С.В. Клименко, д. мед. н., професор, Медичний центр CitiDoktor, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Гострий мієлоїдний лейкоз із мутацією *FLT3*: особливості захворювання і роль інгібіторів FLT3

С.В. Клименко

Цитогенетичні дослідження останніх десятиріч зробили значний внесок у розуміння механізмів лейкемогенезу і розробку Класифікації пухлинних захворювань гемопоетичної і лімфоїдної тканин ВООЗ, що ґрунтується на патогенетичних особливостях неопластичного процесу [1]. З урахуванням аналізу каріотипу виділяють три основні категорії ГМЛ [2]. Перша категорія включає ГМЛ зі збалансованими хромосомними аберраціями і сприятливим клінічним прогнозом. До цієї категорії належать випадки з транслокацією генів, які кодують важливі для гемопоезу фактори транскрипції. Друга категорія об'єднує ГМЛ із незбалансованими хромосомними аномаліями, такими як утрата хромосом, делеції та складний каріотип, і несприятливим прогнозом. Решта випадків (45-50% всіх пацієнтів з ГМЛ із нормальним каріотипом), що не характеризуються прогностично значущими цитогенетичними маркерами, належать до категорії ГМЛ проміжного ризику. Неоднорідність цієї категорії щодо біологічних особливостей пухлинного процесу, перебігу захворювання і відповіді на терапію припускає існування невиявлених підтипів захворювання.

Останнім часом продемонстровано, що мутації гена рецептора тирозинкінази *FLT3* надзвичайно поширені при ГМЛ, трапляються переважно в пацієнтів із нормальним каріотипом і значною мірою визначають особливості захворювання [3-5].

FLT3 – один з рецепторів III класу тирозинкіназ, які мають гомологічну послідовність і структурну схожість. Він містить п'ять імуноглобуліноподібних повторень у позаклітинному домені, трансмембранний домен, JM-домен, два ТК-домени, розділених кіназою, NH_2 і COOH закінчення [6, 7]. Ген *FLT3*, який кодує послідовність із 993 амінокислот, розміщений на хромосомі 13q12 і складається з 24 екзонів [8] (рис.).

Рецептор FLT3 експресується не тільки гемопоетичними попередниками, а й клітинами плаценти, гонад, головного мозку [9]. У нормальному кістковому мозку експресія обмежена незрілими CD34+117+ клітинами [7, 10]. *FLT3* експресується клітинами гематологічних пухлин, таких як ГМЛ усіх типів за Французько-американсько-британською (ФАБ) класифікацією, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) із В-клітин-попередників, меншою мірою – у разі мієлодиспластичного синдрому (МДС), Т-клітинного ГЛЛ і бластного кризу при хронічному мієлоїдному лейкозі (ХМЛ) лімфоїдного типу [6, 11, 12].

Ліганд FLT3 експресується стромальними клітинами кісткового мозку у вигляді зв'язаної з мембраною і розчинної форм [13]. Самостійно ліганд не активує проліферацію гемопоетичних попередників, але синергічно діє, стимулюючи кровотворення, з іншими факторами росту, такими як інтерлейкін-3 і -6 [6, 14]. Взаємодія FLT3 з його лігандом призводить до димеризації й аутофосфорилування рецептора з подальшим фосфорилуванням цитоплазматичних субстратів, які беруть участь у сигнальних шляхах регуляції проліферації плюрипотентних стовбурових клітин [7].

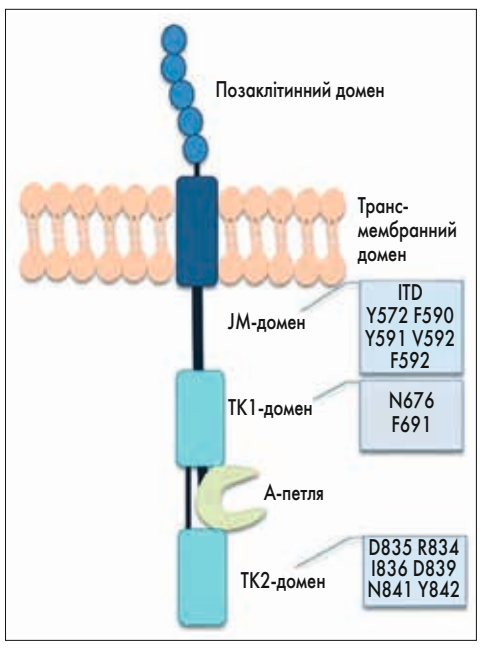

Рис. Структура та найчастіші мутації рецептора FLT3 при ГМЛ [15-22]

Уперше мутації *FLT3* визначені M. Nakao та співавт. [15] під час дослідження зразків іРНК ГМЛ у дорослих і ГЛЛ у дітей. Неочікувано довгі фрагменти були виявлені у продуктах полімеразної ланцюгової реакції JM-домену частини пацієнтів. Подальший аналіз показав, що ці фрагменти містили розміщені один за одним (тандемно) точно повторювані послідовності, іноді з включенням додаткових нуклеотидів. Далі було доведено, що внутрішнє тандемне подвоєння гена *FLT3* – найпоширеніша окрема мутація у хворих на ГМЛ. Дотепер в літературі описано, принаймні, 1023 (23%) подібних мутації серед 4421 випадку ГМЛ. Аномалію дещо частіше виявляють у дорослих (20-30% випадків), у дітей частота варіює від 10 до 15% [16-22]. Внутрішнє тандемне подвоєння гена *FLT3* визначають лише у 3% хворих із МДС, в поодиноких випадках ГЛЛ [23, 24] і не описано у разі ХМЛ, хронічного лімфоцитарного лейкозу, негоджкінських лімфом, множинної мієломи й у здорових осіб. Регіони гена, які повторюються, можуть відрізнятися за розмірами і місцем локалізації, але завжди визначаються в межах JM-домену, який кодують екзони 14 і 15. Зазвичай повторюється послідовність від 12 до 204 п.н., а мінімальна і максимальна з описаних мали розмір 3 і більше 400 п.н. відповідно [16]. Транскрипти, які утворюються внаслідок мутації, завжди залишаються в рамці зчитування, що передбачає формування функціонально активного FLT3.

Ще одна, хоча і менш чисельна, когорта пацієнтів з ГМЛ характеризується наявністю мутації в домені активаційної петлі *FLT3*. Y. Yamamoto та співавт. [25] і F.M. Abu-Duhier та співавт. [8] вперше незалежно описали мутації аспарагінової кислоти 835 (D835) й ізолейцину 836 (I836) в екзоні 20 (у другому ТК-домені). Існує щонайменше шість різних типів заміщень у кодонах D835 і I836, які призводять до місенс-мутації, делеції і вставки нуклеотидів кодону I836. У разі всіх описаних дотепер мутацій ТК-домену послідовність нуклеотидів також залишалась у рамці зчитування. Частота мутацій ТК-домену становить 7% при ГМЛ [16, 26, 27] і є рідкістю при МДС (3%) та ГЛЛ (3%) [26, 28].

Отже, *FLT3* є геном, який найчастіше зазнає мутації у хворих на ГМЛ. У цілому приблизно 30% пацієнтів мають мутації *FLT3* – внутрішні тандемні подвоєння (23%) або мутації ТК-домену (7%). Яким же чином це відображається на функції гена? І мутації JM-домену, і мутації ТК-домену призводять до активації кінази FLT3. Проведені *in vitro* дослідження з трансфекції *FLT3* із внутрішнім тандемним подвоєнням у клітини Cos7 продемонстрували, що внаслідок мутації відбувається лігандонезалежна димеризація і фосфорилування рецептора. Ця подія не залежить від розміру і локалізації додаткової послідовності [29]. Внутрішнє тандемне подвоєння *FLT3* надавало залежним від інтерлейкіну трьом клітинним лініям 32D і Ba/F3 здатності рости незалежно від ростових факторів і активувало низхідні сигнальні молекули, такі як STAT5, MAPK і AKT. Водночас «дикий» тип FLT3 навіть за наявності ліганду не мав таких властивостей [30, 31].

Подібні результати отримано й щодо мутацій ТК-домену. У разі внутрішнього тандемного подвоєння *FLT3* передбачається, що при подовженні розміру JM-домен втрачає свої регуляторні властивості. У «дикому» стані рецептора JM-домен набуває форми α-спіралі, яка блокує активацію кінази й інгібує самодимеризацію. У разі з'єднання з лігандом інгібіторний ефект JM-домену долається змінюванням його просторової конфігурації. За внутрішнього тандемного подвоєння імітується ефект ліганду [32]. Дещо інший механізм у разі мутації ТК-домену. Активаційна петля, частиною якої є ТК-домен, блокує доступ АТФ та інших субстратів до кіназного домену, якщо рецептор у неактивному стані. Ліганд-індукована активація зумовлює фосфорилування петлі та зміни її конфігурації на активну, яка не протидіє кіназній активності. Конфігурація петлі змінюється на активну і в разі мутації у ТК-домені [26, 33].

Лейкемогений потенціал внутрішнього тандемного подвоєння гена *FLT3* продемонстровано ін'єкцією клітин лінії 32D, які несуть аномалію, сингенним мишам. Це призводило до швидкого розвитку захворювання, подібного до лейкозу [30]. Однак доведено, що ретровірусна трансдукція мутованого *FLT3* не є достатньою для ініціації лейкозу. Результатом трансплантації мишам модифікованих у такий спосіб клітин є розвиток лише олігоклонального мієлопроліферативного захворювання, але не лейкозу [34]. Припускають, що значення мутації гена *FLT3* в лейкемогенезі, принаймні у випадку внутрішнього тандемного подвоєння, подібне до такого злитих генів *BCR/ABL*, *TEL/ABL*, *TEL/PDGFR*β і *TEL/JAK2*, які активують тирозинкінази при ХМЛ. Активовані тирозинкінази індукують мієлопроліферативний фенотип, але не призводять до виникнення гострого лейкозу, обов'язковою умовою розвитку якого є порушення диференціації гемопоетичних попередників.

Цей постулат, а також виявлення мутації *FLT3* в асоціації з іншими перебудовами генів і точкових мутацій, склали основу гіпотези K. Deguchi і D.G. Gilliland [35]. Відповідно до гіпотези, для розвитку ГМЛ необхідні мутації двох різних класів, одна з яких зумовлює перевагу перед іншими кровотворними попередниками щодо проліферації та виживання, а інша – порушене диференціювання. У контексті цього твердження стає зрозумілим, у який спосіб мутація *FLT3*, що забезпечує проліферативну перевагу, може бути доповненою. Наприклад, транслокацією з утворенням гібридного гена *PML/RAR*α, що блокує диференціювання клітин лейкемічного клону, але самостійно не здатна сформувати пухлинний фенотип [36, 37]. L.M. Kelly та співавт. [38] провели експеримент із трансплантації клітин із внутрішнім тандемним подвоєнням *FLT3 PML/RAR*α трансгенним мишам. У результаті значно скоротився латентний період і підвищилась імовірність розвитку у тварин-реципієнтів захворювання, подібного до ГПЛ. Дані молекулярно-генетичної епідеміології лейкозів людини підтверджують запропоновану гіпотезу. Наприклад, внутрішні тандемні подвоєння *FLT3* трапляються в 30-40% випадків ГМЛ з транслокацією (15;17) [16, 17], а мутації *FLT3* усіх типів виявляють приблизно у 50% таких хворих [39]. Але мутації одного класу, такі як внутрішнє тандемне подвоєння *FLT3*, мутації ТК-домену *FLT3*, *N-RAS* або *K-RAS*, що забезпечують проліферативний сигнал, дуже рідко фіксують в одного пацієнта. Частота поєднань мутацій *N-RAS* і JM-домену *FLT3* варіює у хворих на ГМЛ від 0 до 4% [19, 40], що означає відсутність біологічної переваги подібної комбінації перед ізольованою мутацією кожного з генів щодо привнесення клітині проліферативної активності. Це справедливо і для мутацій іншого класу – транслокацій (15;17), (8;21), інверсії (16), перебудов гена *MLL*, які ніколи не співіснують разом. У результаті у переважної більшості пацієнтів у кожному випадку наявна тільки одна мутація одного класу. Але в багатьох із них може бути по одній мутації з двох класів одночасно.

Доведено, що в разі внутрішнього тандемного подвоєння *FLT3* ГМЛ частіше характеризується лейкоцитозом і підвищеним умістом бластних клітин у периферичній крові та кістковому мозку [16, 17, 41]. Взаємозв'язок цих параметрів і мутації ТК-домену гена *FLT3* не настільки очевидний, але продемонстрований у кількох дослідженнях [17, 42]. Про асоціації аномалії з підвищеним рівнем лактатдегідрогенази повідомили H. Kiyoi та співавт. [29] і S. Frohling та співавт. [42]. Внутрішнє тандемне подвоєння *FLT3* виявляли при всіх ФАБ-типах ГМЛ, але найчастіше при М3 і особливо М3v [16, 17, 22]. Рідко згадуються в цьому контексті типи ГМЛ М6 і М7. Частота мутацій ТК-домену виявилась найбільшою при М4 і М5 і найменшою – при варіанті захворювання М2 [16, 26].

Таблиця. **Узагальнення щодо використання інгібіторів FLT3 при ГМЛ**

Придатність пацієнтів до інтенсивної терапії	Статус захворювання	Препарат	Таргетна мутація	Репрезентативне клінічне дослідження	Застосування	Результати	Статус препарату
Придатні	Вперше діагностоване	Мідостаурин	*FLT3-ITD/TKD*	RATIFY (III фаза)	У комбінації із індукційною терапією «7+3» та під час консолідації ремісії	Медіана ЗВ 74,7 проти 25,6 міс; p=0,009	Схвалено FDA, EMA
	Підтримуюча терапія	Мідостаурин	*FLT3-ITD/TKD*	RATIFY (III фаза)	Прийом до настання рецидиву, протягом 12 місяців		Схвалено EMA
	Підтримуюча терапія після ТГСК	Сорафеніб	*FLT3-ITD*	SORMAIN (II фаза)	Прийом до настання рецидиву, протягом 24 місяців	2-річна БРВ 85 проти 53%; p=0,002	Офф-лейбл
	Рецидив/рефрактерність	Гільтеритиніб	*FLT3-ITD/TKD*	ADMIRAL (III фаза)	Монотерапія	Медіана ЗВ 9,3 проти 5,6 міс; p<0,001	Схвалено FDA, EMA
Непридатні	Вперше діагностоване	Сорафеніб	*FLT3-ITD*	NCT02196857 (II фаза) та NCT01254890 (I/II фаза)	У комбінації з азацитидином	Медіана ЗВ 8,3 міс	Офф-лейбл
	Рецидив/рефрактерність	Сорафеніб	*FLT3-ITD*	NCT01254890	У комбінації з азацитидином	Частота відповідей 46%	Офф-лейбл

БРВ – безрецидивна виживаність; ТГСК – трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.

Від 9 до 23% пацієнтів із внутрішнім тандемним подвоєнням *FLT3* мають кілька мутацій в JM-домені, що призводить до появи більш ніж однієї додаткової смуги під час електрофорезу продуктів полімеразної ланцюгової реакції ампліфікації JM-домену. Тандемно повторювані послідовності таких мутацій різні і, отже, вони виникали незалежно, внаслідок, імовірно, генетичної нестабільності, і зумовлювали появу кількох субклонів, які несуть різні мутації регіону.

D.H. Christiansen і J. Pedersen-Bjergaard [43] встановили надзвичайну рідкісність внутрішніх тандемних подвоєнь *FLT3* при вторинному, зумовленому терапією ГМЛ (3,6%). Це закономірно, оскільки, крім більш вираженої генетичної нестабільності, вторинний ГМЛ характеризується іншими, ніж лейкемічні процеси *de novo,* патогенетичними механізмами лейкемогенезу.

Не викликає сумніву, що внутрішні тандемні подвоєння *FLT3* є чинником несприятливого клінічного прогнозу ГМЛ у дітей і дорослих до 60 років. Наявність мутації найтісніше корелює з підвищеним ризиком розвитку рецидиву, зменшенням безрецидивної і загальної виживаності, а у дітей – також і зі зниженням рівня досягнення повної ремісії (ПР) [16, 18, 44]. Більше того, багатофакторний аналіз підтвердив, що внутрішнє тандемне подвоєння – це найбільш значущий прогностичний фактор несприятливого результату лікування [20, 42]. Доведено, що наявність множинних мутацій JM-домену *FLT3* визначає ще гірший клінічний прогноз при ГМЛ [22]. Але не вдалося надати докази зниження рівня досягнення ремісії або загальної виживаності (ЗВ) при мутації ТК-домену гена *FLT3* [8, 26, 42]. Отже, незважаючи на те що мутації JM- і ТК-доменів *FLT3* мають подібні функціональні наслідки, тобто втрату здатності до саморегуляції з подальшою активацією FLT3-рецептора, клінічне значення цих подій не однакове. Це може відображати як різний рівень активації FLT3-рецептора, зокрема й за різними сигнальними шляхами, так і вказувати на те, що внутрішнє тандемне подвоєння *FLT3* є маркером генетично нестабільних клітин, які несуть інші, не визначені дисрегуляторні зміни геному.

Успіх терапії ХМЛ з використанням інгібіторів специфічної тирозинкінази став передумовою апробації інгібіторів тирозинкінази й у хворих на ГМЛ з мутацією *FLT3* [45]. Після проведення великих рандомізованих досліджень інгібітори FLT3 поповнили арсенал засобів боротьби з лейкозом (табл.). 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 індукції ремісії ГМЛ.

Мідостаурин

Мідостаурин – це інгібітор FLT3 першого покоління, який наразі схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для використання зі стандартною інтенсивною хіміотерапією вперше діагностованого ГМЛ на основі результатів дослідження RATIFY [173]. У дослідженні рандомізували 717 пацієнтів, які отримували класичну інтенсивну хіміотерапію і мідостаурин або класичну інтенсивну хіміотерапію і плацебо. Частота ПР становила 58,9 і 53,6%, тоді як середня 4-річна ЗВ – 51,4 і 44,3% у групах мідостаурину та плацебо відповідно. Профіль безпеки був зіставним в обох групах, і це нещодавно було підтверджено в програмі розширеного доступу RADIUS-X [46]. Мідостаурин у поєднанні з азацитидином оцінювали у I/II фазі дослідження при ГМЛ та МДС у 54 пацієнтів, непридатних для інтенсивної хіміотерапії або з рефрактерним/рецидивним захворюванням після попереднього лікування. Загальна частота відповіді на лікування становила 26% з частотою ПР + ПР із неповним відновленням показників крові 13%. Медіана ЗВ досягала 22 тижні [47].

Сорафеніб

Сорафеніб є ще одним інгібітором FLT3 першого покоління. Він був протестований у II і III фазах досліджень терапії раніше не лікованого ГМЛ у поєднанні з інтенсивною терапією з дискордантними результатами [48, 49]. Дуже цікаві результати були отримані в умовах після трансплантації. Дослідження SORMAIN було основним проспективним рандомізованим клінічним дослідженням післятрансплантаційного ведення пацієнтів з *FLT3*-позитивним ГМЛ. У цьому дослідженні 83 дорослих пацієнти з ГМЛ і внутрішніми тандемними подвоєннями *FLT3* у першій ремісії після алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин отримували сорафеніб або плацебо. Дворічна безрецидивна виживаність становила 85,0 і 53,3% у групах сорафенібу та плацебо відповідно (p=0,013), а ЗВ була значно довшою в групі сорафенібу (p=0,03) [50].

Креноланіб

Інгібітор FLT3 першого покоління креноланіб ефективний як при *FLT3*-позитивному ГМЛ із внутрішніми тандемними подвоєннями, так і при *FLT3*-позитивному ГМЛ з мутацією ТК-домену. Він також справляє значний інгібуючий ефект на PDGFRα/β. У ранніх дослідженнях одержано багатообіцяючі результати як при вперше діагностованому, так і при раніше лікованому ГМЛ. У дослідженні II фази у пацієнтів з нещодавно встановленим діагнозом, які отримували комбінацію креноланібу з цитарабіном і даунорубіцином, загальний рівень відповіді становив 94%. У пацієнтів, які приймали креноланіб у комбінації з цитарабіном та ідарубіцином, загальний рівень відповіді досягав 100% [51]. Наразі проводиться велике дослідження III фази ARO-021, у якому беруть участь пацієнти з уперше діагностованим ГМЛ і мутантним *FLT3*, метою якого є порівняння ефективності креноланібу та мідостаурину [52].

Гільтеритиніб

Гільтеритиніб є високоселективним інгібітором FLT3 другого покоління з активністю проти клітин ГМЛ, що мають мутації *FLT3* (внутрішні тандемні подвоєння та/або мутації ТК-домену). Позитивні результати використання препарату у пацієнтів з рефрактерним/рецидивним захворюванням зумовили його експериментальне використання в першій лінії терапії. Результати дослідження III фази ADMIRAL сприяли схваленню гільтеритинібу як монотерапії для пацієнтів із рефрактерним/рецидивним ГМЛ і мутацією *FLT3*. Гільтеритиніб порівнювали з хіміотерапією порятунку у 371 пацієнта. Медіана ЗВ була значно вищою в групі гільтеритинібу (9,3 проти 5,6 міс; p<0,001), як і частота ПР (34,0 проти 15,3%). Слід зазначити, що 88% пацієнтів не отримували попереднього лікування іншими інгібіторами FLT3 [53].

У дослідженні III фази LACEWING (NCT02752035) оцінювали гільтеритиніб з азацитидином порівняно з азацитидином у монотерапії у пацієнтів з ГМЛ і мутацією *FLT3*, які не відповідали критеріям для проведення інтенсивної хіміотерапії. Вища частота ПР спостерігалася в експериментальній групі, але ЗВ була зіставною в обох групах [54]. Гільтеритиніб був також протестований у поєднанні з венетоклаксом і в триплеті з азацитидином і венетоклаксом для хворих із рефрактерним/рецидивним та вперше виявленим ГМЛ [55, 56].

Квізартиніб

У дослідженні III фази QUANTUM-R, у якому порівнювали інгібітор FLT3 другого покоління квізартиніб з хіміотерапією порятунку при рефрактерному/рецидивному ГМЛ з внутрішніми тандемними подвоєннями *FLT3*, квізартиніб продемонстрував перевагу щодо ЗВ (6,2 порівняно з 4,7 міс у контрольній групі) [57]. Квізартиніб наразі схвалений у Японії для лікування рефрактерного/рецидивного ГМЛ з мутацією *FLT3*.

У дослідженні I/II фази комбінації квізартинібу з азацитидином або низькодозовим цитарабіном оцінювали у пацієнтів з уперше виявленим або рефрактерним/рецидивним ГМЛ, пост-МДС із мутацією *FLT3* (внутрішніми тандемними подвоєннями). Медіана ЗВ становила 19,2 міс в основній групі (квізартиніб/азацитидин) проти 8,5 міс у групі порівняння (квізартиніб/низькодозовий цитарабін) у першому режимі та 10,5 міс (квізартиніб/азацитидин) і 6,4 міс (квізартиніб/низькодозовий цитарабін) [58].

Квізартиніб також оцінювали в триплетній терапії в поєднанні з азацитидином і венетоклаксом у пацієнтів з уперше виявленим або рефрактерним/рецидивним ГМЛ і мутацією *FLT3* (внутрішніми тандемними подвоєннями), які не підходили для інтенсивної хіміотерапії. Усі п'ять пацієнтів у когорті первинних пацієнтів досягли ПР. Частота ПР серед хворих із рефрактерним/рецидивним ГМЛ становила 65% з обнадійливою ЗВ 7,5 міс і 1-річною ЗВ 34%. Слід зазначити, що 68% цих пацієнтів отримували раніше гільтеритиніб, а мутації *RAS/MAPK* були пов'язані з первинною та вторинною резистентністю до терапії [59].

***

Таким чином, мідостаурин і гільтеритиніб, інгібітори FLT3 першого та другого покоління відповідно, тепер схвалені FDA для лікування ГМЛ.

Результати дослідження RATIFY продемонстрували переваги поєднання мідостаурину зі стандартною хіміотерапією незалежно від того, чи проводили пацієнтам алогенну трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин у першій ремісії. Дані дослідження ADMIRAL підтвердили переваги використання інгібітора FLT3 гільтеритинібу над хіміотерапією порятунку, а також підкреслили користь інгібіторів FLT3 як моста до алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин для пацієнтів із рефрактерним/рецидивним ГМЛ. Мідостаурин + хіміотерапія зараз вважається стандартом первинного лікування ГМЛ із мутацією *FLT3* (з внутрішніми тандемними подвоєннями).

Залишаються питання щодо ролі інгібіторів FLT3 як засобів підтримки після алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. Хоча дані дослідження SORMAIN були багатообіцяючими, вони не були переконливими, враховуючи високий рівень припинення лікування пацієнтами та відсутність лікування інгібіторами FLT3 під час індукції для більшості пацієнтів. Важливі дані очікуються від поточного дослідження BMT-CTN-1506 щодо гільтеритинібу на всіх етапах лікування, включно з підтримуючою схемою після алогенної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

В Україні проводиться тестування пацієнтів з ГМЛ для виявлення мутацій *FLT3*. З лютого 2022 по липень 2023 р. обстежено 144 пацієнти, у 23 із них виявлені мутації *FLT3* (5 мутацій *FLT3* D835 та 18 – *FLT3* ITD). Загальна частота мутацій D835 та ITD гена *FLT3* складає 16,0%.

Найближчим часом будуть отримані результати досліджень, у яких вивчають використання інгібіторів FLT3 у комбінації з іншими терапевтичними засобами, такими як гіпометилюючі агенти, імунотерапевтичні засоби й інші цільові агенти. Очікується, що поточні дослідження нададуть додаткові варіанти лікування залежно від стану захворювання та чутливості до специфічних інгібіторів пацієнта з ГМЛ та мутацією *FLT3*.

Список літератури знаходиться в редакції.

astellas

КСОСПАТА
гільтеритиніб 40мг таблетки

ЗАБЕЗПЕЧУЄ ТРИВАЛІШЕ ВИЖИВАННЯ ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ

при рефрактерному та рецидивному перебігу FLT3+ ГМЛ
у порівнянні з хіміотерапією

Медіана загального виживання

9,3 місяці з КСОСПАТОЮ (n=247)

у порівнянні з 5,6 міс. з хіміотерапією (n=124)
HR=0,637 (95% ДІ:0,49-0,83); p=0,0004

Медичних працівників просимо повідомляти
про будь-які підозрювані побічні ефекти за адресою
pharmacovigilance.ua@astellas.com або ж за телефоном +380 44 490 6825

ГМЛ – гострий мієлоїдний лейкоз; ДІ – довірчий інтервал;
FLT+ наявність мутації; HR – коефіцієнт відносного ризику

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу КСОСПАТА (XOSPATA®)

Склад: *діюча речовина* – гільтеритиніб. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група**. Протипухлинні засоби, інгібітори протеїнкіназ. Код АТХ L01E X13.

Показання. Лікарський засіб Ксоспата показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним гострим мієлоїдний лейкозом (ГМЛ) з мутацією FLT3. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. ***Особливості застосування.*** Синдром диференціювання. Гільтеритиніб був пов'язаний з синдромом диференціювання (див. розділ «Побічні реакції»). Синдром диференціювання пов'язаний зі швидкою проліферацією і диференціюванням мієлоїдних клітин і може бути небезпечним для життя чи смертельним, якщо його не лікувати. Симптоми та клінічні прояви синдрому диференціювання включають лихоманку, задишку, плевральний випіт, перикардіальний випіт, набряк легенів, гіпотензію, швидке збільшення маси тіла периферичний набряк, висип і ниркову дисфункцію. При підозрі на синдром диференціювання слід почати терапію кортикостероїдами разом з моніторингом гемодинаміки до зникнення симптомів. Якщо тяжкі ознаки та/або симптоми зберігаються більше 48 годин після початку прийому кортикостероїдів, прийом лікарського засобу Ксоспата слід припинити, поки ознаки і симптоми не перестануть бути серйозними (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»). Прийом кортикостероїдів можна зменшити після зникнення симптомів, але їх слід приймати ще як мінімум протягом 3 днів. Симптоми синдрому диференціювання можуть повторитися при передчасному припиненні лікування кортикостероїдами. Синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES). Повідомлялося про синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES) у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Ксоспата (див. розділ «Побічні реакції»). PRES – це рідкісне оборотне неврологічне захворювання, яке може проявлятися симптомами, які швидко розвиваються, включаючи судоми, головний біль, сплутаність свідомості, зорові та неврологічні порушення, з гіпертонією та порушеним психічним статусом або без них. Якщо є підозра на PRES, це повинно бути підтверджено візуалізацією стану головного мозку, переважно магнітно-резонансною томографією (МРТ). Рекомендується припинення застосування лікарського засобу Ксоспата пацієнтам, у яких розвивається PRES (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»). Подовження інтервалу QT. При лікуванні гільтеритинібом виникала тривала реполяризація шлуночків серця (інтервал QT) (див. розділ «Побічні реакції»). Подовження інтервалу QT спостерігається в перші три місяці лікування гільтеритинібом. Таким чином, електрокардіограму (ЕКГ) слід виконувати до початку лікування, на 8 і 15 день циклу 1 та до початку наступних трьох місяців лікування. Слід дотримуватися обережності у разі застосування пацієнтам з відповідним серцевим анамнезом. Гіпокаліємія або гіпомагніємія може збільшити ризик подовження інтервалу QT. Тому гіпокаліємію та гіпомагніємію слід коригувати до і під час лікування лікарським засобом Ксоспата. Лікування лікарським засобом Ксоспата повинно бути перерване у пацієнтів з QTcF > 500 мсек (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Рішення про відновлення лікування гільтеритинібом після встановленого факту подовження інтервалу QT має бути засноване на ретельному розгляді переваг і ризиків. Якщо лікарський засіб Ксоспата повторно призначається в зменшеній дозі, ЕКГ слід проводити через 15 днів прийому засобу та до початку наступних трьох місяців лікування. У клінічних дослідженнях у 12 пацієнтів QTcF > 500 мсек. Три пацієнти перервали і відновили лікування без рецидиву подовження інтервалу QT. Панкреатит. Наявні повідомлення про розвиток панкреатиту. Пацієнтів, у яких розвиваються ознаки та симптоми, що вказують на панкреатит, слід обстежити і контролювати їхній стан. Прийом лікарського засобу Ксоспата слід перервати і відновити в зменшеній дозі, коли ознаки і симптоми панкреатиту зникнуть (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Взаємодії. Спільне введення індукторів CYP3A/P-gp може призвести до зниження впливу гільтеритинібу і, отже, до ризику відсутності ефективності. Тому слід уникати одночасного застосування гільтеритинібу з потужними індукторами CYP3A4/P-gp (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно дотримуватися обережності при одночасному призначенні гільтеритинібу з лікарськими засобами, які є потужними інгібіторами CYP3A, P-gp, та/або засобами, що збільшують кількість протеїну, який сприяє розвитку раку грудей (BCRP) (це, зокрема, такі препарати, як вориконазол, ітраконазол, позаконазол та кларитроміцин), оскільки вони можуть збільшити експозицію гільтеритинібу. Слід розглянути альтернативні лікарські засоби, які не так сильно інгібують активність CYP3A, P-gp та/або BCRP. У ситуаціях, коли немає задовільних терапевтичних альтернатив, пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо проявів токсичності під час прийому гільтеритинібу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гільтеритиніб може зменшити дію лікарських засобів, які націлені на рецептори 5HT2B або неспецифічні сигма-рецептори. Тому слід уникати одночасного застосування гільтеритинібу з цими препаратами, якщо тільки їх використання не вважається за необхідне для догляду за пацієнтом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ембріофетальна токсичність і контрацепція. Вагітні жінки повинні бути проінформовані про потенційний ризик для плода (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати пройти тест на вагітність за сім днів до початку лікування препаратом Ксоспата і використовувати ефективну контрацепцію під час терапії та як мінімум протягом 6 місяців після її припинення. Жінкам, які використовують гормональні протизаплідні засоби, слід додати бар'єрний метод контрацепції. Чоловікам, які мають жінок-партнерок репродуктивного віку , слід рекомендувати використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування і протягом як мінімум 4 місяців після прийому останньої дози лікарського засобу Ксоспата. *Застосування у період вагітності або годування груддю.* Жінки репродуктивного віку / Контрацепція у чоловіків і жінок. Жінкам репродуктивного віку рекомендується пройти тестування на вагітність за сім днів до початку лікування препаратом Ксоспата та використовувати ефективні методи контрацепції (методи, за яких ймовірність вагітності становить менше 1 %) протягом прийому препарату та 6-ти місяців після лікування. Невідомо, чи може гільтеритиніб знизити ефективність гормональних контрацептивів, тому жінкам, які використовують гормональні контрацептиви, слід додати бар'єрний метод контрацепції. Чоловікам з репродуктивним потенціалом слід рекомендувати використовувати ефективну контрацепцію під час лікування і протягом щонайменше 4 місяців після прийому останньої дози лікарського засобу Ксоспата (див. розділ «Особливості застосування»). Вагітність. При застосуванні вагітним жінкам гільтеритиніб може нанести суттєву шкоду плоду. Дані про прийом гільтеритинібу вагітними жінками відсутні або обмежені. Репродуктивні дослідження на щурах показали, що гільтеритиніб спричиняє пригнічення росту плода, загибель ембріона та плода і тератогенність. Лікарський засіб Ксоспата не рекомендується вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні засоби контрацепції. Годування груддю. Невідомо, чи виділяється гільтеритиніб або його метаболіти з грудним молоком. Наявні дані на тваринах показали екскрецію гільтеритинібу та його метаболітів з молоком тварин лактуючих щурів та їх розподіл в тканинах дитинчат щурів через молоко. Не можна виключити ризик для дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні. Годування груддю слід припинити під час лікування препаратом Ксоспата і протягом як мінімум двох місяців після прийому останньої дози. Фертильність. Немає даних про вплив гільтеритинібу на фертильність людини. *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Гільтеритиніб має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Повідомлялося про запаморочення у пацієнтів, які приймають лікарський засіб Ксоспата, і це слід враховувати при оцінці здатності керувати автомобілем або користуватися іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»). ***Спосіб застосування та дози.*** Рекомендована початкова доза становить 120 мг гільтеритинібу (три таблетки по 40 мг) один раз на добу. ***Побічні реакції.*** Резюме профілю безпеки. Безпека застосування лікарського засобу Ксоспата оцінювалася в клінічних дослідженнях у 319 пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ, які отримали принаймні одну дозу гільтеритинібу (120 мг). Найбільш частими побічними реакціями при застосуванні гільтеритинібу були підвищення рівня аланінамінотрансферази (ALT) (82,1 %), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (AST) (80,6 %), підвищення лужної фосфатази крові (68,7 %), підвищення рівня креатинфосфокінази (53,9 %), діарея (35,1 %), стомлюваність (30,4 %), нудота (29,8 %), запор (28,2 %), кашель (28,2 %), периферичні набряки (24,1 %), задишка (24,1 %), запаморочення (20,4 %), гіпотензія (17,2 %), біль в кінцівках (14,7 %), астенія (13,8 %), артралгія (12,5 %) та біль у м'язах (12,5 %). Найбільш частими серйозними побічними реакціями були гостре ураження нирок (6,6 %), діарея (4,7 %), підвищення ALT (4,1 %), задишка (3,4 %), підвищення рівня AST (3,1 %) і гіпотензія (2,8 %). Інші клінічно значущі серйозні побічні реакції включали синдром диференціювання (2,2 %), подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (0,9 %) та синдром задньої оборотної енцефалопатії (0,6 %). Табличний перелік побічних реакцій. Побічні реакції, які спостерігалися під час клінічних досліджень, перераховані нижче за категоріями частоти. Категорії частоти визначаються таким чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); невідомо (неможливо оцінити за наявними даними). У кожній частотній групі небажані реакції представлено в порядку зменшення їхньої тяжкості.

Таблиця 3. Побічні реакції

Побічна реакція на ЛЗ	Всі ступені токсичності, %	Ступень токсичності ≥3, %	Категорія частоти
З боку імунної системи			
Анафілактична реакція	1,3	1,3	часто
Розлади нервової системи			
Запаморочення	20,4	0,3	дуже часто
Синдром задньої оборотної енцефалопатії	0,6	0,6	нечасто
Серцеві розлади			
Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі	8,8	2,5	часто
Перикардіальний випіт	4,1	0,9	часто
Перикардит	1,6	0	часто
Серцева недостатність	1,3	1,3	часто
Судинні розлади			
Гіпотонія	17,2	7,2	дуже часто
Респіраторні, торакальні розлади та розлади середостіння			
Кашель	28,2	0,3	дуже часто
Задишка	24,1	4,4	дуже часто
Синдром диференціації	3,4	2,2	часто
Шлунково-кишкові розлади			
Пронос	35,1	4,1	дуже часто
Нудота	29,8	1,9	дуже часто
Запор	28,2	0,6	дуже часто
Гепатобіліарні розлади			
Підвищення рівня аланінамінотрансферази*	82,1	12,9	дуже часто
Підвищення рівня аспартатамінотрансферази*	80,6	10,3	дуже часто
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини			
Креатинфосфокіназа підвищена*	53,9	6,3	дуже часто
Лужна фосфатаза в крові підвищена*	68,7	1,6	дуже часто
Біль в кінцівці	14,7	0,6	дуже часто
Артралгія	12,5	1,3	дуже часто
Міалгія	12,5	0,3	дуже часто
Скелетно-м'язовий біль	4,1	0,3	часто
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів			
Гостре ураження нирок	6,6	2,2	часто
Загальні розлади і стан в місці в ведення			
Втома	30,4	3,1	дуже часто
Периферичний набряк	24,1	0,3	дуже часто
Астенія	13,8	2,5	дуже часто

* Частота заснована на даних центральної лабораторії.

Опис окремих побічних реакцій. *Синдром диференціювання.* З 319 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Ксоспата в клінічних дослідженнях, 11 (3 %) мали синдром диференціювання. Синдром диференціювання пов'язаний зі швидкою проліферацією і диференціюванням мієлоїдних клітин і може бути небезпечним для життя або смертельним, якщо його не лікувати. Симптоми та клінічні прояви синдрому диференціювання у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Ксоспата, включали лихоманку, задишку, плевральний випіт, перикардіальний випіт, набряк легенів, гіпотензію, швидке збільшення маси тіла, периферичний набряк, висип та ниркову дисфункцію. У деяких випадках спостерігався супутній гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз. Синдром диференціювання виникав вже через один день і у період до 82 днів після ініціації лікарського засобу Ксоспата і спостерігався з або без супутнього лейкоцитозу. З 11 пацієнтів, у яких розвинувся синдром диференціювання, 9 (82 %) одужали після лікування або після припинення прийому лікарського засобу Ксоспата. Рекомендації в разі підозри на синдром диференціювання див. у розділах «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування». *Синдром PRES.* З 319 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Ксоспата в клінічних дослідженнях, 0,6 % мали синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES). Синдром PRES – це рідкісне оборотне неврологічне захворювання, яке може проявлятися симптомами, які швидко розвиваються, включаючи судоми, головний біль, сплутаність свідомості, зорові та неврологічні порушення, з асоційованою гіпертензією або без неї. Симптоми зникли після припинення лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).*Подовження інтервалу QT.* З 317 пацієнтів, які отримували гільтеритиніб в дозі 120 мг і в яких проводилося порівняння тривалості інтервалу QTc з вихідним рівнем в клінічних дослідженнях, у 4 пацієнтів (1 %) відзначався QTcF > 500 мсек. Крім того, при всіх дозах 12 пацієнтів (2,3 %) з рецидивуючим/рефрактерним ГМЛ мали максимальний постбазовий інтервал QTcF > 500 мсек (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»). Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua. ***Термін придатності.*** 4 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди / Astellas Pharma Europe B.V., the Netherlands.

Є протипоказання та побічні реакції. Перед використанням препарату КСОСПАТА слід уважно ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування (доступна на http://drlz.com.ua/). Номер реєстраційного посвідчення UA/20118/01/01.

Компанія Astellas не рекомендує використовувати препарати компанії способами, що відрізняються від описаних в інструкції для застосування.

Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повною Інструкцією для застосування, яка надається компанією-виробником.

astellas

MAT-UA-XOS-2023-00003