прервать прием препарата в течение цикла)†

Продолжающаяся нейтропения или тромбоцитопения 4 ст >1 недели

**Редукция продолжительности приема ВЕН**

- Следующий цикл лечения отложить до АЧН $\geq$ 500/мкл ИЛИ количества тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^3$ / мкл ИЛИ до 14 дней †
- Продолжительность приема ВЕН 21 день для последующих циклов

Не достигнуто увеличение на 25% от самого низкого показателя в течение  $\leq 14$  дней после завершения цикла

**Редукция дозы АЗА**

- При восстановлении > 21 дня, редукция дозы АЗА для следующего цикла:
- Клеточность КМ 15-50%: 50% о Клеточность КМ 15%: 33%

\*До 42-го дня; если к 42-му дню выздоровления нет, необходимо обсудить это между исследователем и сотрудником AbbVie..

†Поддержка ГКСФ согласно принятой практике. ‡ Если только не вызвано основным заболеванием (например, рецидив).

# Модель онкогенного HH/GLI сигнального пути при ОМЛ

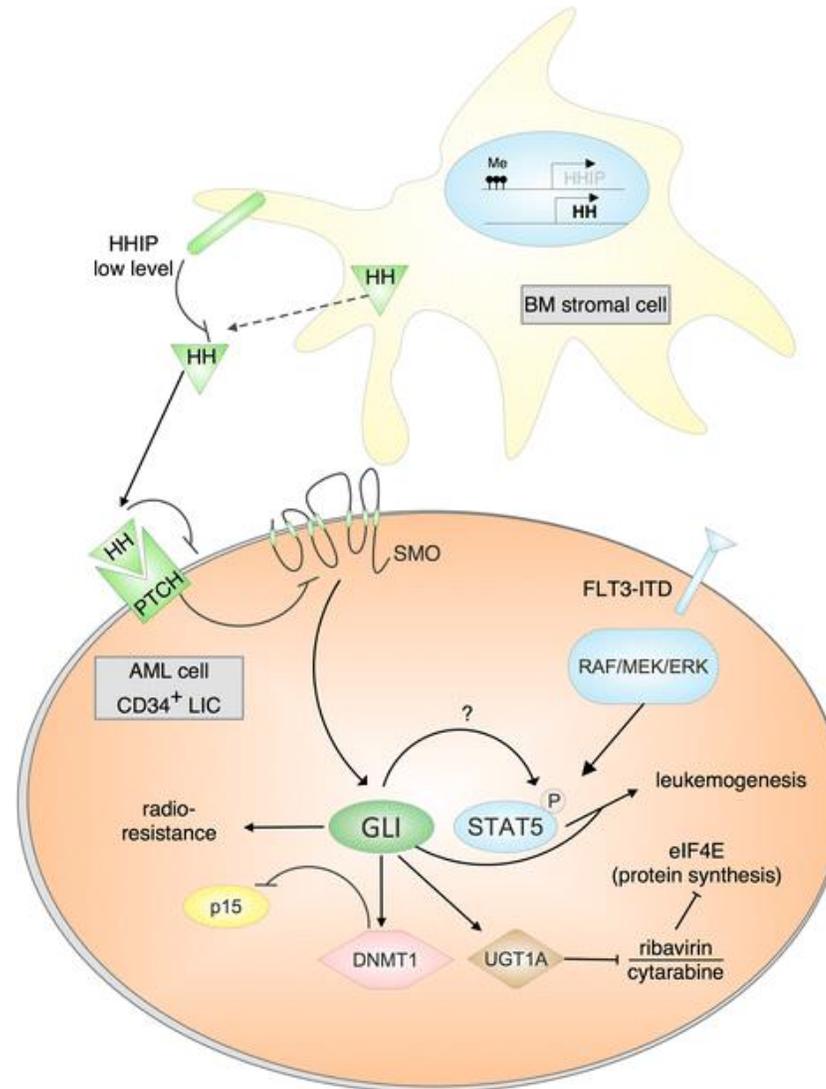
**HH** – лиганд Hedgehog

**PTCH** – Patched  
рецептор для лиганда  
Hedgehog

**SMO** – Smoothened,  
трансмембранный протеин

**GLI** – glioma-associated  
oncogene,  
транскрипционный  
фактор

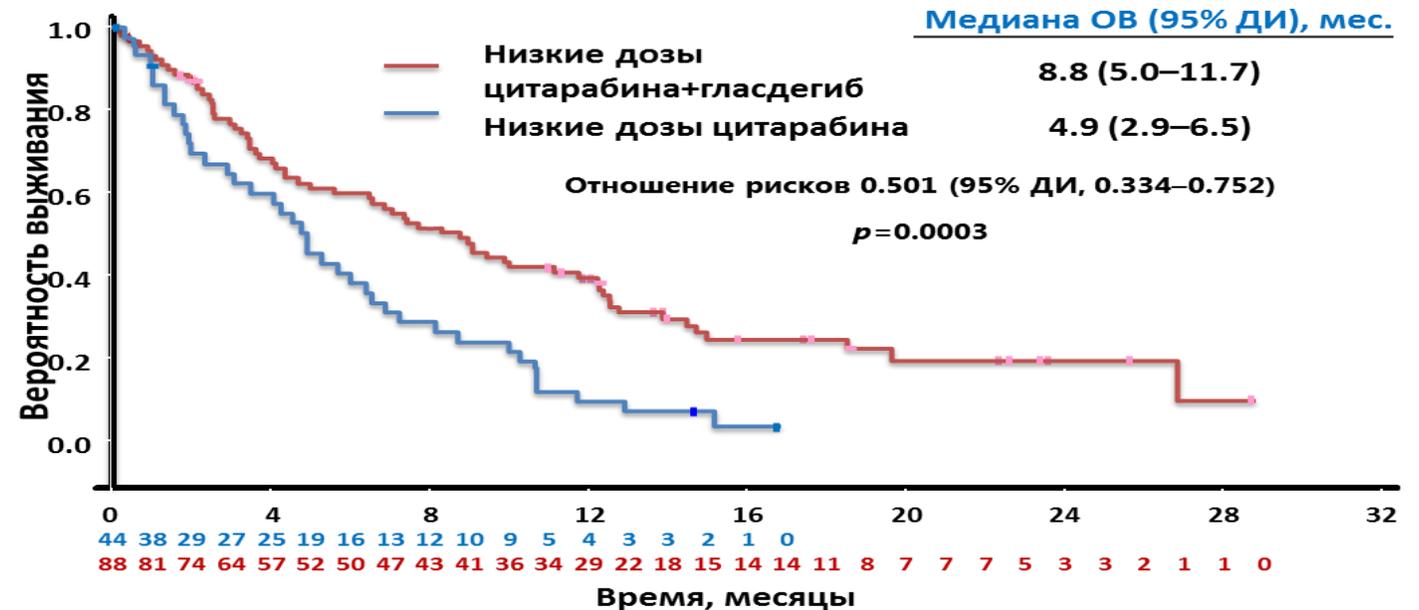
**P15** – ингибитор циклин-  
зависимой киназы



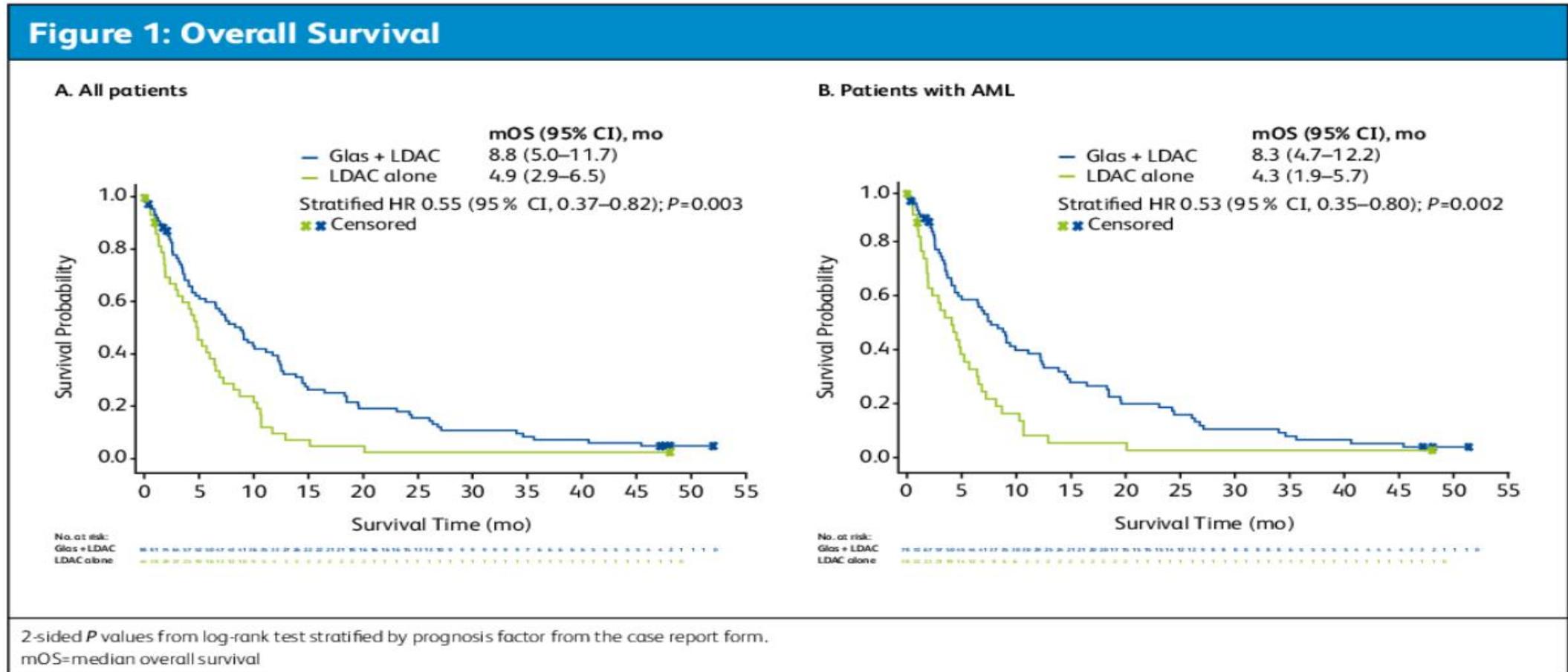
# Гласдегиб

- Пероральный ингибитор сигнального пути Hedgehog
- Показания:
  - лечение вновь выявленного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у взрослых в возрасте старше 75 лет или при наличии сопутствующей патологии препятствующей проведению интенсивной индукционной терапии
- Дозировка: 100 мг ежедневно
- Побочные эффекты: анемия, усталость, кровотечение, фебрильная нейтропения, мышечная боль, тошнота, отек, тромбоцитопения, одышка, снижение аппетита, нарушение обоняния, мукозит, запоры и сыпь

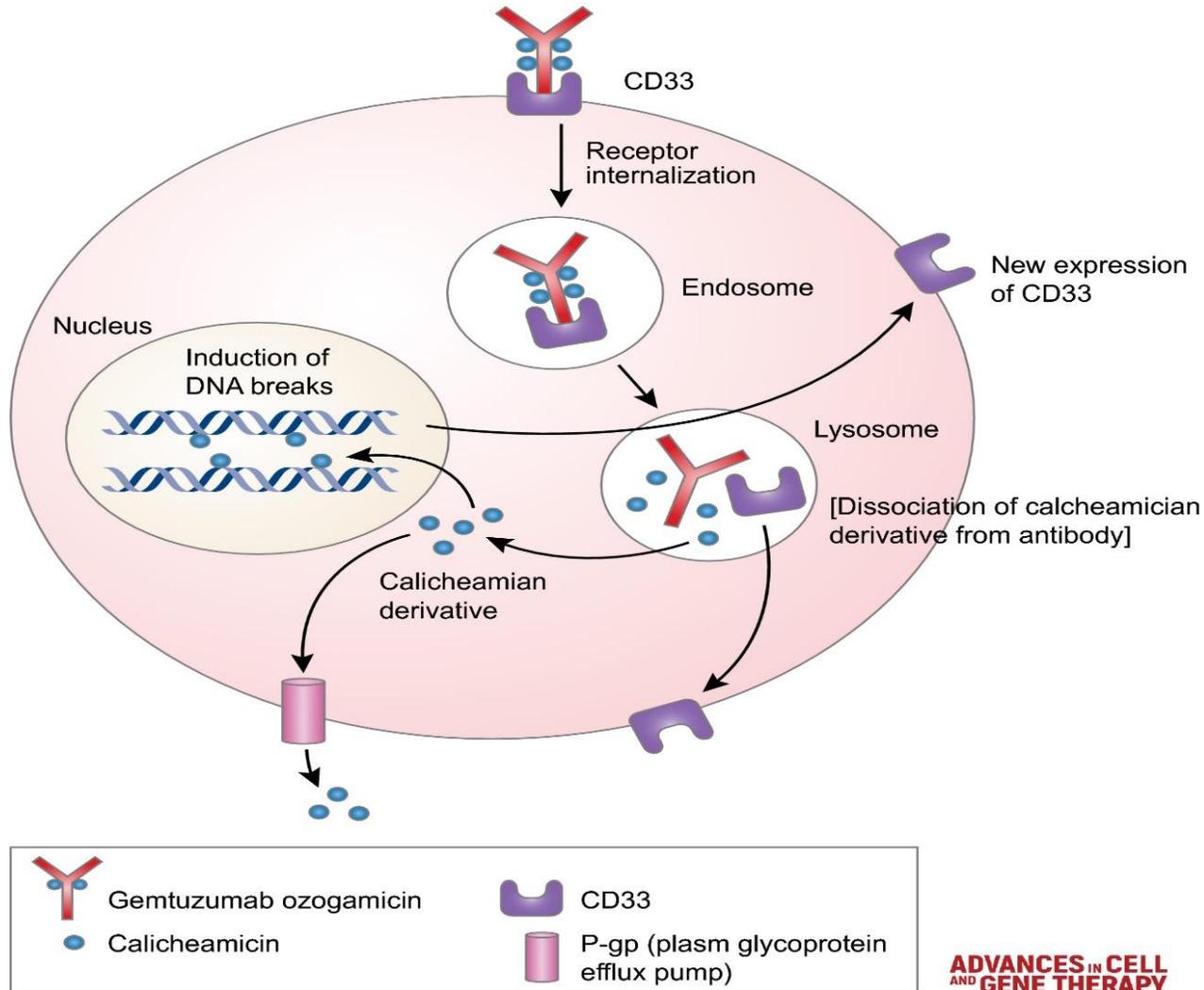
## Общая выживаемость



# GLASDEGIB (GLAS) PLUS LOW-DOSE CYTARABINE (LDAC) IN AML OR MDS: BRIGHT AML 1003 FINAL REPORT AND 4-YEAR OVERALL SURVIVAL (OS) FOLLOW-UP.



# Иммунотерапия острых миелоидных лейкозов



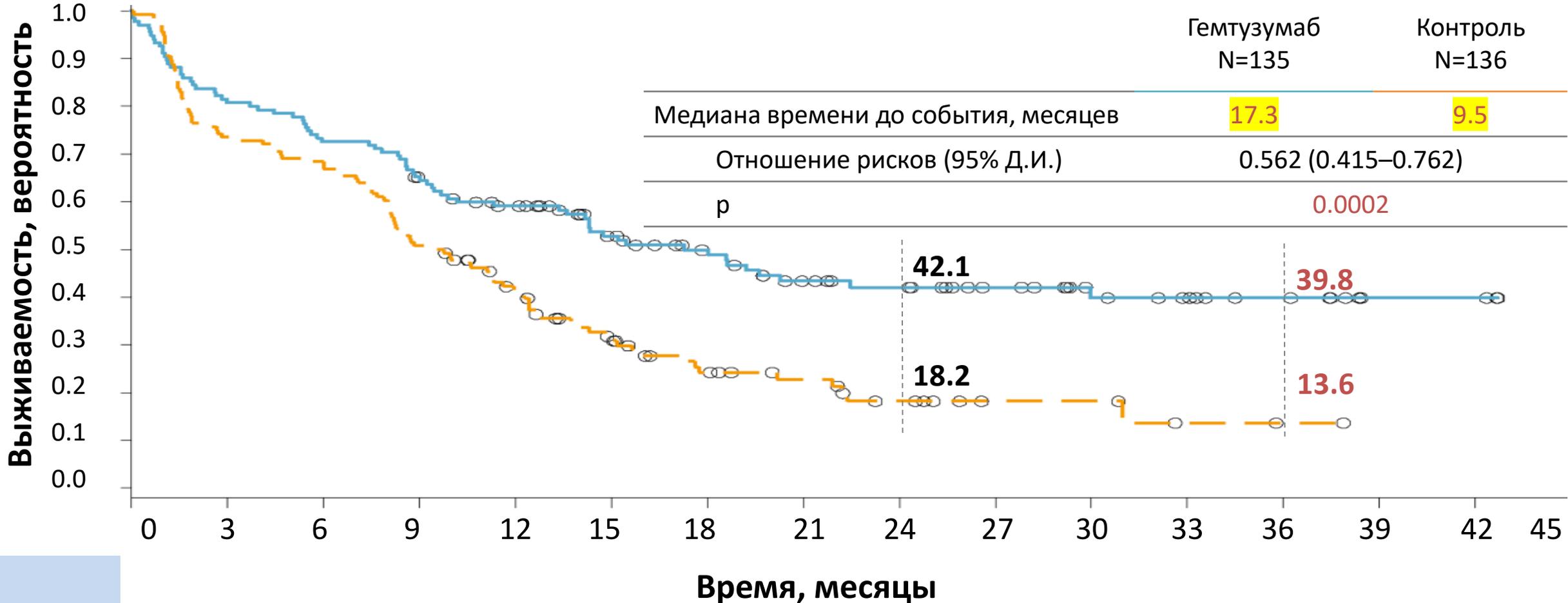
## Гемтузумаб озогамицин – конъюгат химиопрепарата с анти CD33 антителом

# Гемтузумаб озогамицин



- Показания:
  - лечение вновь выявленного CD33-положительного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у взрослых
  - лечение резистентного или рецидивирующего CD33-положительного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у взрослых и детей старше 2 лет
- дозы 3 мг/м<sup>2</sup> в комбинации или 6 мг/м<sup>2</sup> в монотерапии (3 введения в индукции, затем ежемесячно до 8 доз)
- Побочные эффекты: реакции при введении, веноокклюзионная болезнь, кровотечения, инфекции, лихорадка, тошнота, рвота, запор, головная боль, повышение АЛТ, АСТ, сыпь, мукозит

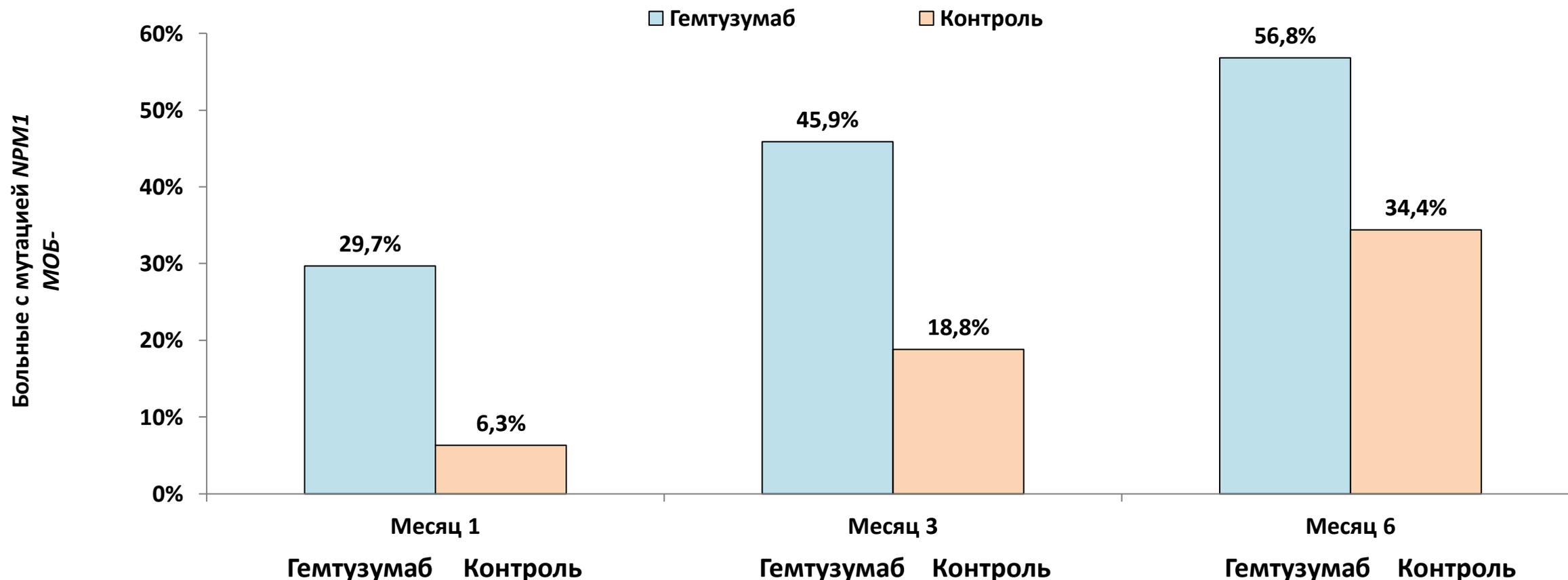
# Бессобытийная выживаемость



N	Время, месяцы															
Гемтузумаб	135	109	98	86	74	57	47	36	32	25	18	15	10	3	3	0
Контроль	136	100	93	69	51	32	21	16	10	5	5	2	1	0		

1. Castaigne S, et al. Lancet 2012; 379:1508–1516; 2. Mylotarg SmPC, Feb 2018

# Более частое достижение МОБ- у больных с ПО/нПО после лечения гемтузумабом (NPM1)



Больных  
обследовано

37

32

34

31

30

29

Больных с NPM1  
МОБ-

11

2

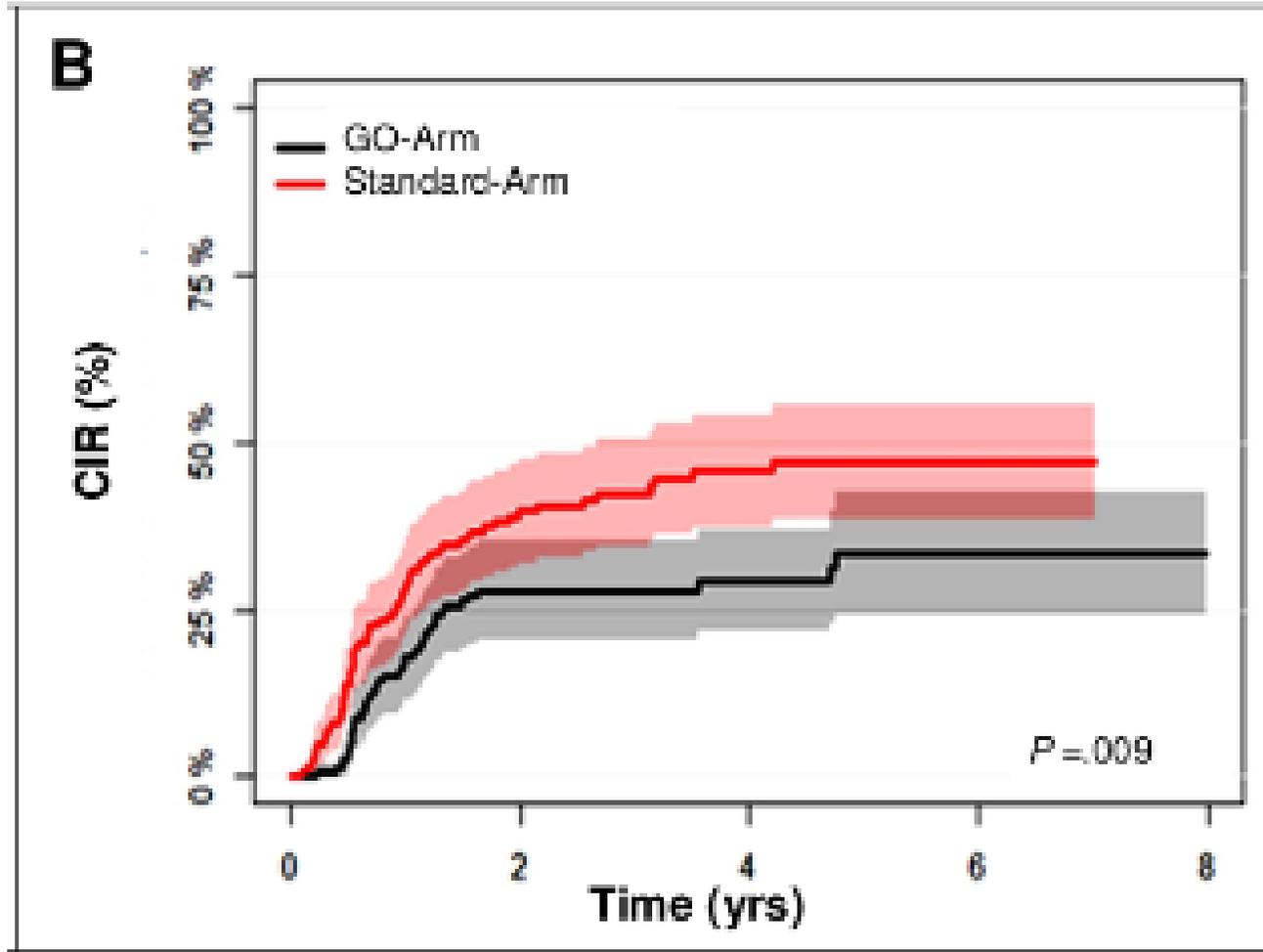
17

6

21

11

## SIGNIFICANT EFFECT OF GEMTUZUMAB OZOGAMICIN ON MEASURABLE RESIDUAL DISEASE AND RISK OF RELAPSE IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED NPM1 MUTATED AML- RESULTS FROM THE AMLSG 09-09 TRIAL



- The median NPM1mut TL were lower in arm GO-arm across all treatment cycles, resulting in a significantly higher proportion of pts achieving MRD negativity at EOT (BM: 56% vs 41%;  $P = .01$ ; PB: 85% vs 72%;  $P = .02$ ).
- In pts with detectable NPM1mut TL in BM after two treatment cycles, the 4-yr CIR was significantly lower in GO-arm (29.3% vs 45.7%;  $P = .009$ )

# Выводы

- Дальнейшее изучение и более детальная расшифровка молекулярно-генетических основ патогенеза дает возможность разработки новых препаратов для направленной терапии острых миелоидных лейкозов
- Происходит постоянное внедрение инновационных таргетных лекарств повышающих эффективность и возможности лечения сложных категорий больных, что позволяет достигать ранее невозможных результатов лечения