

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Российское проспективное нерандомизированное клиническое исследование по редукции доз ингибиторов тирозинкиназ с последующей полной отменой терапии у больных хроническим миелоидным лейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом READIT-2020 (обоснование, цель и основные задачи, дизайн, ожидаемые результаты)

Russian Prospective Non-Randomized Clinical Study on Dose Reduction of Tyrosine Kinase Inhibitors with Subsequent Complete Therapy Discontinuation in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Stable Deep Molecular Response (READIT-2020): Background, Aim, Main Objectives, Design, and Expected Results

А.Г. Туркина, М.А. Гурьянова, Е.Ю. Челышева, О.А. Шухов

AG Turkina, MA Gurianova, EYu Chelysheva, OA Shukhov

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность. Отмена терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) с оптимальным ответом, особенно у пациентов с явлениями лекарственной токсичности, является актуальным вопросом. По результатам многочисленных клинических исследований вероятность сохранения ремиссии без лечения (РБЛ) у больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом (ГМО) составляет примерно 40–60 %. В последнее время большое внимание уделяется персонализированному подходу к лечению, заключающемуся в модификации дозы ИТК с целью уменьшить или предотвратить развитие нежелательных явлений терапии. Во многих крупных ретроспективных исследованиях продемонстрировано, что применение редуцированных доз ИТК у больных ХМЛ с большим молекулярным ответом (БМО) и ГМО — безопасная опция терапии. Наблюдение за больными, получающими ИТК в сниженных дозах, также выполняется в рамках проспективных клинических исследований как этап перед отменой терапии. Данный подход демонстрирует, что вероятность сохранения РБЛ после фазы редукции доз ИТК составляет около 70 %, что превышает аналогичный показатель после отмены ИТК в стандартных дозах.

Цель. Представить обоснование, цель и основные задачи исследования, дизайн и ожидаемые результаты.

Материалы и методы. READIT-2020 (Russian prospective study of **RE**duction **And** **DI**scontinuation **T**reatment of TKI) — российское проспективное нерандомизированное клиническое исследование, главная цель которого — разработка схемы безопасного ведения больных ХМЛ с БМО и ГМО, получающих сниженные дозы ИТК, с по-

Background. A withdrawal of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy in chronic myeloid leukemia (CML) patients with optimal response, especially in patients with drug toxicity, is a matter of current interest. According to the results of numerous clinical studies, the probability of sustaining treatment-free remission (TFR) in CML patients with deep molecular response (DMR) is about 40–60 %. Great attention has recently been paid to personalized therapy consisting in TKI dose modification aimed at reducing or preventing therapy adverse events. Many large retrospective studies showed that reduced TKI doses in CML patients with major molecular response (MMR) and DMR is a safe therapy option. The follow-up of patients receiving reduced TKI doses is also carried out under prospective clinical studies as a stage prior to therapy discontinuation. This approach shows that the probability of sustaining TFR after the stage of TKI dose reduction is about 70 % which is higher than that after the withdrawal of standard TKI doses.

Aim. To present the background, aim, and main objectives of the study as well as the design and expected results.

Materials & Methods. READIT-2020 (Russian prospective study of **RE**duction **And** **DI**scontinuation **T**reatment of TKI) is a Russian prospective non-randomized clinical study with the main aim of developing a safe management regimen for CML patients with MMR and DMR, who receive reduced TKI doses, with subsequent follow-up in the period of TFR under the control of minimal residual disease. The study is going to enroll 100 patients. Each stage of the clinical study will include a regular molecular genetic monitoring at the central laboratory (National Research Center for Hematology, Moscow). The primary objective is to assess survival without

следующим наблюдением в период РБЛ под контролем минимальной остаточной болезни. В исследование планируется включить 100 пациентов. На каждом из этапов клинического исследования предусмотрен регулярный молекулярно-генетический мониторинг в центральной лаборатории (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва). Первичная задача заключается в оценке выживаемости без потери БМО ($BCR-ABL > 0,1 \%$) как при терапии ИТК в сниженных дозах, так и в период РБЛ. Первичная конечная точка — период наблюдения 12 мес. после отмены ИТК.

Регистрационный номер. NCT04578847 (Clinicaltrial.gov).

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, большой молекулярный ответ, глубокий молекулярный ответ, нежелательные явления.

Получено: 2 июня 2021 г.

Принято в печать: 1 ноября 2021 г.

Для переписки: Маргарита Анатольевна Гурьянова, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(985)201-70-40; e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru

Для цитирования: Туркина А.Г., Гурьянова М.А., Челышева Е.Ю., Шухов О.А. Российское проспективное нерандомизированное клиническое исследование по редукции доз ингибиторов тирозинкиназ с последующей полной отменой терапии у больных хроническим миелоидным лейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом READIT-2020 (обоснование, цель и основные задачи, дизайн, ожидаемые результаты). Клиническая онкогематология. 2022;15(1):54–61.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-54-61

MMR loss ($BCR-ABL > 0.1 \%$) both on reduced TKI doses and during TFR. The primary endpoint is the follow-up period of 12 months after TKI discontinuation.

Trial Registration No.: NCT04578847 (Clinicaltrial.gov).

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, major molecular response, deep molecular response, adverse events.

Received: June 2, 2021

Accepted: November 1, 2021

For correspondence: Margarita Anatolevna Gurianova, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(985)201-70-40; e-mail: margarita.samtcova@yandex.ru

For citation: Turkina AG, Gurianova MA, Chelysheva EYu, Shukhov OA. Russian Prospective Non-Randomized Clinical Study on Dose Reduction of Tyrosine Kinase Inhibitors with Subsequent Complete Therapy Discontinuation in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Stable Deep Molecular Response (READIT-2020): Background, Aim, Main Objectives, Design, and Expected Results. Clinical oncohematology. 2022;15(1):54–61. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-54-61

ВВЕДЕНИЕ

С внедрением ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в рутинную клиническую практику выживаемость больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) значительно улучшилась. Продолжительность жизни пациентов в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, которые достигают оптимального ответа на терапию, стала сопоставима с таковой в общей популяции [1–3].

Стандартная терапия ХМЛ в настоящее время предусматривает пожизненный прием препаратов из группы ИТК. В результате терапии у 60–70 % больных ХМЛ удается достичь глубокого молекулярного ответа (ГМО) [4]. Однако, несмотря на высокую эффективность ИТК, проблема лекарственной токсичности на фоне длительного приема ИТК, влияющей на качество и продолжительность жизни больных ХМЛ, остается актуальной.

По результатам многих исследований по отмене терапии ИТК у больных ХМЛ с длительным и стабильным ГМО установлено, что у половины из них в течение 12 мес. развивается молекулярный рецидив (повышение уровня $BCR-ABL > 0,1 \%$), что требует возобновления лечения [5–9].

Отдельного внимания заслуживают нежелательные явления (НЯ), развивающиеся в отдаленный

период лечения ИТК, преимущественно ИТК2. Основными отсроченными НЯ, значимо влияющими на качество и продолжительность жизни больных ХМЛ, являются легочные и сердечно-сосудистые осложнения, такие как плевральный выпот, легочная гипертензия, нарушения сердечного ритма и проводимости, ишемическая болезнь сердца и окклюзионная болезнь периферических артерий [10, 11].

Таким образом, развитие НЯ в результате длительной терапии ИТК в стандартных дозах у больных ХМЛ подчеркивает важность внедрения подхода терапии, заключающегося в модификации доз ИТК.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА БОЛЬНЫМИ ХМЛ, ПОЛУЧАЮЩИМИ ИТК В СНИЖЕННЫХ ДОЗАХ

В обзорной статье М.А. Гурьяновой и соавт. [12] описаны результаты нескольких зарубежных клинических исследований, в рамках которых больным ХМЛ, в т. ч. пациентам с проявлениями лекарственной токсичности, редуцировали дозу ИТК с последующим длительным наблюдением [13–18]. Было продемонстрировано, что переход на ИТК в сниженных дозах является безопасной опцией лечения, особенно для больных ХМЛ с оптимальным ответом. Важное пре-

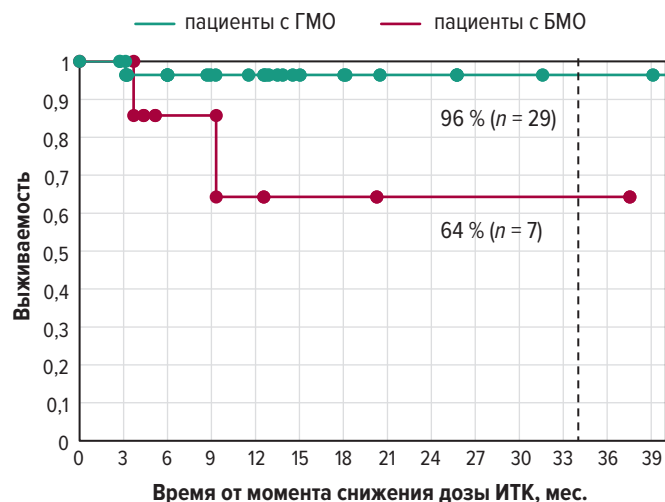


Рис. 1. 3-летняя выживаемость без потери БМО у больных ХМЛ при терапии ИТК в сниженных дозах ($n = 36$)

БМО — большой молекулярный ответ; ГМО — глубокий молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

Fig. 1. The 3-year survival without MMR loss in CML patients on reduced TKI doses ($n = 36$)

БМО — major molecular response; ГМО — deep molecular response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

имущество такого подхода в том, что в результате снижения доз ИТК у подавляющей части больных с имеющимися проявлениями лекарственной токсичности НЯ регрессировали.

В 2020 г. О.А. Шуховым и соавт. был проведен ретроспективный анализ данных по оценке стабильности молекулярной ремиссии у больных ХМЛ при сниженных дозах ИТК2 (нилотиниб и дазатиниб), в который включено 36 пациентов [19]. У 21 (58 %) больного дозы ИТК были снижены в связи с развитием НЯ. Медиана длительности наблюдения после снижения доз ИТК2 составила 13 мес. (диапазон 3–51 мес.). 3-летняя выживаемость без потери большого молекулярного ответа (БМО) в группе пациентов с ГМО составила 96 %, в группе с БМО — 64 % (рис. 1). У всех 3 больных с молекулярным рецидивом после возобновления терапии ИТК в исходных дозах БМО восстановился. Примечательно, что на фоне терапии ИТК в сниженных дозах у 19 (90 %) из 21 пациента отмечалось разрешение НЯ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА БОЛЬНЫМИ ХМЛ, ПОЛУЧАЮЩИМИ ИТК В СНИЖЕННЫХ ДОЗАХ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ИХ ОТМЕНОЙ

С недавнего времени зарубежными исследователями был апробирован подход, заключающийся в полной отмене лечения через этап наблюдения при терапии ИТК в сниженных дозах.

В проспективных исследованиях DESTINY [20] и NILO-RED [21] участвовали 174 и 81 пациент с ХМЛ соответственно.

В DESTINY в течение первых 12 мес. после включения в исследование пациентов с БМО и ГМО (II фаза без рандомизации) проводилась терапия ИТК

в дозе 50 % от стандартной: иматиниб 200 мг/сут, nilотиниб 400 мг/сут, дазатиниб 50 мг/сут. За время наблюдения на фоне терапии ИТК в сниженных дозах молекулярный рецидив ($BCR-ABL > 0,1$ %) констатирован у 3 из 125 и 9 из 49 пациентов в группах ГМО и БМО соответственно [20]. В исследовании NILO-RED проводилось снижение суточной дозы nilотиниба до 450–300 мг. За период наблюдения с медианой 24 мес. (диапазон 5–54 мес.) развитие молекулярного рецидива установлено у 2 пациентов с изначальным БМО [21].

В обоих исследованиях у пациентов с ГМО в последующем отменяли ИТК. В DESTINY за период наблюдения 36 мес. выживаемость без молекулярного рецидива составила 72 % в группе пациентов с ГМО и 36 % в группе с изначальным БМО [22]. В NILO-RED за период наблюдения с медианой 18 мес. потеря БМО отмечена всего у 1 (9 %) из 11 больных [21].

S. Claudiani и соавт. [23] ретроспективно проанализировали группу из 232 больных ХМЛ (181 — с ГМО, как минимум MO4; 33 — с БМО), у которых дозы иматиниба, nilотиниба, дазатиниба и бозутиниба были снижены после терапии в стандартных дозах. За период наблюдения с медианой 25,3 мес. (диапазон 1,9–175 мес.) выживаемость без потери БМО составила около 90 %. У 55 больных с длительным и стабильным ГМО терапия ИТК отменена. Медиана длительности наблюдения без терапии ИТК составила 28 мес. (диапазон 5–83,7 мес.). 2-летняя выживаемость без молекулярного рецидива после отмены лечения у пациентов, получавших иматиниб ($n = 21$), составила 85,7 %, дазатиниб ($n = 12$) — 62,3 %, nilотиниб ($n = 20$) — 80 % и бозутиниб ($n = 2$) — 100 % [23].

В 2020 г. E. Caussials и соавт. [24] опубликовали результаты ретроспективного анализа, в который был включен 301 пациент с ХМЛ. У 77 из них терапия ИТК была отменена. У 51 из 77 пациентов до отмены проводилась терапия ИТК в стандартных дозах (иматиниб 400 мг/сут, nilотиниб 600 мг/сут, дазатиниб 100 мг/сут, понатиниб 45 мг/сут), у 26 больных дозы ИТК были ниже стандартных в связи с НЯ. Через 12 мес. наблюдения после отмены ИТК выживаемость без молекулярного рецидива в группе больных, которые до отмены лечения получали ИТК в сниженных дозах, была статистически значимо выше, чем в группе пациентов, которым проводилась терапия ИТК в стандартных дозах, — 80,8 vs 56,8 % [24].

Таким образом, вероятность сохранения РБЛ после фазы редукции доз ИТК у больных ХМЛ с ГМО составляет примерно 70–80 % и превышает результаты в исследованиях по отмене терапии после стандартных доз ИТК. Ни в одном случае не наблюдалось прогрессирования ХМЛ до поздних стадий, а также потери гематологического и цитогенетического ответов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПОВТОРНОЙ ОТМЕНЕ ИТК У БОЛЬНЫХ ХМЛ

Одним из важных вопросов остается оценка возможности повторной отмены ИТК после возобновления терапии и восстановления ГМО.

В исследовании TRAD оценивалась безрецидивная выживаемость при повторном прекращении терапии ИТК. Первая остановка лечения проводилась на фоне терапии иматинибом, вторая — дазатинибом. Установлено, что вероятность сохранения БМО после повторной отмены терапии ИТК составляла не более 24 % [25].

В клиническом исследовании RE-STIM также оценивалась выживаемость без молекулярного рецидива после повторной отмены терапии ИТК, которая через 24 мес. составила 44,3 %, через 36 мес. — 38,5 %, через 48 мес. — 33,2 % [26].

В 2015 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва) был утвержден российский протокол проспективного нерандомизированного исследования по оценке стабильности молекулярной ремиссии после прекращения приема ИТК больными ХМЛ (RU-SKI). Реализация протокола выполнялась в рамках клинической апробации Минздрава России (ID № 18-10). У 8 из 98 пациентов, которые были включены в исследование, в анамнезе уже имелся молекулярный рецидив после остановки терапии ИТК. Выживаемость без потери БМО через 36 мес. в этой группе пациентов составила всего 25 % [9].

Таким образом, на основании результатов проведенных исследований можно сделать вывод, что 3-летняя безрецидивная выживаемость после повторного прекращения терапии ИТК значительно ниже, чем после первой попытки. Учитывая лучшие результаты сохранения РБЛ после фазы редукции доз, изучение такого подхода у больных с повторной отменой ИТК представляется актуальным вопросом.

РОССИЙСКОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ READIT-2020

В декабре 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ (Москва) стартовал набор пациентов в клиническое исследование по деэскалации доз ИТК с последующей полной отменой терапии у больных ХМЛ со стабильным ГМО (Russian prospective study of **RE**duction **And** **DI**scontinuation Treatment of TKI, READIT-2020). Протокол клинического исследования утвержден на заседании ученого совета 24.12.2019 г. и зарегистрирован на Clinicaltrial.gov под номером NCT04578847.

С декабря 2019 г. по апрель 2021 г. обследовано 86 больных ХМЛ в ХФ, из них 83 пациента включены настоящее в исследование.

В настоящей статье представлены дизайн, цели и основные задачи клинического исследования READIT-2020.

Цель клинического исследования — разработать схему безопасного ведения больных ХМЛ с БМО и ГМО, получающих терапию ИТК в сниженных дозах, с последующим наблюдением в период РБЛ под контролем минимальной остаточной болезни.

Задачи исследования

Первичная задача заключается в оценке выживаемости без молекулярного рецидива ($BCR-ABL1 \leq 0,1 \%$)

как на этапе наблюдения при терапии ИТК в сниженных дозах, так и после отмены лечения.

В рамках дополнительных задач будут проанализированы вероятность и время до восстановления БМО после возобновления лечения ИТК в случае развития молекулярного рецидива. Предполагается определение доли больных с развитием синдрома отмены и с разрешением лекарственной токсичности на каждом из этапов исследования. Планируется подвергнуть анализу клинические и биологические факторы, влияющие на сохранение БМО и ГМО после снижения дозы ИТК и прекращения терапии (например, уровень молекулярного ответа, группа риска на момент установки диагноза, длительность предшествующего лечения ИТК и использовавшийся препарат).

В качестве субпроекта будет определяться концентрация ИТК (иматиниба и нилотиниба) в плазме больных ХМЛ в период приема ИТК в стандартных и сниженных дозах, а также оцениваться ее взаимосвязь с потерей БМО и ГМО на каждом из этапов исследования.

Дизайн исследования

В исследовании запланировано две фазы наблюдения за пациентами: фаза наблюдения в период приема ИТК в сниженных дозах длительностью 12 мес., состоящая из двух последовательных этапов (длительность каждого из которых по 6 мес. соответственно), и фаза наблюдения в РБЛ.

В фазу редукции доз ИТК длительностью 1 год будут включены все пациенты, получавшие предшествующую терапию ИТК в стандартных дозах. Если у пациента через 6 мес. наблюдения при сниженных дозах ИТК сохраняется ГМО, то ему будет проведено повторное снижение дозы ИТК до минимальной. В фазу РБЛ длительностью 2 года будут включены только пациенты с сохраняющимся стабильным ГМО ($\geq M04.5$ на момент отмены терапии) в течение 24 мес. и более. Виды молекулярного ответа представлены в табл. 1.

Перевод в фазу РБЛ обязательно согласовывается с пациентом. Больные, которые отказались от прекращения терапии ИТК, продолжают наблюдаться с терапией ИТК в сниженных дозах в рамках клинического исследования с выполнением молекулярно-генетического мониторинга 1 раз в 3 мес.

Таблица 1. Виды молекулярного ответа при терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом

Вид ответа	Определение	
Большой молекулярный ответ (МОЗ)	Соотношение $BCR-ABL/ABL \leq 0,1$ и $> 0,01 \%$ по международной шкале IS	
Глубокий молекулярный ответ	M04	Соотношение $BCR-ABL/ABL \leq 0,01$ и $> 0,0032 \%$ по IS или неопределяемый уровень $BCR-ABL$ при количестве $ABL \geq 1 \times 10^4$ копий
	M04.5	Соотношение $BCR-ABL/ABL \leq 0,0032$ и $> 0,001 \%$ по IS или неопределяемый уровень $BCR-ABL$ при количестве $ABL \geq 3,2 \times 10^4$ копий
	M05	Соотношение $BCR-ABL/ABL \leq 0,001 \%$ по IS или неопределяемый уровень $BCR-ABL$ при количестве $ABL \geq 1 \times 10^5$ копий

Таблица 2. Критерии включения пациентов в исследование READIT-2020

1. Для пациентов, получающих на момент включения в исследование терапию ИТК в стандартных дозах	<ul style="list-style-type: none"> ● Возраст > 18 лет ● ХМЛ в ХФ ● Общая длительность терапии ИТК ≥ 3 лет ● ГМО (≥ М04 или $BCR-ABL \leq 0,01\%$) ≥ 1 года, БМО ($BCR-ABL \leq 0,1\%$) ≥ 2 лет ● ≥ 3 исследований ПЦР за последние 2 года, подтверждающих наличие БМО/ГМО ● Наличие подписанного информированного согласия
2. Для пациентов, получающих на момент включения в исследование терапию ИТК I этапа в сниженных дозах	<ul style="list-style-type: none"> ● Критерии включения п. 1 ● Длительность терапии ИТК I этапа в сниженных дозах ≥ 6 мес.
3. Для пациентов, получающих на момент включения в исследование терапию ИТК II этапа в сниженных дозах (перед отменой ИТК)	<ul style="list-style-type: none"> ● Критерии включения п. 1 ● ГМО (≥ М04.5 на момент отмены ИТК) ≥ 2 лет ● Длительность терапии ИТК II этапа в сниженных дозах ≥ 6 мес.; общая длительность терапии ИТК в сниженных дозах ≥ 12 мес.

БМО — большой молекулярный ответ; ГМО — глубокий молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ХФ — хроническая фаза.

В исследование возможно включение больных ХМЛ на фоне терапии ИТК уже в сниженных дозах. Если пациенту проводится терапия ИТК в дозах I этапа исследования, то длительность терапии в дозах ИТК I этапа должна составлять не менее 6 мес. В случае, если пациент получает ИТК в дозах II этапа, длительность такой терапии должна также составлять не менее 6 мес., а общая длительность лечения в сниженных дозах — минимум 1 год. В исследование допустимо включение пациентов с уже имеющейся в анамнезе неудачной попыткой отмены терапии ИТК при условии соответствия критериям включения (табл. 2).

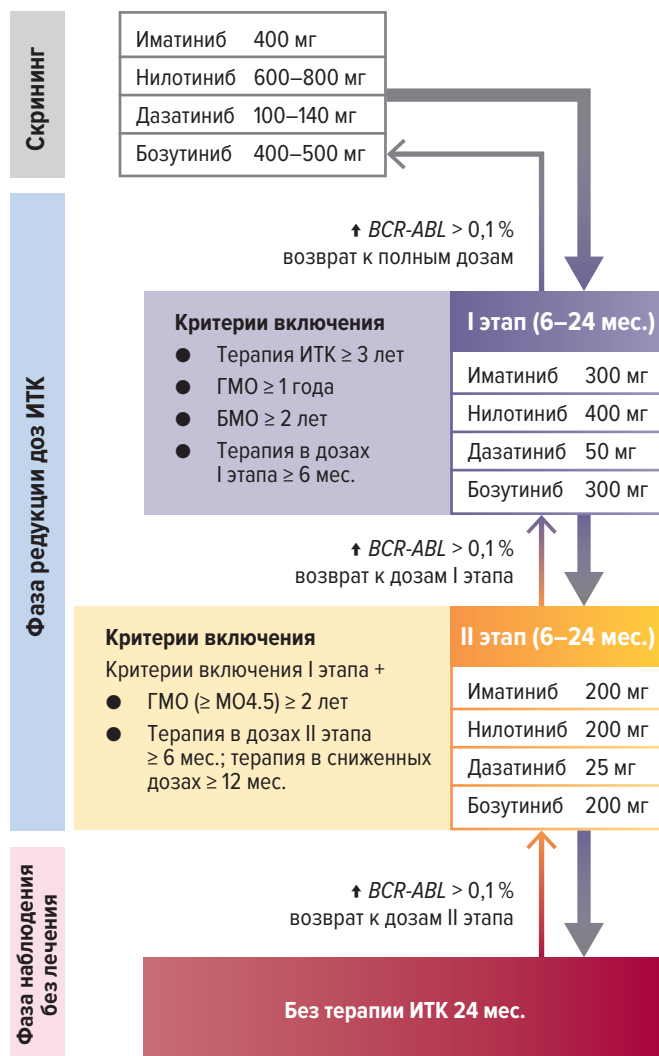
В случае, если у больного за период наблюдения при терапии ИТК в сниженных дозах (как на I, так и II этапе) констатируется потеря ГМО или отмечается его нестабильность, будет продолжено наблюдение пациента на соответствующем этапе исследования.

В случае развития молекулярного рецидива ($BCR-ABL > 0,1\%$) дозу препарата повышают на 1 уровень от той, при которой развился молекулярный рецидив. После возобновления приема ИТК будет оцениваться достижение исходного молекулярного ответа (БМО или ГМО) и проводиться оценка стабильности его сохранения в течение 1 года. В случае, если через 3 мес. после возобновления терапии ИТК не будет достигнут БМО, доза ИТК будет повышаться еще на 1 уровень (рис. 2).

В исследование планируется включить 100 больных ХМЛ. В настоящее время набор пациентов осуществляется в 2 российских клиниках: ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва) и Республиканская клиническая больница № 4 (Саранск). Возможно присоединение других центров-участников.

Критерии не включения:

- возраст < 18 лет;

**Рис. 2.** Дизайн клинического исследования READIT-2020

БМО — большой молекулярный ответ; ГМО — глубокий молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

Fig. 2. The design of the clinical study READIT-2020

БМО — major molecular response; ГМО — deep molecular response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

- статус по шкале ECOG > 2 баллов;
- фаза акселерации и бластного криза ХМЛ (в т. ч. в анамнезе);
- недееспособность и/или неспособность следовать процедурам протокола;
- отсутствие добровольного информированного согласия.

Скрининг пациентов

Исходное состояние больного оценивается не более чем за 4 нед. до включения в протокол исследования и содержит следующую информацию: анамнез заболевания и результаты мониторинга в период терапии; демографические данные; информация о сопутствующей патологии и сопутствующей терапии; количественная оценка уровня $BCR-ABL$ (по международной шкале IS) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Дата снижения доз ИТК и прекращения приема ИТК устанавливается при получении результатов анализа, подтверждающего наличие БМО и ГМО.

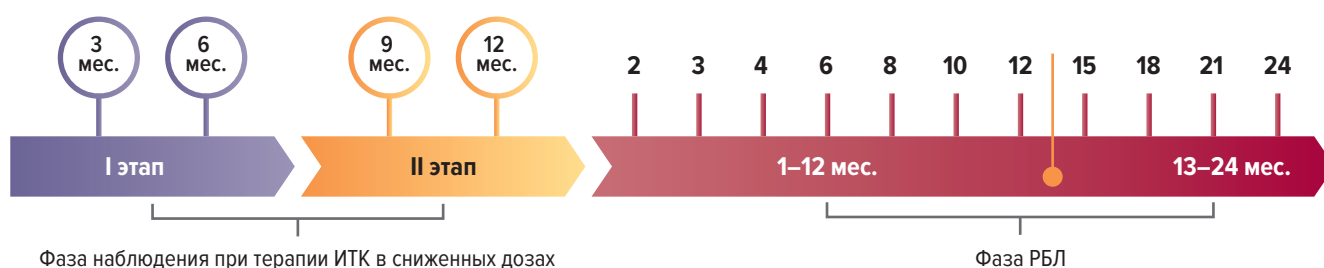


Рис. 3. Схема молекулярно-генетического мониторинга в клиническом исследовании READIT-2020
ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; РБЛ — ремиссия без лечения.

Fig. 3. The plan of molecular genetic monitoring in the clinical study READIT-2020
ИТК — tyrosine kinase inhibitors; РБЛ — treatment-free remission.

Молекулярный мониторинг

На протяжении всего клинического исследования запланировано выполнение регулярного молекулярно-генетического мониторинга (количественное определение уровня химерного транскрипта BCR-ABL p210). В фазу наблюдения при терапии ИТК в сниженных дозах мониторинг будет проводиться 1 раз в 3 мес., в фазу наблюдения без терапии — на 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12-м месяцах (в 1-й год наблюдения), во 2-й и 3-й годы — 1 раз в 3 мес. (рис. 3).

Фармакокинетика ИТК

В рамках протокола клинического исследования планируется изучение концентрации иматиниба и нилотиниба в плазме больных ХМЛ и оценка ее взаимосвязи с потерей БМО и ГМО на каждом из этапов исследования. На фоне терапии ИТК в стандартных дозах будет определяться только минимальная концентрация (C_{min}) препарата в плазме через 24 ± 2 ч после приема. При применении сниженных доз препарата на каждом из этапов будет оцениваться как минимальная (C_{min}), так и максимальная концентрация (C_{max}) ИТК через 4 ч после приема.

При наблюдении в период РБЛ исследование концентрации ИТК в плазме у больных ХМЛ выполняться не будет.

Молекулярный рецидив

Определение молекулярного рецидива

Молекулярным рецидивом считают утрату БМО — уровень $BCR-ABL > 0,1$ %. Развитие молекулярного рецидива служит показанием к возобновлению терапии ИТК.

В фазе редукции доз утрата БМО должна быть подтверждена повторным молекулярным исследованием в течение 1 мес. В случае выявления уровня $BCR-ABL > 1$ % на момент потери БМО повторное молекулярное исследование не требуется.

В фазе РБЛ утрата БМО оценивается однократно.

Утрата гематологического ответа либо признаки фазы акселерации или бластного криза автоматически расцениваются как рецидив и требуют немедленного возобновления приема ИТК.

Действия в случае молекулярного рецидива

Прием прежнего ИТК возобновляют как можно раньше. Доза препарата повышается на 1 уровень от той, при которой развился молекулярный рецидив.

Мониторинг после развития молекулярного рецидива

Молекулярный мониторинг после возобновления терапии ИТК проводится каждые 3 мес. до восстановления исходного молекулярного ответа. В случае отсутствия восстановления БМО в течение 3 мес. после возобновления лечения дозу препарата повышают еще на 1 уровень. Если у больного через 6 мес. после возобновления лечения не будет достигнут БМО, обсуждается вопрос о переводе пациента на терапию другим ИТК.

Критерии исключения пациентов из клинического исследования

Досрочное прекращение исследования

В случае гематологического рецидива, развития фазы акселерации или бластного криза без предшествующего молекулярного рецидива включение в исследование новых больных будет приостановлено до принятия соответствующего решения.

Согласно информированному согласию, пациенты могут принять решение о выходе из исследования при обязательном извещении лечащего врача о своем решении.

Исключение пациента из исследования

Исключение проводится при следующих обстоятельствах:

- смерть пациента;
- неприемлемая токсичность;
- желание пациента;
- нарушение процедур исследования и несоблюдение предписаний врача, препятствующее, с точки зрения исследователя, выполнению исследования;
- утрата контакта с больным.

Ожидаемые преимущества

Возможность ведения больных ХМЛ с БМО и ГМО при сниженных дозах ИТК и без терапии может способствовать устранению побочных эффектов длительной терапии ИТК, которые наблюдаются у значительной части пациентов, а также минимизировать взаимодействия между препаратами. Отмена терапии и наблюдение в период РБЛ позволят расширить возможности медико-социальной адаптации пациентов, включая вопросы планирования семьи и ведения беременности без воздействия ИТК.

Одним из установленных НЯ полной отмены ИТК является так называемый синдром отмены. Клинически он проявляется в виде умеренно выраженной боли в суставах, костях и мышцах и наблюдается, по разным оценкам, у 25–30 % больных. Синдром отмены ИТК купируется самостоятельно либо с помощью транзиторного применения нестероидных противовоспалительных средств. Учитывая постепенную редукцию доз перед отменой ИТК и постепенное уменьшение нецелевого воздействия препаратов, ожидается снижение частоты развития синдрома отмены и остроты его клинических проявлений.

Потенциальные риски

Потенциальным риском исследования является развитие клинического рецидива заболевания при переходе от длительного и постоянного лекарственного воздействия на опухолевый клон к терапии ИТК в сниженных дозах и последующей отмене лечения. Однако в проведенных ранее исследованиях в фазу снижения доз ИТК не отмечено развития клинико-гематологических рецидивов или прогрессирования заболевания при условии тщательного контроля методом количественной ПЦР и своевременном возобновлении лечения в стандартной дозе при молекулярном рецидиве. Описанные НЯ не были связаны с основным заболеванием и применением ИТК в сниженных дозах.

Установлено, что уровень экспрессии гена *BCR-ABL* > 0,1 %, который соответствует потере БМО, служит критерием молекулярного рецидива и безопасным порогом для возобновления терапии ИТК. Во всех исследованиях по изучению РБЛ отмечается, что потеря БМО происходит в основном в первые 6–8 мес. после отмены терапии и является обратимой. При возобновлении лечения ИТК у всех пациентов наблюдалось восстановление достигнутой ранее ремиссии — БМО и ГМО.

Продолжительность исследования

Планируемое время набора больных в исследование составляет 2 года от момента начала исследования (2019–2021 гг.). Общая ожидаемая продолжительность участия пациентов в клиническом исследовании составляет 5 лет.

Этические аспекты

Данный протокол не предусматривает применения незарегистрированных препаратов. Никакая персональная информация, идентифицирующая личность пациентов, не будет раскрыта. Перед включением в исследование все пациенты подписывают форму информированного добровольного согласия.

Основные документы исследования (протокол, индивидуальная регистрационная карта, информированное согласие) одобрены независимым локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

READIT-2020 является первым российским проспективным клиническим исследованием по ведению па-

циентов с ХМЛ, получающих ИТК в сниженных дозах с последующей отменой терапии.

В отличие от большинства подобных зарубежных исследований в READIT-2020 возможно включение больных только с ГМО длительностью не менее 1 года. Отличительной особенностью данного исследования является двухэтапное последовательное снижение дозы ИТК, а также поэтапное повышение дозы препарата при развитии у пациента молекулярного рецидива. И наконец, следует отметить, что в исследование возможно включение больных, уже получающих ИТК в сниженных дозах, при условии соответствия критериям включения на каждом из этапов.

Таким образом, мы предполагаем, что использование персонализированного подхода к терапии позволит подобрать для каждого пациента оптимальный режим лечения с наибольшей эффективностью и наилучшей переносимостью.

Кроме того, основываясь на имеющихся опубликованных данных зарубежных исследований, можно предположить, что стратегия ведения больных ХМЛ через фазу снижения доз ИТК предоставит возможность сохранить РБЛ у большего числа пациентов.

Одним из важных вопросов является возможность повторной отмены терапии ИТК после возобновления терапии и восстановления ГМО. Учитывая лучшие результаты сохранения РБЛ после фазы редукции доз, изучение такого подхода у больных с повторной отменой ИТК представляется актуальным вопросом.

Немаловажным фактором является и фармакоэкономический эффект от экономии средств, затраченных на лечение. По предварительной фармакоэкономической оценке, ведение больных ХМЛ в период РБЛ позволяет значительно снизить бюджетные расходы [27]. Ожидается, что применение ИТК в редуцированных дозах и предполагаемое увеличение числа больных ХМЛ в РБЛ после фазы редукции доз предоставят возможность улучшить фармакоэкономический эффект.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

А.Г. Туркина — предоставление консультаций для компаний «Новартис», «Пфайзер», «Фьюжн Фарма»; проведение лекций для «Новартис», «Бристол-Майерс Сквибб».

М.А. Гурьянова — проведение лекций для компании «Пфайзер».

Е.Ю. Чельшева — проведение лекций для компаний «Новартис», «Пфайзер», «Бристол-Майерс Сквибб».

О.А. Шухов — предоставление консультаций и проведение лекций для компаний «Новартис», «Пфайзер».

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Редактирование и окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: администрация ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bower H, Bjorkholm M, Dickman PV, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851–7. doi: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917–27. doi: 10.1056/NEJMoa1609324.
- Шухов О.А. Молекулярно-цитогенетическая характеристика Ph-позитивного клона у больных хроническим миелолейкозом при длительном воздействии ингибиторов тирозинкиназ: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 114 с.
[Shukhov OA. Molekulyarno-tsitogeneticheskaya kharakteristika Ph-pozitivnogo klona u bol'nykh khronicheskim mieloleikozom pri dlitel'nom vozdeistvii inhibitorov tirozinkinaz. (Molecular and cytogenetic characteristics of the Ph-positive clone in patients with chronic myeloid leukemia with prolonged exposure to tyrosine kinase inhibitors.) [dissertation] Moscow; 2015. 114 p. (In Russ)]
- Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(7):4–9.
[Turkina AG, Chelysheva EYu. Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(7):4–9. (In Russ)]
- Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747–57. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
- Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):298–305. doi: 10.1200/jco.2016.68.2914.
- Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017;129(7):846–54. doi: 10.1182/blood-2016-09-742205.
- Hughes T, Boquimpani C, Takahashi N, et al. Durable treatment free remission after stopping second-line nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTOP 96-wk update. *Haematologica*. 2017;102(S2):75.
- Туркина А.Г., Петрова А.Н., Чельшева Е.Ю. и др. Результаты проспективного исследования по наблюдению больных хроническим миелолейкозом после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(4):370–85. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-370-385.
[Turkina AG, Petrova AN, Chelysheva EYu, et al. A prospective study of the monitoring of patients with chronic myeloid leukemia upon withdrawal of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2020;65(4):370–85. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-370-385. (In Russ)]
- Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г., Сбитякова Е.И., Зарицкий А.Ю. Эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниб, nilотиниб) в терапии хронической фазы хронического миелолейкоза. *Онкогематология*. 2013;2:22–33.
[Lomaia EG, Romanova EG, Sbityakova EI, Zaritskiy AYU. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors (dasatinib, nilotinib) in the treatment of chronic phase chronic myeloid leukemia. *Onkogematologiya*. 2013;2:22–33. (In Russ)]
- Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г. и др. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(3):302–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308.
[Lazorko NS, Lomaia EG, Romanova EG, et al. Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors and Their Toxicity in Treatment of Patients in Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2015;8(3):302–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308. (In Russ)]
- Гурьянова М.А., Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г. Возможности терапии ингибиторами тирозинкиназ в сниженных дозах у пациентов с хроническим миелолейкозом. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(1):118–28. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-118-128.
[Gurianova MA, Chelysheva EYu, Turkina AG. Opportunities of Chronic Myeloid Leukemia Treatment with Reduced Doses of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clinical oncohematology*. 2021;14(1):118–28. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-118-128. (In Russ)]
- Talpa M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2531–41. doi: 10.1056/NEJMoa055229.
- Santana-Hernandez P, Pedraza RCP, Duque SG, et al. Low-Dose Dasatinib as First-Line Treatment for Chronic Myeloid Leukemia: Preliminary Report. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):5254. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.5254.5254.
- Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2020;126(1):67–75. doi: 10.1002/cncr.32504.
- Cervantes F, Correa J-G, Perez I, et al. Imatinib dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in sustained deep molecular response. *Ann Hematol*. 2017;96(1):81–5. doi: 10.1007/s00277-016-2839-z.
- Iriyama N, Ohashi K, Hashino S, et al. The efficacy of reduced-dose dasatinib as a subsequent therapy in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: the LD-CML study of the Kanto CML Study Group. *Intern Med*. 2018;57(1):17–23. doi: 10.2169/internalmedicine.9035-17.
- Faber E, Divoka M, Skoumalova I, et al. A lower dosage of imatinib is sufficient to maintain undetectable disease in patients with chronic myeloid leukemia with long-term low-grade toxicity of the treatment. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(2):370–5. doi: 10.3109/10428194.2015.1056184.
- Шухов О.А., Гурьянова М.А., Чельшева Е.Ю. и др. Оценка стабильности молекулярного ответа у больных хроническим миелолейкозом на сниженных дозах ингибиторов тирозинкиназ второго поколения. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(1, прил. 1):111–2.
[Shukhov OA, Gurianova MA, Chelysheva EYu, et al. Assessment of the molecular response stability in patients with chronic myeloid leukemia on reduced doses of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020;65(1 Suppl 1):111–2. (In Russ)]
- Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(7):e310–e316. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30066-2.
- Rea D, Cayuela J-M, Dulucq S, et al. Molecular responses after switching from a standard-dose twice-daily nilotinib regimen to a reduced-dose once-daily schedule in patients with chronic myeloid leukemia: a real life observational study (NILO-RED). *Blood*. 2017;130(Suppl 1):318. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.318.318.
- Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(7):e375–e383. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30094-8.
- Claudian S, Apperley J, Khan A, et al. Dose reduction of first and second generation TKIs is effective in the maintenance of major molecular response and may predict successful Tfr in CML patients. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):3007. doi: 10.1182/blood-2018-99-119602.
- Cayssials E, Torregrosa-Diaz J, Gallego-Hernanz P, et al. Low-dose tyrosine kinase inhibitors before treatment discontinuation do not impair treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients: results of a retrospective study. *Cancer*. 2020;126(15):3438–47. doi: 10.1002/cncr.32940.
- Kim DDH, Busque L, Forrest DL, et al. Second attempt of TKI discontinuation with dasatinib for treatment-free remission after failing first attempt with imatinib: treatment-free remission accomplished by dasatinib (TRAD) trial. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):787. doi: 10.1182/blood-2018-99-114656.
- Legros L, Nicolini F-E, Etienne G, et al. The TKI-Free Duration after a First Discontinuation Attempt That Failed in CP CML Patients Is a Predictive Factor of TKI-Free Remission after a Second Attempt. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):28. doi: 10.1182/blood-2019-123719.
- Шуваев В.А., Абдулкадыров К.М., Мартынкевич И.С., Фоминых М.С. Фармакоэкономическое моделирование таргетной терапии у больных хроническим миелолейкозом в ремиссии. *Онкогематология*. 2014;9(3):16–24. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-3-16-24.
[Shuvaev VA, Abdulkadyrov KM, Martynkevich IS, Fominykh MS. Pharmacoeconomic modeling of target therapy of chronic myeloid leukemia in remission. *Oncohematology*. 2014;9(3):16–24. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-3-16-24. (In Russ)]