

# Прорывные методы лекарственной терапии заболеваний (хронический миелолейкоз)

*К.М.Н. Чельшева Е.Ю.*

*ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский  
центр гематологии» Минздрава РФ, г. Москва*

*Москва  
октябрь 2018 г.*

# Успехи терапии ХМЛ: почти 20 лет применения ингибиторов тирозинкиназ

---

Существенное увеличение выживаемости больных ХМЛ:

- до эры ИТК - около 5 лет
- при оптимальном ответе на терапию ИТК сроки жизни приближаются к общепопуляционным

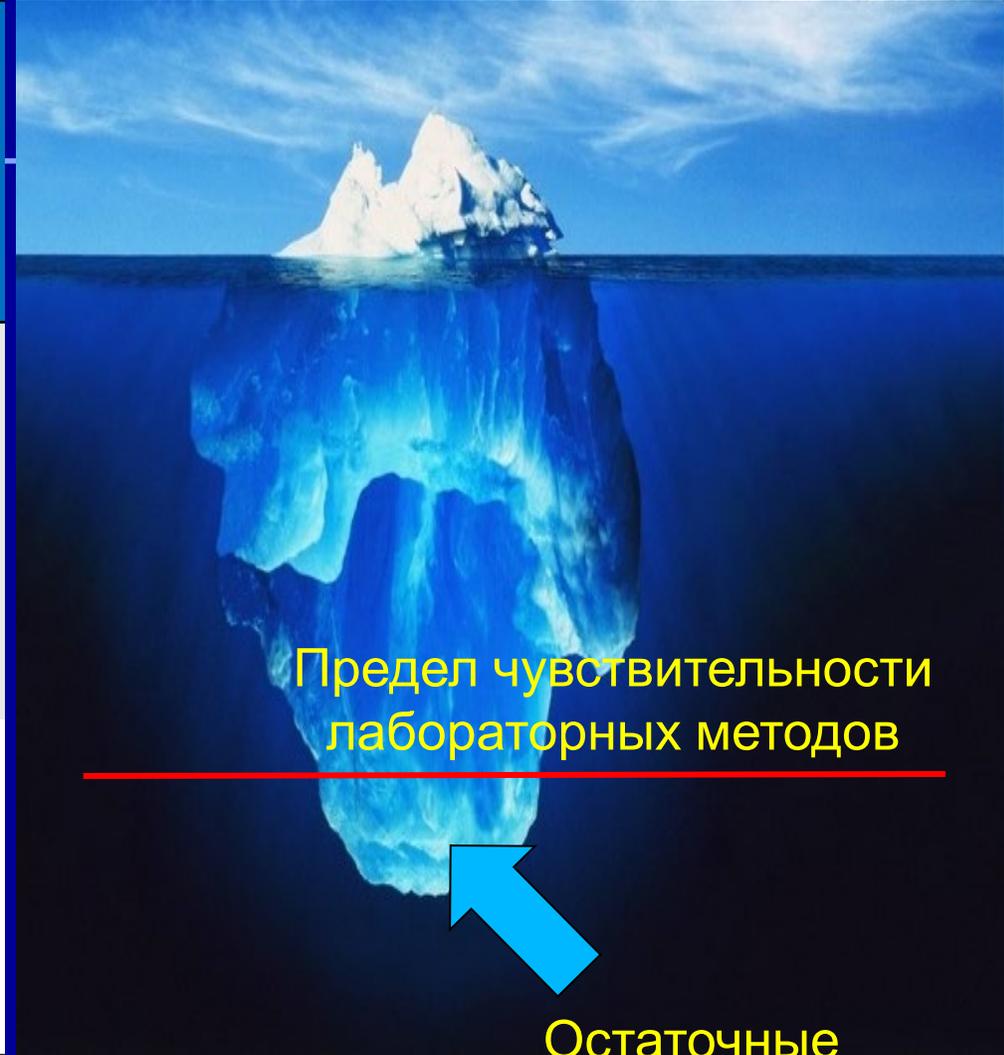
Новые вопросы: переход от пожизненной терапии к наблюдению в ремиссии без лечения (РБЛ) у пациентов со стабильным глубоким молекулярным ответом (МО)

# ИТК: пожизненная терапия, почему?

ИТК являются мощным «средством защиты», но не «излечивают» больных от ХМЛ

*BCR-ABL1* DNA выявляется даже, при отрицательной mRNA – остаточная популяция лейкозных клеток сохраняется

Спящие *BCR-ABL1+* гемопоэтические стволовые клетки не чувствительны к воздействию ИТК



Предел чувствительности лабораторных методов



Остаточные лейкозные клетки

1. Ross DM et al. Leukemia. 2010;24:1719–24
2. Graham S et al, Blood. 2002; Jan1 99:319–325;
3. Copland M et al Blood. 2006; Jun1 107(11):4532–9;

# Пожизненная терапия ИТК при ХМЛ:

---

- Побочные эффекты терапии ИТК влияют на качество жизни пациентов
- Возможно развитие отдаленных нежелательных явлений на поздних сроках терапии
- Высокая стоимость лечения (особенно для ИТК2)

**Безопасна ли отмена ИТК при глубокой ремиссии?**

# История отмены ИТК: первые исследования

**STIM ( n=100 )**

**A-STIM (n=80)**

Критерии включения:

- длительность терапии ИТК  $\geq 3$  лет
- неопределяемый уровень остаточных лейкозных клеток (уровень BCR-ABL)  $>2$  лет
- Возобновление терапии –при повышении BCR-ABL на 1 lg (в 10 раз)
- Большинство молекулярных рецидивов возникали через 3-6 мес. после отмены ИТК и были обратимы при возврате на терапию

- Критерии включения: как в STIM
- Впервые дано определение молекулярного рецидива: потеря БМО ( $>0,1\%$  BCR-ABL);
- *Установлено, что наличие минимального уровня остаточных клеток не обязательно ведет к рецидиву: у 55 % больных отмечено периодическое выявление % BCR-ABL, однако БМО сохранялся*

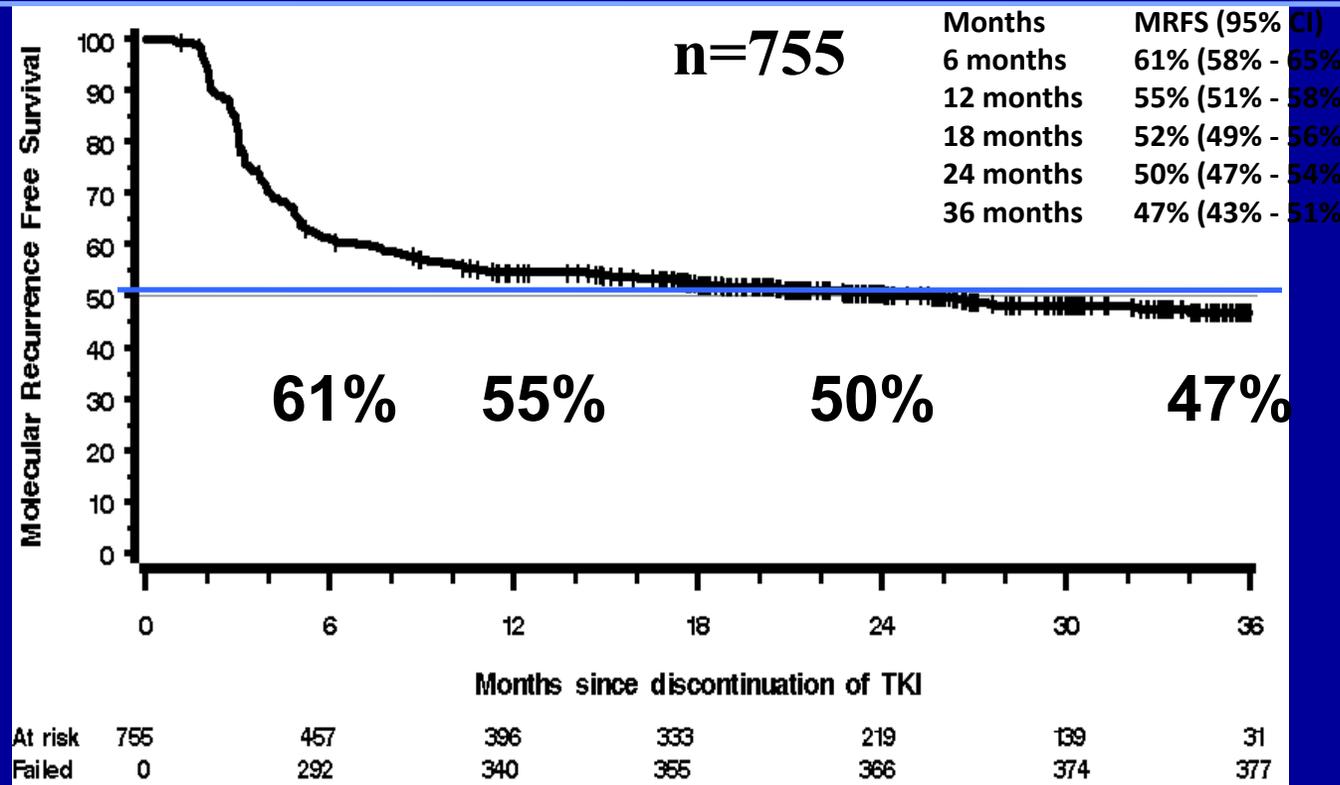
**РБЛ – ремиссия без лечения**

**РБЛ через 2 года - 38 %**

**РБЛ через 2 года - 61 %**



# EUROSKI: ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ МОЛЕКУЛЯРНОГО РЕЦИДИВА



**До 50% больных с глубоким стабильным МО  
могут наблюдаться без терапии**

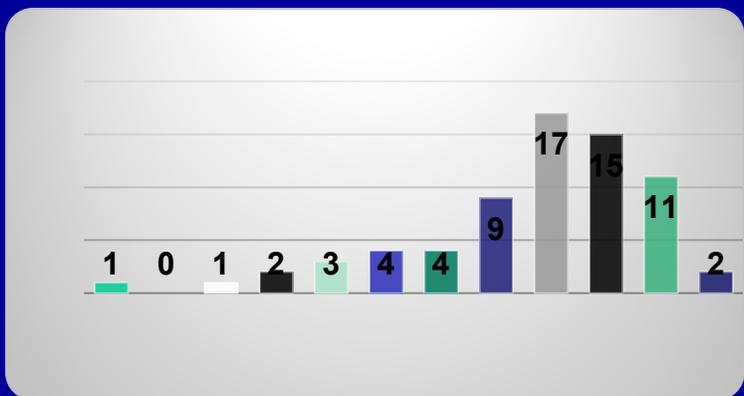
---

**Возможность наблюдения больных  
ХМЛ с глубокой молекулярной  
ремиссией  
без терапии ИТК**

**Опыт 10 лет в России**

# Число больных ХМЛ, прекративших лечение в РФ

Историческая группа  
(ФГБУ НМИЦ гематологии  
МЗ РФ)  
2006-2016 гг



70

## Причины отмены ИТК

- Токсичность (НЯ) - 43 %
- Желание больных - 31%
- Беременность - 26 %

Клиническая апробация  
Минздрава РФ  
проспективный набор за 2,5 года  
08.2015 - 12.2017



100

## Особенности группы

- Токсичность (НЯ) - 66 %
- Беременность - 4 %
- Повторная отмена ИТК – 8%

# Клиническая апробация Минздрава РФ по наблюдению больных ХМЛ с глубокой ремиссией без терапии ИТК (протокол RU-SKI)

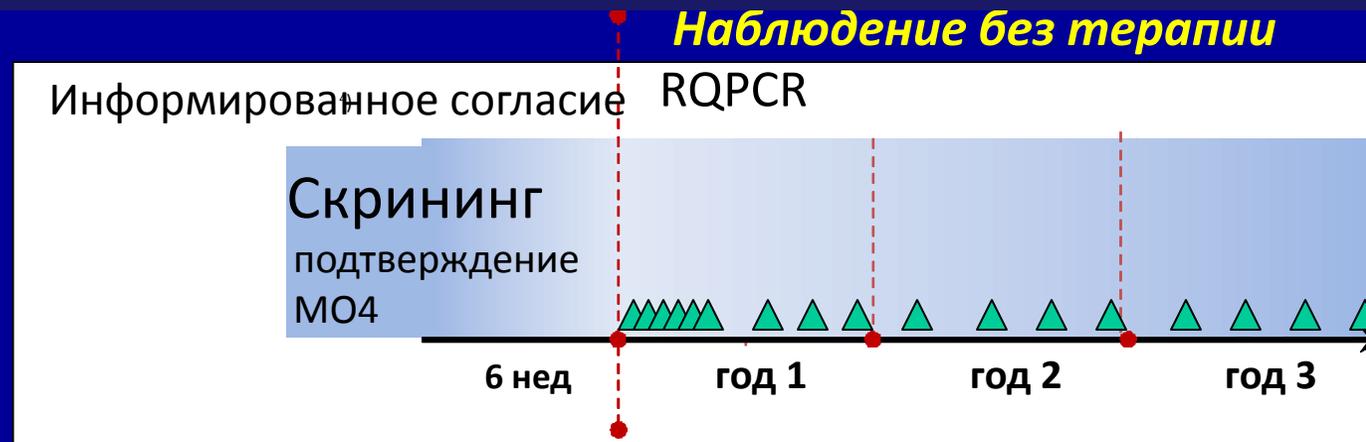
## Критерии включения:

Хроническая фаза ХМЛ

> 3 лет терапии ИТК

**> 2 лет глубокого МО (BCR-ABL  $\leq 0.01\%$ )**

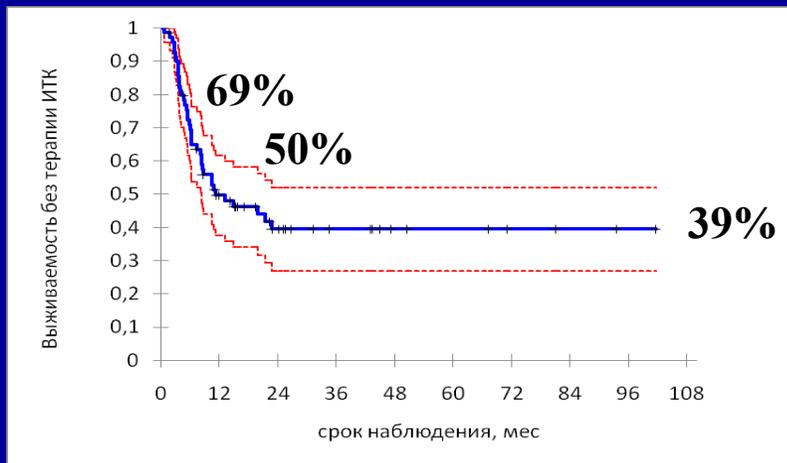
2 результата, подтверждающих глубокую ремиссию за последний год + подтверждение в стандартизированной лаборатории (ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ, Москва)



**Возобновление прежней терапии при молекулярном рецидиве - BCR-ABL  $\geq 0.1\%$**

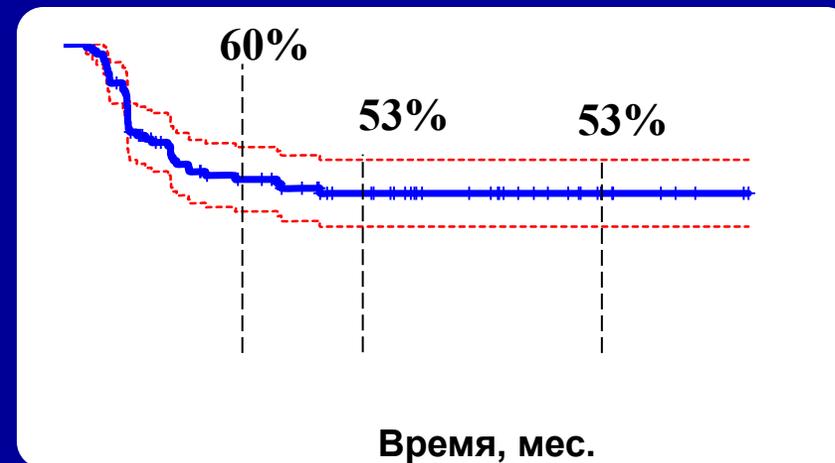
# Выживаемость без молекулярного рецидива после отмены ИТК

Исторический опыт 2006-2016:



Ме наблюдения 23 мес  
(от 2 до 100 мес)

Клиническая апробация МЗ РФ :



Ме наблюдения 15 мес  
(от 3 до 32 мес)

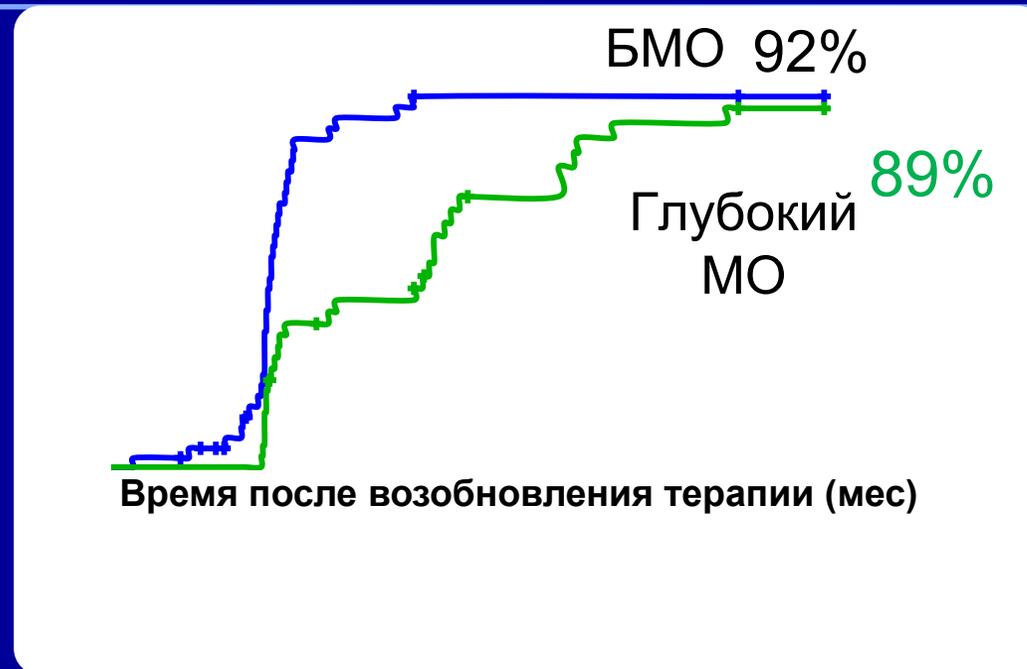
**Результаты сопоставимы с данными крупных международных исследований**

## Качество жизни пациентов после отмены ИТК

---

- У 94% больных полностью разрешились нежелательные явления и симптомы, которые наблюдались при приеме ИТК; у 6% оставались жалобы и симптомы, наиболее вероятно, связанные с сопутствующей патологией пациентов
- Синдром отмены ИТК (артралгии, миалгии) отмечен у 25-30% больных; самостоятельно разрешался в течение первых месяцев
- Интегральный показатель качества жизни (ИПКЖ) пациентов после отмены ИТК увеличился с 0,58 до 0,72 ( $p < 0,001$ ).

# Восстановление молекулярного ответа после возобновления лечения



## Возобновление лечения прежним ИТК

Время восстановления ремиссии (медиана):

- БМО 3 мес (от 0,4 до 14),
- Глубокий МО 4,2 мес (от 1,3 до 15,3)

**Прогрессирования заболевания не отмечено**  
**Подтверждена безопасность метода**

# Прогностические факторы сохранения ремиссии без лечения

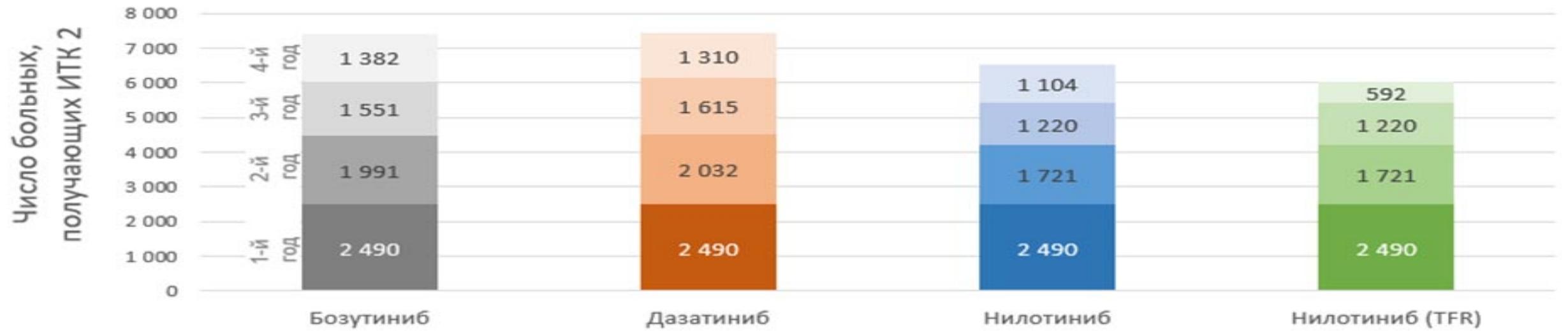
| Параметры  | Выживаемость без молекулярного рецидива на 12 мес (95% ДИ) | P value       |
|--|--|---------------|
| Возраст: $\geq 50$ / $< 50$  | 41% / 62%  | 0,08          |
| Пол: Муж / Жен   | 55% / 52%  | 0,786         |
| Группа риска Sokal:<br>низкая+промежуточная vs высокая                   | 56% / 25%  | 0,155         |
| <b>Срок терапии ИТК:<br/>менее 8 лет vs более 8 лет</b>                  | 48% / 60%  | <b>0,04</b>   |
| <b>Длительность глубокого МО:<br/>&lt;5лет vs <math>\geq 5</math>лет</b> | 47% / 65%  | 0,09          |
| <b>Глубина ответа МО4.5 vs МО4</b>                                       | 56% / 28%  | <b>0,0164</b> |
| Предшествующая непереносимость или резистентность к иматинибу: да/нет    | 50% / 55%  | 0,4           |

# Фармакоэкономический эффект в клинической апробации ИТК РФ

---

- Общее число месяцев без терапии иматинибом и ИТК второго поколения в анализируемой группе составило 1005, что позволило избежать применения дорогостоящих видов терапии в течение указанного времени
- Средний срок без терапии ИТК из расчета на 1 пациента составил 10 месяцев при Me наблюдения 14 месяцев.
- Стоимость оказания медицинской помощи уменьшилась на 53%.

## Число больных, получающих ИТК2



## Затраты на ИТК2



# Рекомендации по наблюдению без терапии в клинической практике: для каких пациентов?

## Источник

### **NCCN CML**

Версия 2.2017- янв., 2017 Version 2.2017, 01/19/17 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017, All rights reserved. guide.medlive.cn

### **ESMO 2017**

Hochhaus A, et al. Ann Oncol. 2017;28(suppl\_4):iv41-iv51.

### **Нилотиниб, 150 мг и 200 мг, инструкция по применению**

[http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b2c819db-aaf2-43ef-9671-71ecf50a53e1&t=5da4e739-0540-4faf-9963-04cfb52339e1](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2c819db-aaf2-43ef-9671-71ecf50a53e1&t=5da4e739-0540-4faf-9963-04cfb52339e1)

### **Fi-LMC 2018**

DOI: 10.1002/cncr.31411,  
Published online Month 00, 2018 in Wiley  
Online Library (wileyonlinelibrary.com)  
Cancer 2018

## Критерии

Хроническая фаза

Типичный BCR-ABL1 транскрипт (p210)

**Терапия ИТК хотя бы 3 года (любой ИТК, любая линия)**

**МО4 хотя бы 1 год**

Нет резистентности к ИТК в анамнезе

Хроническая фаза

Низкий или промежуточный риск Sokal

**Терапия ИТК хотя бы 5 лет (любой ИТК, любая линия)**

**МО4.5 хотя бы 2 года**

Нет резистентности или субоптимального ответа в анамнезе

Хроническая фаза

Типичный BCR-ABL1 транскрипт (p210)

**Терапия нилотинибом в 1 линии 3 года и более**

**Терапия нилотинибом во 2 линии 3 года и более**

МО4.5 хотя бы 1 год на терапии нилотинибом

Хроническая фаза

Типичный BCR-ABL1 транскрипт (p210)

**Терапия ИТК хотя бы 5 лет (любой ИТК, любая линия)**

**МО4.5 хотя бы 2 года**

Нет резистентности или субоптимального ответа в анамнезе

**Отмена терапии – только под контролем уровня BCR-ABL!!**

# Число больных ХМЛ с глубоким МО в Российской Федерации

| Молекулярный ответ на сроках терапии ИТК $\geq 12$ мес. | % пациентов |
|---|-------------|
| Без глубокого МО  | 44%         |
| <b>Глубокий МО</b>                                      | 41%         |
| нет данных  | 15%         |

У 25% больных на терапии ИТК2 достигнут глубокий МО

Значительное число пациентов с ХМЛ можно рассматривать как кандидатов на включение в протоколы ведения ремиссии без терапии

# Как внедрить наблюдение в ремиссии без лечения при ХМЛ в клиническую практику?

---

- Доступность молекулярно-генетического исследования для всех пациентов для контроля уровня *BCR-ABL* после отмены ИТК
- Обеспечение условий по возобновлению приема ИТК
- Учет пациентов, которые наблюдаются без терапии

# Заключение

---

- Безопасность контролируемой отмены ИТК у пациентов с ХМЛ и глубокой ремиссией подтверждена по результатам клинической апробации Минздрава РФ
- Подтверждены преимущества метода наблюдения в ремиссии без терапии у пациентов с ХМЛ по сравнению с пожизненным приемом ИТК, включая улучшение качества жизни пациентов и снижение финансовой нагрузки
- Для внедрения метода в клиническую практику необходимы организационные мероприятия для обеспечения контроля за заболеванием и своевременного лекарственного обеспечения