

# ЗАРАЗ МОЖЛИВО ЗМЕНШИТИ ТЯЖКІСТЬ ХВОРОБИ\*

ЯК НІКОЛИ  
РАНІШЕ<sup>1-4</sup>



**ДЖАКАВІ**  
руксолітиніб

## ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ЗАТВЕРДЖЕНИЙ ТАРГЕТНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІЕЛОФІБРОЗУ (МФ) У СВІТІ<sup>1,2,5,6</sup>

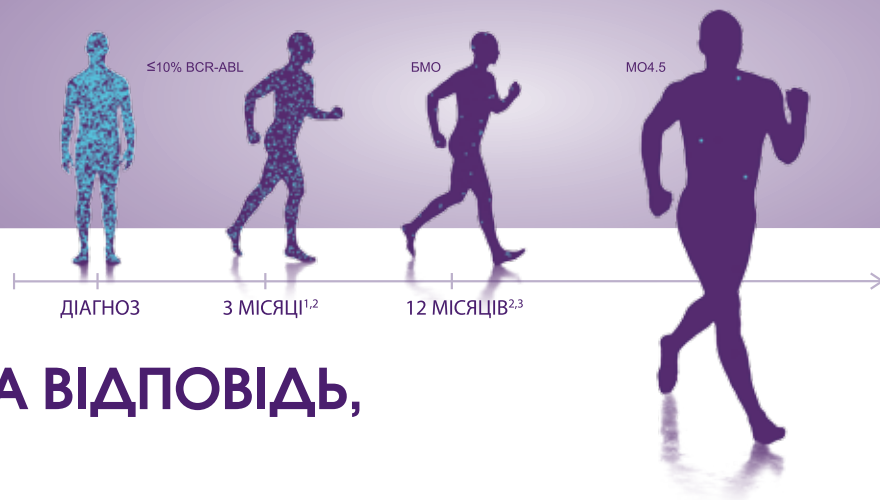
\* Достовірно знижує прояви симптоматики хвороби, зменшує спленомегалію, поліпшує показники якості життя та підвищує виживаність<sup>1-4</sup>

**ДЖАКАВІ. Важливо:** перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: ruxolitinib; 1 таблетка містить 5 мг, 15 мг або 20 мг руксолітинібу (у формі фосфату). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакогруппа.** Антипроліферативні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01XE18. **Показання.** Лікування захворювань, пов'язаних зі спленомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок істинної поліцитемії або мієлофіброзу внаслідок есенційної тромбоцитемії. **Дозування.** До початку терапії препаратом Джакаві необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові. Показники загального аналізу крові, включаючи диференційний підрахунок лейкоцитів крові, необхідно контролювати кожні 2-4 тижні, а потім за клінічними показаннями до стабілізації доз препарату Джакаві. Рекомендована початкова доза препарату Джакаві становить 15 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів в діапазоні між 100000/мм<sup>3</sup> і 200000/мм<sup>3</sup> і 20 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів >200000/мм<sup>3</sup>. Немає достатньої інформації про застосування препарату Джакаві пацієнтами з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 50000/мм<sup>3</sup> і 100000/мм<sup>3</sup>. Максимальна рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг двічі на добу; дозування препарату слід підбирати з обережністю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції сечовивідних шляхів; анемія; тромбоцитопенія; нейтрофілія; кровотечі (будь-які кровотечі, включаючи внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці та інші кровотечі); синці; інші кровотечі (включаючи носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та гематурію); збільшення маси тіла; гіперхолестеринемія; запаморочення; головний біль; підвищений рівень аланінамінотрансферази; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. Часто: оперізувальний герпес; внутрішньочерепні крововиливи; кровотечі шлунково-кишкового тракту; метеоризм. Нечасто: Туберкульоз. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері, по 4 блистери у коробці з картону пакувального. По 60 таблеток у флаконі. По 1 флакону у коробці з картону пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне свідоцтво №UA/13456/01/01; UA/13456/01/02; UA/13456/01/03. Інструкція по медичному застосуванню лікарського засобу Джакаві, затверджено Наказом № 125 МОЗ України від 13.02.2014, доповнення Наказ № 520 МОЗ України від 03.06.2016.

**Посилання:** 1. Kantarjian H.M. et al. Ruxolitinib for Myelofibrosis: An Update of Its Clinical Effects // Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2013; 6 (13): 638-45.  
2. Deisseroth et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: Ruxolitinib for the Treatment of Patients with Intermediate and High Risk Myelofibrosis // Clin Cancer Res, 2012; 18 (12): 3212-7.  
3. Gotlib J. JAK inhibition in the myeloproliferative neoplasms: lessons learned from the bench and bedside // Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013; 529-37. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.529.  
4. Mughal T.L., Vaddi K., Sarlis N.J., Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. Int J Gen Med 2014; 7: 89-101.  
5. http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2012/1636508.shtml  
6. http://www.medscape.com/viewarticle/769960



## У дослідженні Тасигна продемонструвала



## БІЛЬШ РАННЯ ВІДПОВІДЬ, БІЛЬШ ГЛИБОКА ВІДПОВІДЬ, МЕНШЕ ВИПАДКІВ ПРОГРЕСУВАННЯ\* ПОРІВНЯНО З ІМАТИНІБОМ<sup>4-7</sup>

Терапія препаратом Тасигна дозволяє пацієнтам з Ph+ ХМЛ досягти більш ранньої та більш глибокої відповіді порівняно з іматинібом, що допомагає в досягненні виживання без рецидивів<sup>4-7</sup>

\*До фази акселерації / бластного кризу (ФА/БК)  
Ph+ ХМЛ – хронічний мієлолейкоз із позитивною філадельфійською хромосомою  
BMB – велика молекулярна відповідь  
MB – молекулярна відповідь  
ГМВ 4,5 – глибока молекулярна відповідь (4,5 log)  
ХМЛ – хронічний мієлолейкоз

1. Baccarani M. et al. Blood, 2013; 122 (6): 872-84.
2. Bianconi M. et al. Ann Hematol 2015; 94 Suppl 2: 141-7.
3. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology Chronic Myelogenous Leukemia. 2015 v.1.
4. Інструкція по медичному застосуванню препарату Тасигна.
5. Kantarjian H.M. et al. Lancet Oncol 2011. (9): 841-51.
6. Larson R.A. et al. ENESTnd 5-year update: Long-term outcomes of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib versus imatinib. Poster Presentation 50th Annual Meeting ASCO; May 2014; Chicago, IL. Poster 7073.
7. Kantarjian H.M., Kim D.-W., Issaragrisil S. et al. ENESTnd 4-year update: continued superiority of nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). Poster presentation 54th annual meeting ASH; Dec 2012; Atlanta, GA. Poster 1676.
8. Timothy P. Hughes et al. Blood 2014; 123: 1353-1360.



**ТАСИГНА. Важливо:** перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитися із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: 1 капсула містить 165,45 мг нілотинібу гідрохлориду моногідрату, що відповідає 150 мг нілотинібу безводної основи; або 220,6 мг нілотинібу гідрохлориду моногідрату, що відповідає 200 мг нілотинібу безводної основи. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакогруппа.** Антипроліферативні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01XE08. **Показання:** Таблетки 150 мг. Лікування уперше діагностованої хронічної фази хронічної мієлоїдної лейкоїї (Ph+ ХМЛ) у дорослих пацієнтів з філадельфійською хромосомою. Таблетки 200 мг. Лікування уперше діагностованої хронічної фази хронічної мієлоїдної лейкоїї (Ph+ ХМЛ) у дорослих пацієнтів з філадельфійською хромосомою. Лікування хронічної та прискореної фази (ФА) хронічної мієлоїдної лейкоїї (Ph+ ХМЛ) у дорослих пацієнтів з філадельфійською хромосомою у разі резистентності або непереносимості попередньої терапії, включаючи терапію іматинібом. **Спосіб застосування та дози:** • Дозування для пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-хронічної фази (ХФ): Рекомендована доза препарату Тасигна становить 300 мг двічі на добу. Лікування продовжують доти, доки є відповідь на терапію. • Перед тим як почати терапію із застосуванням препарату Тасигна, слід зробити ЕКГ, яку повторюють через 7 днів і за наявності клінічних показань. До початку застосування препарату Тасигна необхідна корекція гіпокаліємії і гіпомангемії, а рівні калію і магнію в крові слід періодично контролювати протягом курсу терапії, особливо у пацієнтів з ризиком виникнення порушень електролітного балансу. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до нілотинібу та інших компонентів препарату. **Побічні реакції:** Уперше діагностована Ph+ ХМЛ-ХФ: Найчастішими (≥10%) негематологічними побічними реакціями на препарат (ПРП) були висип, свербіж, головний біль, нудота, стомлюваність і міалгія. Більшість із цих ПРП були легкими або помірними за тяжкістю (ступінь 1 або 2). Біль у верхніх відділах живота, алопеція, запор, діарея, астения, сухість шкіри, м'язові спазми, артралгія, блювання, біль у животі, периферичні набряки, диспепсія та біль у кінцівках спостерігалися менш часто (≤10% і ≥5%) і були легкої або помірної тяжкості, контрольованими і в більшості випадків не потребували зниження дози. Припинення лікування внаслідок небажаних реакцій на препарат спостерігалося у 10% пацієнтів. Гематологічні токсичні прояви, які виникають під час лікування, включають мієлосупресію: тромбоцитопенія (18%), нейтропенія (15%) та анемію (7%). Плевральні і перикардальні випоти незалежно від причини спостерігалися у 1% та <1% пацієнтів відповідно, які застосовували препарат Тасигна у дозі 300 мг 2 рази на добу. Повідомлення про шлунково-кишкові кровотечі незалежно від причини отримані стосовно 2,5% пацієнтів. Зміна початкового рівня тривалості усередненого за часом інтервалу QTcF у стадії рівноваги при застосуванні нілотинібу у рекомендованій дозі 300 мг двічі на добу становила 6 мсек. У групах застосування нілотинібу у дозі 400 мг двічі на добу і 400 мг 1 раз на добу тривалість усередненого за часом інтервалу QTcF у рівноважному стані становила відповідно 6 мсек і 3 мсек. У жодній з груп лікування абсолютна тривалість QTcF не перевищувала 500 мсек, а також не спостерігалося явищ двонаправленої шлуночкової тахікардії. Подовження QTcF, що перевищує 60 мсек, зафіксовано у <1% пацієнтів (один – з групи лікування 300 мг двічі на добу і два – з групи лікування 400 мг двічі на добу). У жодній із груп не було пацієнтів з ФВЛШ (фракція викиду лівого шлуночка) <45% під час лікування або пацієнтів з абсолютним зниженням ФВЛШ на 15% або більше. Не було повідомлень про випадки раптової смерті. Гематологічні ПРП включають прояви мієлосупресії: тромбоцитопенія (18%), нейтропенія (15%) і анемію (7%). Ph+ ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА за наявності резистентності або непереносимості до іматинібу: Наведені нижче дані отримані за результатами відкритого багатопроцентного дослідження фази II за участю пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та фазі акселерації за наявності резистентності або непереносимості до іматинібу. Найбільш частими (>10% в об'єднаній популяції пацієнтів з ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА) негематологічними ПРП були висип, свербіж, нудота, стомлюваність, головний біль, блювання, міалгія, запор і діарея. Більшість цих ПРП були легкими або помірними за тяжкістю. Алопеція, м'язові спазми, зниження апетиту, артралгія, біль у животі, біль у кінцівках, периферичні набряки, астения, біль у верхніх відділах живота, сухість шкіри, еритема та біль у кінцівках спостерігалися менш часто (≤10% і >5%) і були легкої або середньої тяжкості (ступінь 1 або 2). Припинення лікування внаслідок небажаних реакцій на препарат спостерігалося у 16% пацієнтів із хронічною фазою та 10% пацієнтів з фазою акселерації. Гематологічні токсичні прояви, які виникають під час лікування, включають мієлосупресію: тромбоцитопенія (31%), нейтропенія (17%) та анемію (14%). Менш ніж у 1% пацієнтів, які застосовували препарат Тасигна, розвивалися плевральні і перикардальні випоти, а також затримка рідини. Застійна серцева недостатність спостерігалося менше ніж у 1% пацієнтів. Повідомлення про шлунково-кишкові кровотечі і про крововиливи в ЦНС отримані відносно 1% і <1% пацієнтів відповідно. Інтервал QTcF, що перевищує 500 мсек, зафіксований у <1% пацієнтів. Випадків двонаправленої шлуночкової тахікардії (тимчасової або стійкої) не спостерігалося. Припинення лікування внаслідок розвитку побічних явищ незалежно від їх причини відмічене у 16% пацієнтів з ХФ і у 10% пацієнтів з ФА. Упаковка. По 4 капсули у блистері, по 7 блистерів у коробці з картону пакувального (для капсул по 200 мг). Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційне свідоцтво № UA/8979/01/01; UA/8979/01/02. Інструкція по медичному застосуванню лікарського засобу Тасигна, затверджено Наказом № 649 МОЗ України від 26.07.2013, доповнення та зміни Наказ № 836 МОЗ України від 15.08.2016

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичної тематики. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

**Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні.**  
04073, Київ, пр-т Степана Бандери, 28-А (літера Г),  
тел.: 38 (044) 389 39 30, факс: 38 (044) 389 39 33

**Тасигна** ВІДПОВІДЬ  
НІЛОТИНІБ МАЄ ЗНАЧЕННЯ<sup>2,8</sup>

692626/TAS/JAK/A3/02.17/1200





## ПРЕС-РЕЛІЗ



## Половина пациентов с хроническим миелолейкозом и Ph+ в хронической фазе заболевания находятся в ремиссии без лечения около двух лет после прекращения приема нилотиниба

- ✓ Новое исследование показало возможность сохранения ремиссии без лечения на протяжении 96 недель наблюдения у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и положительной филадельфийской хромосомой (Ph+), которые прекратили прием нилотиниба.
- ✓ В клинических исследованиях ENESTfreedom и ENESTop отмечено, что >90% пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе, которые прекратили лечение нилотинибом и находились в ремиссии в течение 48 недель, сохраняли такие результаты и к 96-й неделе наблюдения.
- ✓ Данные 48 недель наблюдения из этих исследований недавно были добавлены в общую характеристику нилотиниба для стран ЕС после одобрения Европейской комиссией. Кроме того, ведутся переговоры с другими регулирующими органами по всему миру для включения имеющихся данных в действующие инструкции по применению нилотиниба.

Двадцать третьего июня 2017 г. объявлены результаты дополнительных клинических исследований ENESTfreedom и ENESTop, в ходе которых выявлено, что примерно половина взрослых пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе процесса, которые прекратили прием нилотиниба, остаются в ремиссии без лечения почти два года после прекращения терапии препаратом. Результаты наблюдения к 96-й неделе этих двух исследований II фазы были представлены на 22-м Конгрессе Европейской гематологической ассоциации (ЕНА). Полученные данные добавляют факты к растущему количеству доказательств возможности достижения ремиссии без лечения у пациентов, получивших устойчивый глубокий молекулярный ответ на терапию нилотинибом и соответствовавших дополнительным критериям приемлемости на момент принятия решения о прекращении лечения. Ремиссия без лечения – это способность поддерживать молекулярный ответ после прекращения терапии ингибитором тирозинкиназы.

«Эти исследования показывают, что около половины пациентов с Ph+ ХМЛ после прекращения действия нилотиниба находятся в ремиссии без лечения в течение 96 недель и что >90% пациентов, пребывавших в ремиссии без лечения в течение 48 недель, оставались в этом же состоянии и на 96-й неделе, – заявил Тимоти Хьюз, исследователь ENESTop, руководитель онкологической группы Южноавстралийского института здоровья и медицинских исследований, профессор Университета Аделаиды (Австралия). – Достижение глубокого молекулярного ответа является важным критерием ремиссии».

Исследования ENESTfreedom и ENESTop оценивают потенциал поддержания глубокого молекулярного ответа после прекращения терапии у взрослых пациентов Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания, которые достигли молекулярного ответа с помощью нилотиниба в первой линии терапии, а также устойчивого глубокого молекулярного ответа на нилотиниб после перехода с терапии иматинибом.

«Отчеты о результатах 96-недельного исследования, а также недавние нормативные решения добавить информацию о ремиссии без лечения в инструкцию к препарату Тасигна (нилотиниб) в Европейском Союзе, Чили и Эквадоре, предвещают значительный прогресс в лечении ХМЛ, – сообщил Вас Нарасимхан, руководитель отдела разработки медицинских препаратов и заведующий медицинским отделом компании Novartis. – Мы гордимся тем, что наши инновации внесли непосредственный вклад в этот прогресс, и у врачей появилась возможность достичь ремиссии без лечения, применяя нилотиниб как в первой, так и во второй линии терапии».

Результаты исследования ENESTfreedom, в ходе которого оценивался потенциал прекращения приема нилотиниба у пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания, достигших устойчивого глубокого молекулярного ответа по крайней мере через три года лечения с помощью нилотиниба в качестве первой линии терапии, показали, что из 190 пациентов с ХМЛ 48,9% (95% доверительный интервал – ДИ – 41,6–56,3%) смогли прекратить терапию и сохранить молекулярный ответ (MMR; шкала BCR-ABL1 IS ≤0,1%)

через 96 недель. Из 88 пациентов, возобновивших лечение на основе нилотиниба из-за потери молекулярного ответа, у 98,9% (n=87) таковой был вновь достигнут. Один пациент прекратил исследование через 7,1 недели без восстановления молекулярного ответа после повторного назначения нилотиниба.

В ходе исследования ENESTfreedom не было выявлено новых побочных эффектов у пациентов, получивших нилотиниб. Среди пациентов, пребывавших в ремиссии >48 недель (n=100), частота известных побочных эффектов была ниже в течение вторых 48 недель ремиссии без лечения по сравнению с первыми 48 неделями. Уровень побочных эффектов в виде скелетно-мышечной боли также уменьшился с 34 до 9% в первые и вторые 48 недель фазы ремиссии соответственно против 17% на этапе консолидации.

В исследовании ENESTop оценивался потенциал прекращения терапии препаратом нилотиниб у 126 пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания, которым удалось достичь устойчивого глубокого молекулярного ответа после трех лет приема нилотиниба без предшествующего лечения иматинибом. Результат показал, что более половины (53,2%) пациентов оставались в ремиссии в течение 96 недель (95% ДИ 44,1–62,1%).

У 56 пациентов был потерян MR4 (BCR-ABL1 IS ≤0,01%) или общий молекулярный ответ, которые вновь были достигнуты после возобновления терапии нилотинибом. Из этих пациентов 92,9% (n=52) восстановили как MR4.0, так и MR4.5. Через 12,0 и 13,1 недели с момента повторного начала лечения нилотинибом 50% пациентов достигли MR4.0 и MR4.5 соответственно. Исследование ENESTop также не выявило новых побочных эффектов у больных, получавших нилотиниб. Среди пациентов, пребывавших в ремиссии без лечения >48 недель (n=73), показатели побочных эффектов всех классов составляли 82,2 и 63,0% в течение первых и последующих 48 недель ремиссии соответственно против 79,5% во время фазы консолидации. Коэффициенты скелетно-мышечной боли, связанные с побочными действиями, снизились с 47,9 до 15,1% во время первых и вторых 48 недель фазы ремиссии соответственно против 13,7% во время фазы консолидации.

Прекращение лечения в ходе исследований ENESTfreedom и ENESTop было показано пациентам, которые соответствовали строгим предопределенным критериям испытаний, важной частью которых был регулярный и частый молекулярный мониторинг с помощью хорошо проверенного анализа, способного измерять уровни транскрипции BCR-ABL вплоть до MR4.5.

Частый мониторинг пациента после прекращения введения нилотиниба позволяет своевременно определить потерю MR4.0 и общего молекулярного ответа и в краткие сроки начать повторное лечение.

Двадцать четвертого мая Европейская комиссия утвердила обновленную версию инструкции по медицинскому применению препарата Тасигна (нилотиниб) для стран ЕС с включением новых данных о ремиссии без лечения, полученных в клинических исследованиях ENESTfreedom и ENESTop. Таким образом, нилотиниб является первым и единственным

ингибитором тирозинкиназы, который включает информацию по прекращению терапии у пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания как в качестве первой линии терапии, так и после лечения иматинибом. Решение о добавлении данных о ремиссии без лечения в данную инструкцию по медицинскому применению препарата Тасигна (нилотиниб) распространяется на все 28 государств – членов Европейского Союза, Исландию и Норвегию. Информация о ремиссии также была недавно добавлена в инструкцию по медицинскому применению препарата Тасигна (нилотиниб) в Чили и Эквадоре.

Во всех других странах прекращение приема нилотиниба пациентами, достигшими устойчивого глубокого молекулярного ответа, исследуется и может быть предпринято только в контексте клинического исследования.

За последние несколько десятилетий изучение Ph+ ХМЛ помогло преобразовать это заболевание из смертельного лейкоза в хроническое состояние у большинства пациентов. Оценка >1000 пациентов, исследования ремиссии без лечения препаратом Тасигна®, в том числе клинические исследования ENESTfreedom и ENESTop, а также другие исследования, посвященные ремиссии без лечения, являются частью большой международной программы клинических испытаний Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания.

В настоящее время также изучаются другие перспективные субстанции, такие как ABL001, которая тестируется у пациентов с рецидивами, рефрактерностью или непереносимостью существующих ингибиторов тирозинкиназы в ходе исследования I фазы в качестве одного агента и в сочетании с несколькими ингибиторами тирозинкиназы.

### Клиническое исследование ENESTfreedom

ENESTfreedom (оценка эффективности и безопасности нилотиниба – эффективность при впервые выявленном ХМЛ в хронической фазе) является открытым исследованием II фазы, которое включает 215 пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания и проводится в 132 центрах 19 стран.

В исследовании ENESTfreedom 190 взрослых пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе заболевания прекратили лечение нилотинибом в первой линии терапии. Все пациенты получали нилотиниб в первой линии терапии не менее трех лет и достигли ответа MR4.5, а также имели устойчивый глубокий молекулярный ответ на протяжении года. Данные критерии были необходимы для включения в исследование. Исследование продолжается с запланированным наблюдением для оценки способности пациентов поддерживать ремиссию в течение более длительных периодов времени после прекращения терапии нилотинибом.

### Клиническое исследование ENESTop

ENESTop (оценка эффективности и безопасности нилотиниба) – это исследование II фазы с участием 163 пациентов с хроническим Ph+ ХМЛ, проведенное в 63 клиниках в 18 странах мира. Его целью было оценить возможность прекращения лечения у 126 взрослых пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе процесса, получавших нилотиниб по крайней мере три года, после того как был достигнут и поддерживался в течение года молекулярный ответ на нилотиниб после первой линии терапии иматинибом.

Исследование продолжается с запланированным наблюдением и оценкой способности пациентов поддерживать ремиссию в течение более длительных периодов после прекращения лечения нилотинибом.

Перевела с англ. Анна Кальченко