

А. Вежбовська, доктор медицини, професор; С. Клименко, д. мед. н., професор; Т. Перехрестенко, д. мед. н., професор; І. Гартовська, к. мед. н.; О. Міщенко, к. мед. н.; О. Лисиця; У. Мельник; І. Коренькова; Ю. Кароль, к. мед. н.; Л. Ногаєва

Оптимальне застосування гільтеритинібу для лікування пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією та FLT3+

Проект резолюції ради експертів

28 листопада 2023 р. за підтримки компанії «Астеллас» відбулося засідання міжнародної ради експертів з питань лікування гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) та оптимального застосування гільтеритинібу у пацієнтів з ГМЛ та позитивним статусом щодо мутації в гені FMS-подібної тирозинкінази 3 (FLT3+). До складу ради експертів увійшли провідні іноземні (Польща) й українські фахівці.

ГМЛ – злоякісне швидкопрогресуюче захворювання, що зумовлює високу летальність протягом кількох тижнів або місяців без проведення специфічного лікування. Мутації в гені FLT3 є найпоширенішими мутаціями при ГМЛ. У цілому приблизно 30% пацієнтів мають мутації FLT3 – внутрішні тандемні подвоєння (приблизно 23%) або мутації ТК-домену (приблизно 7%).

FLT3-ITD є незалежним фактором, що чинить виражений негативний вплив на прогноз на всіх стадіях ГМЛ.

Статус наявності мутації в гені FLT3 може змінюватися між діагностикою та прогресуванням ГМЛ. У зв'язку з тим, що мутації в гені FLT3 пов'язані з несприятливим прогнозом при ГМЛ, підтвердження мутаційного статусу при рецидиві може допомогти у виборі цільової стратегії лікування. У клінічних настановах Національної онкологічної мережі США щодо лікування ГМЛ усім пацієнтам рекомендується проходити тестування на наявність мутацій у гені FLT3 у кожному випадку прогресування захворювання.

Успіх терапії хронічної мієлоїдної лейкемії з використанням інгібіторів специфічної тирозинкінази став передумовою апробації інгібіторів тирозинкінази й у хворих на ГМЛ з мутацією FLT3. Після проведення великих рандомізованих досліджень інгібітори FLT3 поповнили арсенал засобів боротьби з лейкемією. У клінічних дослідженнях продемонстровано ефективність використання інгібіторів FLT3 першого та другого покоління у комбінації з хіміотерапією в першій лінії терапії ГМЛ або при лікуванні рефрактерних/рецидивних форм захворювання. Інгібітори FLT3 другого покоління ефективні у комбінації з інтенсивною хіміотерапією в першій індукційній ремісії ГМЛ.

Рада експертів дійшла згоди щодо такого.

1. Впровадження обов'язкового тестування усіх пацієнтів з ГМЛ для визначення типу мутації.

- Розроблення та затвердження національних стандартів діагностики ГМЛ на основі сучасних міжнародних рекомендацій.

- Внесення в національний протокол лікування ГМЛ.

- Широке інформування онкогематологів про можливість тестування пацієнтів з ГМЛ (лабораторія НДСЛ «ОХМАТДИТ», лабораторія City Doctor за підтримки «Астеллас», лабораторія MLL (Німеччина)).

При встановленні діагнозу: щоб зробити точний вибір інтенсивної терапії серед доступних варіантів, слід прискорити результати молекулярного і цитогенетичного аналізів на наявність мутацій, наприклад, у гені FLT3 (ITD і TKD), що вимагають негайних заходів.

У разі рецидиву: молекулярний аналіз слід повторювати при кожному рецидиві і прогресуванні захворювання. У дорослих пацієнтів визначають статус мутації гена (FLT3-ITD або FLT3-TKD) для підбору оптимальної терапії ГМЛ.

2. Критерії призначення та відхилення/застереження терапії гільтеритинібом.

Критерії відхилення/застереження. Якщо один з пунктів нижче відповідає дійсності, то пацієнт НЕ повинен отримувати гільтеритиніб:

- вихідний QTcF > 500 мс, незважаючи на корекцію гіпокаліємії або гіпомагніємії;
- пацієнт постійно отримує терапію комбінованим P-gp та сильним індуктором CYP3A (наприклад, рифампіцином) і така терапія не може бути припинена або замінена;

- тяжка печінкова недостатність (клас С за Чайлдом – П'ю) – застосування не вивчалось;

- вагітність (підтверджена вагітність або позитивний тест на вагітність);

- грудне вигодовування, яке не можна припинити.

Критерії призначення. Щоб задовільняти критерії, необхідно відповідати ВСІМ наведеним нижче умовам:

- діагноз рецидивуюча або рефрактерна ГМЛ з мутацією FLT3 (тобто ITD або TKD);

- профіль лікування переглянуто на предмет супутнього застосування інгібіторів CYP3A, які можуть підвищувати концентрацію гільтеритинібу та потенційну токсичність;

- перегляд медикаментозного профілю при постійній терапії селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (наприклад, есциталопрамом, флуоксетином, сертраліном), оскільки гільтеритиніб може знижувати їх ефективність;

- для пацієнок репродуктивного віку – консультування щодо ефективної контрацепції та співвідношення ризику й користі від лікування. Продовжувати контрацепцію протягом щонайменше 6 місяців після прийому останньої дози гільтеритинібу;

- пацієнтам чоловічої статі з партнерами дітородного віку – консультування з питань ефективної контрацепції та співвідношення ризику й користі від лікування. Продовжувати контрацепцію протягом щонайменше 4 місяців після прийому останньої дози гільтеритинібу.

Найпоширенішими причинами відміни гільтеритинібу є відсутність ефективності/прогресування/рецидив гострої мієлоїдної лейкемії (54%), смерть (13%, переважно через побічні реакції – ПР – 11% або прогресування захворювання – 3%) та ПР (13%). Причинами відміни гільтеритинібу протягом 1 року були ПР, пов'язані з лікуванням, рішенням лікаря, досягнення повної ремісії після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) і прогресування захворювання.

3. Перевага використання інгібітора FLT3 гільтеритинібу над хіміотерапією порятунку.

Гільтеритиніб є високоселективним інгібітором FLT3 другого покоління з активністю проти клітин ГМЛ, що мають мутації FLT3.

Результати дослідження III фази ADMIRAL, у якому гільтеритиніб порівнювали з хіміотерапією порятунку у 371 пацієнта, сприяли схваленню гільтеритинібу як монотерапії для пацієнтів із рефрактерною/рецидивною ГМЛ і мутацією FLT3. Було показано, що гільтеритиніб є більш ефективним, ніж хіміотерапія порятунку. Дослідження ADMIRAL надало переконливі докази клінічної ефективності монотерапії гільтеритинібом, оскільки:

- медіана загальної виживаності була значно довшою у пацієнтів групи гільтеритинібу, ніж хіміотерапії (9,3 проти 5,6 місяця; p<0,001). Відносний ризик смерті при застосуванні гільтеритинібу порівняно з хіміотерапією становив 0,64 (95% довірчий інтервал 0,49–0,83). Збільшення медіани ЗВ на 3,7 місяця вважається клінічно значущим у цій популяції пацієнтів з досить поганим прогнозом, таких як пацієнти з рецидивуючою/рефрактерною ГМЛ та мутацією FLT3;
- частка пацієнтів, які були живі протягом 1 року, становила 37,1% у групі гільтеритинібу та 16,7% у групі хіміотерапії;
- аналіз ЗВ у підгрупах показав перевагу гільтеритинібу над хіміотерапією за кількома прогностичними факторами, такими як вік,

категорія відповіді на першу лінію терапії, оцінка ризику розвитку гострої мієлоїдної лейкемії, а також для пацієнтів, які придатні до лікування низької та високої інтенсивності;

- більшість пацієнтів у групі гільтеритинібу порівняно з групою хіміотерапії порятунку досягли відповіді на лікування, в тому числі у 21,1 проти 10,5% досягнута повна ремісія. У порівнянні пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу препарату (ІТТ), медіана (95% ДІ) тривалості повної ремісії становила 14,8 місяця в групі гільтеритинібу та 1,8 місяця в групі хіміотерапії порятунку. Результати були подібними при аналізі тривалості повної ремісії з повним або частковим гематологічним відновленням (CR/CRh) – медіана 11,0 проти 1,8 місяця відповідно. Частка пацієнтів, які мали повну ремісію з CR/CRh, становила 34,0% у групі гільтеритинібу та 15,3% у групі хіміотерапії.

Результати дослідження CHRYSALIS узгоджуються з результатами дослідження ADMIRAL. Медіана ЗВ у пацієнтів з мутацією гена FLT3 становила приблизно 8,2 місяця. Загальна частота відповіді (ЗВ) на лікування становила 55,4%, включаючи повну ремісію у 12,5% пацієнтів.

Загальна частота ПР була вищою у групі гільтеритинібу (34,0 проти 15,3%). Однак в аналізі, скоригованому на тривалість терапії, ПР 3 ступеня або вище та серйозні ПР траплялися рідше у групі гільтеритинібу, ніж у групі хіміотерапії порятунку. Крім того, зі 197 пацієнтів, які залежали від гемотрансфузій на початку лікування, 34,5% (68) пацієнтів **позбулися необхідності переливання крові** протягом 56 днів від початку лікування.

Пацієнти з рецидивною/рефрактерною FLT3+ ГМЛ продовжують отримувати користь від тривалої терапії гільтеритинібом через роки після рандомізації.

4. Гільтеритиніб є «мостом» до аlogenної ТГСК для пацієнтів з рефрактерною/рецидивуючою ГМЛ, оскільки пацієнти, які отримували гільтеритиніб, мали більше шансів досягти повної ремісії та пройти ТГСК. Також аналіз даних показує, що у пацієнтів, які відновили терапію гільтеритинібом після ТГСК, медіана ЗВ вища, ніж у тих, які не відновили терапію.

ЗВ після ТГСК становила 16,2 місяця у пацієнтів, які відновили терапію гільтеритинібом після трансплантації, порівняно з 8,4 місяця у пацієнтів, які не відновили терапію гільтеритинібом.

Велика частка пацієнтів у групі гільтеритинібу, які **прожили без рецидиву ≥2 роки**, отримали ТГСК з подальшою підтримуючою терапією гільтеритинібом. У пацієнтів обох груп, яким проводили ТГСК під час дослідження, показники ремісії до ТГСК і виживаності після ТГСК були подібними.

Підтримуюча терапія гільтеритинібом після ТГСК може асоціюватися з низькою частотою рецидивів у групі гільтеритинібу.

Профіль безпеки гільтеритинібу був стабільним протягом 2 років без нових або значущих повідомлень щодо безпеки.

5. Враховуючи доведену клінічну ефективність гільтеритинібу, рекомендується розглянути можливість надання пацієнтам доступу до лікування гільтеритинібом шляхом включення його до національної та регіональних програм лікування.



А. Вежбовська



С. Клименко



Т. Перехрестенко



І. Гартовська



О. Міщенко



О. Лисиця



У. Мельник



І. Коренькова



Ю. Кароль



Л. Ногаєва

