

СЕЙЧАС ВОЗМОЖНО
УМЕНЬШИТЬ
ТЯЖЕСТЬ БОЛЕЗНИ*

КАК НИКОГДА
ПРЕЖДЕ¹⁻⁴



ДЖАКАВИ
руксолитиниб

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ УТВЕРЖДЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОФИБРОЗА (МФ) В МИРЕ^{1, 2, 5, 6}

*** Достоверно снижает проявление симптоматики болезни, уменьшает спленомегалию, улучшает показатели качества жизни и повышает выживаемость¹⁻⁴**

Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющими доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. **Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ДЖАКАВИ. Важно:** перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата. **Форма выпуска:** таблетки по 5 мг, 15 мг или 20 мг руксолитиниба. **Показания к применению:** лечение заболеваний, связанных со спленомегалией, или симптомов первичного миелофиброза (также известного как хронический идиопатический миелофиброз) у взрослых пациентов, миелофиброза, который развился на фоне истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ. **Побочные реакции:** очень часто (>10%): инфекции мочевыводящих путей, анемия, тромбоцитопения, увеличение массы тела, нейтрофилия, гиперхолестеринемия, кровотечения (любые кровотечения, включая внутричерепные кровоизлияния, кровотечения ЖКТ, образование кровоподтеков, носовые кровотечения, кровотечения после проведения процедур, гематурию и другие кровотечения), головокружение, головная боль, повышенный уровень аланинаминотрансферазы, повышенный уровень аспартатаминотрансферазы, образование кровоподтеков. Часто (1-10%): опоясывающий герпес, метеоризм, кровотечения ЖКТ, внутричерепные кровоизлияния. **Регистрационное свидетельство:** №UA/13456/01/01, №UA/13456/01/02, №UA/13456/01/03 от 13.02.2014. Отпускается по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.

- Литература:** 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. Gottlib 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.I., 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>

549945/TAS/JAK/A3/04.1.16/12000

В исследовании Тасигна продемонстрировала

**БОЛЕЕ РАННИЙ ОТВЕТ, БОЛЕЕ ГЛУБОКИЙ ОТВЕТ,
МЕНЬШЕ СЛУЧАЕВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ*
ПО СРАВНЕНИЮ С ИМАТИНИБОМ⁴⁻⁷**

Терапия препаратом Тасигна позволяет пациентам с Ph+ ХМЛ достичь более раннего и более глубокого ответа по сравнению с иматинибом, что помогает в достижении выживания без рецидивов⁴⁻⁷

*до фазы акселерации / бластного криза (ФА/БК)
Ph+ ХМЛ – хронический миелолейкоз с положительной
филадельфийской хромосомой
БМО – большой молекулярный ответ
МО – молекулярный ответ
ГМО 4.5 – глубокий молекулярный ответ (4.5 log)
ХМЛ – хронический миелолейкоз

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. Инструкция по медицинскому применению препарата 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. Информация для специалистов сферы здравоохранения. Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющими доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. **Важно:** перед назначением следует ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. **Форма выпуска:** капсулы твердые, содержащие по 150 мг или 200 мг Нилотиниба. **Показания:** Таблетки 150 мг. Лечение впервые диагностированной хронической фазы хронической миелоидной лейкемии (Ph+ ХМЛ) у взрослых пациентов с филадельфийской хромосомой. Лечение хронической и ускоренной фазы (ФА) хронической миелоидной лейкемии (Ph+ ХМЛ) у взрослых пациентов с филадельфийской хромосомой, в случае резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая терапию иматинибом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к Нилотинибу и другим компонентам препарата. **Побочные реакции:** впервые диагностирована Ph+ ХМЛ-ХФ: Частыми ($\geq 10\%$) негематологическими побочными реакциями на препарат (ПРП) были сыпь, зуд, головная боль, тошнота, утомляемость и миалгия. Большинство из этих ПРП были легкими или умеренными по тяжести (степень 1 или 2). Боль в верхних отделах живота, алоpecia, запор, диарея, астения, сухость кожи, мышечные спазмы, артралгия, рвота, боль в животе, периферические отеки, диспепсия и боль в конечностях наблюдались менее часто ($\leq 10\%$ и $\geq 5\%$) и были легкой или средней тяжести, контролируемые и в большинстве случаев не требовали снижения дозы. Прекращение лечения вследствие побочных эффектов на препарат наблюдалось у 10% пациентов. Гематологические токсические проявления, которые возникают во время лечения, включают миелосупрессию: тромбоцитопению (18%), нейтропению (15%) и анемию (7%). Плевральные и перикардальные выпоты независимо от причины наблюдались в 1% и <1% пациентов соответственно, принимавших препарат Тасигна в дозе 300 мг 2 раза в сутки. Сообщения о желудочно-кишечных кровотечениях независимо от причины получены от 2,5% пациентов. Изменение начального уровня продолжительности усредненного по времени интервала QTcF в стадии равновесия при применении Нилотиниба в рекомендованной дозе 300 мг 2 раза в сутки составляло 6 мс. В группах применения Нилотиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки и 400 мг 1 раз в сутки продолжительность усредненного по времени интервала QTcF в равновесном состоянии составила, соответственно, 6 мс и 3 мс. Ни у одного из пациентов всех групп лечения абсолютная продолжительность QTcF не превышала 500 мс, а также не наблюдалось явлений двунаправленной желудочковой тахикардии. Удлинение QTcF, превышающее 60 мсек, зафиксировано у <1% пациентов (один – из группы лечения 300 мг 2 раза в сутки и два – из группы лечения 400 мг 2 раза в сутки). Ни в одной из групп не было пациентов с ФВЛЖ (фракцией выброса левого желудочка) <45% во время лечения или пациентов с абсолютным снижением ФВЛЖ на 15% или более. Не было сообщений о случаях внезапной смерти. **Гематологические ПРП включают проявления миелосупрессии:** тромбоцитопению (18%), нейтропению (15%) и анемию (7%). Ph+ ХМЛ-ХФ и ХМЛ-ФА при наличии резистентности или непереносимости к иматинибу. Приведенные ниже данные получены по результатам открытого многоцентрового исследования фазы II с участием пациентов с ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации при наличии резистентности или непереносимости к иматинибу. Наиболее частыми (>10% в объединенной популяции пациентов с ХМЛ-ХФ и ХМЛ-ФА) негематологическими ПРП были сыпь, зуд, тошнота, утомляемость, головная боль, рвота, миалгия, запор и диарея. Большинство этих ПРП были легкими или умеренными по тяжести. Алоpecia, мышечные спазмы, снижение аппетита, артралгия, боль в животе, боль в костях, периферические отеки, астения, боль в верхних отделах живота, сухость кожи, зрительная боль и боль в конечностях наблюдались менее часто ($\leq 10\%$ и $>5\%$) и были легкой или средней тяжести (степень 1 или 2). Прекращение лечения вследствие побочных эффектов на препарат наблюдалось у 16% пациентов с хронической фазой и 10% пациентов с фазой акселерации. Гематологические токсические проявления, которые возникают во время лечения, включают миелосупрессию: тромбоцитопению (31%), нейтропению (17%) и анемию (14%). Менее чем у 1% пациентов, получавших Тасигна, развивались плевральные и перикардальные выпоты, а также задержка жидкости. Застойная сердечная недостаточность наблюдалась менее чем у 1% пациентов. Сообщения о желудочно-кишечных кровотечениях и о кровоизлияниях в ЦНС получены относительно 1% и <1% пациентов соответственно. Интервал QTcF, превышающий 500 мсек, зафиксирован у <1% пациентов. Случаев двунаправленной желудочковой тахикардии (временной или стойкой) не наблюдалось. Прекращение лечения вследствие развития побочных явлений независимо от их причины отмечено у 16% пациентов в ХФ и у 10% пациентов с ФА. Отпускается по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата. Регистрационное свидетельство препарата Тасигна: №UA/89799/01/01, №UA/89799/01/02 от 06.01.2011.

NOVARTIS
ONCOLOGY

Представительство «Новартис Фарма Сервисез АГ» в Украине:
02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29, тел.: (044) 389-39-32, факс: (044) 389-39-33.

Tasigna® ОТВЕТ
(nilotinib) ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ^{2,8}

С.В. Клименко, д. мед. н., профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Украины, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

Руксолитиниб в терапии миелофиброза

Развитие миелофиброза (МФ) сопровождается спленомегалией, цитопенией, снижением выживаемости пациентов и качества их жизни. Он может быть первичным заболеванием (ПМФ), либо возникает после эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии. Хотя патогенез МФ окончательно неизвестен, считается, что в его развитии задействованы мутации в генах, регулирующих сигнальные пути цитокинов, а также эпигенетические события.

У большинства пациентов с МФ выявляют мутации по крайней мере одного гена, приводящие к изменению нормальной активации сигнального пути JAK-STAT. Чаще всего речь идет о мутации JAK2V617F, но известны также мутации CALR и MPL (P. Ho et al., 2015).

Для коррекции симптомов заболевания и спленомегалии применяется руксолитиниб – JAK-ингибитор, эффективность которого не зависит от наличия мутаций. Этот препарат был впервые утвержден для применения в терапии МФ в 2011 г. и сегодня входит в стандарты терапии более чем 80 стран мира.

Клиническая эффективность руксолитиниба в терапии МФ была оценена в нескольких клинических исследованиях (табл. 1). В исследованиях I и II фазы определялись максимальная допустимая доза препарата и соответствующие схемы дозирования (B. Dupriez, P. Morel, J. Demory et al., 1996). Средний период от момента постановки диагноза у пациентов составил 6 лет, 82% были JAK2V617F-положительными и большинство пациентов ранее получали лечение другими препаратами (86%). Максимальная переносимая доза руксолитиниба составила 25 мг дважды в сутки или 100 мг один раз в день. Дозолимитирующим токсическим эффектом была тромбоцитопения, которая носила обратимый характер. Была распространена также дозозависимая миелосупрессия. Авторы сообщили о сокращении в размерах селезенки и уменьшении выраженности связанных с заболеванием симптомов (усталость, ночная потливость и зуд) у большинства пациентов. Важно отметить, что воздействие на общую выживаемость отличалось в зависимости от центра,

в котором осуществлялось лечение, колеблясь от отсутствия какой-либо разницы в общей выживаемости по сравнению с контролем (отношение рисков (HR) не сообщается, $p=0,43$; A. Tefferi, M.R. Litzow, A. Pardanani, 2011) до улучшения общей выживаемости в другом центре (HR 0,58, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,39 до 0,85, $p=0,005$) (S. Verstovsek, H.M. Kantarjian, Z. Estrov et al., 2012). Также было показано, что сокращение пальпаторной длины селезенки ниже реберной дуги на 50% примерно эквивалентно сокращению на 35% объема этого органа, согласно измерениям при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). Оценка по МРТ была принята в качестве первичной конечной точки в последующих исследованиях, посвященных применению ингибиторов JAK в терапии МФ.

В исследовании III фазы COMFORT-I приняла участие 309 пациентов с ПМФ или вторичным МФ (после эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии), с промежуточным-2 или высоким риском заболевания согласно международной

прогностической шкале IPSS, увеличенными размерами пальпируемой селезенки более чем на 5 см ниже реберной дуги, количеством тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$. Пациенты получали руксолитиниб (15 мг дважды в день, если исходный уровень тромбоцитов составлял от 100 до $200 \times 10^9/\text{л}$, или 20 мг дважды в день, если количество тромбоцитов превышало $200 \times 10^9/\text{л}$) или плацебо. У большей части пациентов, получавших руксолитиниб (41,9% против 0,7% пациентов, принимавших плацебо, $p<0,001$), отмечалось уменьшение объема селезенки на $\geq 35\%$ и практически у всех больных (97%) наблюдалось уменьшение объема селезенки в какой-то момент исследования. Сообщалось о значительном улучшении симптомов по модифицированной шкале оценки MF-SAF в течение 24 недель на фоне терапии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (45,9 и 5,3% соответственно, $p<0,0001$). После того как медиана наблюдения достигла 34 мес, HR для общей выживаемости был благоприятен для группы руксолитиниба (HR 0,69, 95% ДИ от 0,46 до 1,03, $p=0,067$), несмотря на то что большинство пациентов (72%) первоначально были рандомизированы в группу плацебо и впоследствии были переведены в группу руксолитиниба (S. Verstovsek, R.A. Mesa, J. Gotlib et al., 2015). Перекрестный дизайн исследования приводит к предвзятой оценке, вследствие чего влияние руксолитиниба на общую выживаемость может быть преувеличено. Статистический подход, который корректирует это смещение, предполагает HR 0,36 (95% ДИ 0,204 до 1,035).

В исследовании COMFORT-II включены 219 пациентов с ПМФ или вторичным МФ (после эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии), имеющих заболевание промежуточного-2 или высокого риска по IPSS. Пациенты были рандомизированы для получения руксолитиниба (15 мг два раза в сутки при уровне тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$, или 20 мг два раза в сутки при уровне тромбоцитов $>200 \times 10^9/\text{л}$) или наилучшей доступной терапии (НДТ). Большая часть пациентов в группе руксолитиниба достигли сокращения объема селезенки на $\geq 35\%$ в течение 48 недель, по сравнению с теми, кто получал НДТ (28% против 0%). Медиана продолжительности ответа со стороны селезенки составила приблизительно 4 года (F. Cervantes, A. Vannucchi, J.-J. Kiladjan et al., 2013). Кроме того, качество жизни у пациентов, принимавших руксолитиниб, улучшилось. После того как медиана наблюдения достигла 35 мес, было показано улучшение выживаемости в группе, получавшей руксолитиниб, по сравнению с группой НДТ (HR 0,48; 95% ДИ от 0,28 до 0,85, $p=0,009$). Анализ подгрупп, проведенный в каждом исследовании, продемонстрировал пользу от терапии руксолитинибом независимо от мутационного статуса JAK2V617F (C. Harrison, J.-J. Kiladjan, H. Al-Ali et al., 2012). Руксолитиниб улучшал выживаемость независимо от мутационного статуса, а также снижал риск смерти у пациентов с наличием дополнительных прогностически неблагоприятных мутаций (ASXL1, EZH2, SRSF2 и IDH1/2) с HR 0,57 (95% ДИ: 0,30-1,08) по сравнению с НДТ



С.В. Клименко

(P. Guglielmelli, F. Biamonte, G. Rotunno et al., 2014). В настоящее время проводится два открытых исследования: одно – среди пациентов с низким количеством тромбоцитов (EXPAND), другое – среди пациентов с заболеванием промежуточного риска-1 (JUMP). Окончательные результаты этих исследований ожидаются.

Кому показана терапия руксолитинибом

Показания для назначения руксолитиниба включают лечение состояний, связанных с наличием спленомегалии или симптомов миелофиброза у больных с ПМФ или вторичным МФ (после эссенциальной тромбоцитемии или истинной полицитемии). Упомянутые выше исследования были проведены среди пациентов с высоким и промежуточным-2 риском по IPSS. Существуют также ограниченные доказательства клинической пользы руксолитиниба у пациентов с промежуточным-1 риском, которые имеют симптомы заболевания. Эти свидетельства получены из нерандомизированных исследований (P. Giraldo, F. Palandri, G. Palumbo et al., 2015; A.J. Mead, D. Milojkovic, S. Knapper et al., 2015). Нет данных об использовании руксолитиниба пациентами с МФ и низким риском по IPSS. Тем не менее возможность его применения, особенно пациентами с наличием неблагоприятных факторов прогноза (например, мутаций высокого риска), должна быть рассмотрена в будущих клинических исследованиях. В то время, как молекулярное тестирование для JAK2-, CALR- и MPL-мутаций может быть полезным для диагностики, оно не влияет на принятие решения о назначении терапии руксолитинибом, поскольку его эффективность не зависит от мутационного статуса JAK2. В каждом из исследований COMFORT скорость трансформации миелофиброза в острую миелоидную лейкемию (ОМЛ) не изменялась под воздействием руксолитиниба. Руксолитиниб имеет ограниченную активность у пациентов с ОМЛ, возникшей на фоне миелопротиферативных заболеваний, но его не следует рассматривать как адекватную монотерапию для данного заболевания (A. Eghedar, S. Verstovsek, Z. Estrov et al., 2012). В этом случае первоочередное внимание следует уделять терапии с прямым влиянием на ОМЛ.

Начало терапии руксолитинибом

В соответствии с результатами исследований COMFORT-I и COMFORT-II, рекомендуется коррекция начальной дозы руксолитиниба, основанная на исходном

Таблица 1. Эффективность руксолитиниба в терапии МФ: результаты клинических исследований

Исследование	Характеристики пациентов	Лечение	Первичная конечная точка	Исход	Общая выживаемость
Фаза I-II	n=153 53% – ПМФ 15% – ВМФ пост-ИП 32% – ВМФ пост-ЭТ 28% – средний-2 риск 65% – высокий риск 7% – риск не определен	Руксолитиниб 25 мг дважды в день 50 мг дважды в день или 25-200 мг в сутки	Максимально переносимая доза (исходя из тромбоцитопении). Дозирование. Ответ	МГД 25 мг дважды в сутки или 100 мг в день Ответ: 44% имели $\geq 50\%$ снижение пальпаторной длины селезенки	2-летняя – 84%
COMFORT-I Рандомизированное контролируемое Фаза III	n=309 Рефрактерность или непереносимость доступной терапии 50% ПМФ 31% – ВМФ пост-ИП 18% – ВМФ пост-ЭТ Средний-2 риск 41,3% – руксолитиниб 35,1% – плацебо Высокий риск 58,1% – руксолитиниб 64,3% – плацебо	Руксолитиниб 15 мг дважды в сутки или 20 мг дважды в сутки в зависимости от уровня тромбоцитов или плацебо	Число пациентов с $\geq 35\%$ уменьшением объема селезенки к 24 неделе по данным МРТ или КТ	Руксолитиниб: 41,9% Плацебо: 0,7% $p<0,0001$	HR 0,50 (95% ДИ 0,25-0,98, $p=0,04$) после 32 недель; HR 0,36 (95% ДИ 0,204-1,035), используя статистический подход, учитывающий смещение (RPSFT) после 34 мес
COMFORT-II Рандомизированное контролируемое Фаза III	n=219 53% – ПМФ 31% – ВМФ пост-ИП 16% – ВМФ пост-ЭТ Средний-2 риск 40% – руксолитиниб 40% – НДТ Высокий риск 60% – руксолитиниб 59% – НДТ	Руксолитиниб 15 мг дважды в сутки или 20 мг дважды в сутки в зависимости от уровня тромбоцитов или НДТ	Число пациентов с $\geq 35\%$ уменьшением объема селезенки к 48 неделе по данным МРТ или КТ	Руксолитиниб: 28% НДТ: 0% $p<0,0001$	HR 0,48 (95% ДИ 0,28-0,85, $p=0,009$)
ROBUST открытое	n=48 ПМФ, ВМФ пост-ИП или пост-ЭТ 29% – средний-1 риск 27% – средний 2 риск 44% – высокий риск	Руксолитиниб 15 мг дважды в сутки или 20 мг дважды в сутки в зависимости от уровня тромбоцитов; титрование дозы до 25 мг дважды в сутки	Успешное лечение определяется как $\geq 50\%$ уменьшение длины селезенки или $\geq 50\%$ снижение выраженности симптомов по MF-SAF к 48 неделе	50% (95% ДИ 35,2-64,8%) достигнута первичная конечная точка	Общая выживаемость в течение 48 недель – 89% (95% ДИ 75-95%)

ПМФ – первичный миелофиброз, ВМФ пост-ИП – вторичный миелофиброз после истинной полицитемии, ВМФ пост-ЭТ – вторичный миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии, НДТ – наилучшая доступная терапия, ДИ – доверительный интервал, МГД – максимально переносимая доза, МРТ – магнитно-резонансная томография, КТ – компьютерная томография.

Таблица 2. Рекомендованные стартовые дозы руксолитиниба

Уровень тромбоцитов	Стартовая доза, мг
От 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$	5 дважды в день
От 100 до $200 \times 10^9/\text{л}$	15 дважды в день*
$>200 \times 10^9/\text{л}$	20 дважды в день**

* Исходный уровень тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$ с высокой вероятностью предполагает редукцию дозы до 10 мг дважды в сутки или менее.
** Рассматривается возможность более низкой начальной дозы руксолитиниба при уровне гемоглобина $<10 \text{ г/дл}$.

Продолжение на стр. 4.

С.В. Клименко, д. мед. н., профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Украины, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный

Руксолитиниб в терапии миелофиброза

Продолжение. Начало на стр. 3.

уровне тромбоцитов у пациента (табл. 2). Хотя у некоторых пациентов эффект наступает при дозах от 5 мг дважды в день, частота ответа в целом выше у пациентов, начинавших с дозы по крайней мере 10 мг дважды в день. Дозу можно титровать в соответствии с эффективностью и переносимостью вплоть до максимума — 25 мг дважды в сутки. В опорных исследованиях медиана дозы руксолитиниба уменьшилась с 20 мг дважды в день (для пациентов с начальным уровнем тромбоцитов $>200 \times 10^9/\text{л}$) до 15 мг дважды в день продолжительностью до 90 недель, в то время как для тех, кто начинал с 15 мг дважды в день, доза снизилась до 10 мг дважды в день примерно к 24-й неделе (S. Verstovsek, R.A. Mesa, J. Gotlib et al., 2015).

Альтернативной стратегией является начало терапии с более низких доз руксолитиниба, разделенных на два приема, и последующее постепенное титрование доз в соответствии с переносимостью и ответом на лечение. Эта стратегия может улучшить переносимость и снизить риск побочных эффектов, однако она не изучена систематически в клинических испытаниях. При любом подходе следует помнить, что терапия руксолитинибом должна быть по возможности непрерывной из-за риска развития синдрома отмены и быстрого возврата симптомов при прекращении лечения. По этой же причине при незначительных проявлениях токсичности рекомендуется уменьшать дозу постепенно, не прерывая лечения. Дозы должны быть сокращены примерно на 50% у пациентов, которым вводят сильные ингибиторы СYP3A4, такие как кларитромицин, антиретровирусные препараты (например, ритонавир).

Эффективность

Эффективность должна оцениваться клинически, а также по оценке состояния пациентами. Использование опросника общего состояния MF-SAF может быть полезным дополнением. Нет необходимости в проведении МРТ или УЗИ при оценке ответа со стороны селезенки. Титрование дозы является ключевым для эффективного контроля побочных эффектов. Уменьшение спленомегалии и тяжести симптомов наиболее выражено у пациентов при приеме как минимум 10 мг руксолитиниба дважды в сутки, хотя нет доказательств о связи между интенсивностью лечения и общей выживаемостью пациентов.

Если ответ расценивается как неадекватный (на основании клинической оценки размера селезенки или выраженности симптомов), доза должна быть постепенно увеличена. Рекомендуется увеличивать дозу первый раз после по крайней мере 4 недель первичного лечения и в дальнейшем делать это не чаще, чем каждые 2 недели. Лечение не должно оцениваться как неэффективное, если не проводилось титрование до максимально допустимой дозы — 25 мг дважды в сутки. Улучшение симптомов на фоне терапии руксолитинибом достигается быстро, многие пациенты отмечают значительное улучшение состояния в течение 1-2 недель от начала лечения. Если, несмотря на соответствующее повышение дозы, в течение 3-х месяцев отсутствует ответ на лечение в отношении симптомов или размеров селезенки, следует рассмотреть альтернативные подходы к лечению.

Безопасность

Почти у половины пациентов в исследованиях COMFORT до начала лечения была диагностирована анемия 2-й степени или более (гемоглобин $<100 \text{ г/л}$). У большинства пациентов наблюдалось снижение уровня гемоглобина до нижней точки — от 15

до 20 г/л ниже базового уровня — с 8-й по 12-ю неделю лечения с постепенным восстановлением до достижения нового устойчивого состояния — приблизительно 10 г/л ниже базового уровня. Поэтому необходима клиническая оценка состояния пациентов на предмет необходимости гемотрансфузий. Важно дифференцировать анемию, связанную с лечением (которая обычно появляется в первые несколько месяцев терапии руксолитинибом), анемию, обусловленную прогрессированием заболевания (которая, как правило, имеет более позднее начало), и анемию, вызванную другими причинами (например, желудочно-кишечным кровотечением). Как вариант лечения анемии, возникшей вследствие терапии руксолитинибом, может рассматриваться гемотрансфузия, а не снижение дозы при достижении хорошего контроля симптомов миелофиброза.

Тромбоцитопения определялась в исследовании I фазы в качестве токсического эффекта, ограничивающего дозу руксолитиниба. Снижение уровня тромбоцитов на фоне руксолитиниба является характерным. Тромбоцитопения 3-й или 4-й степени (тромбоциты $<50 \times 10^9/\text{л}$) встречается примерно у 10% больных с исходными показателями $100 \times 10^9/\text{л}$ или более, как правило, в первые 8 недель лечения и зачастую обратима при снижении дозы. Восстановление уровня тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ наблюдается в течение 14 дней.

Текущая рекомендация для пациентов с количеством тромбоцитов от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$ предполагает начинать терапию руксолитинибом с дозы 5 мг дважды в день с возможностью повышающего титрования дозы под пристальным наблюдением врача. Существует очень ограниченный опыт лечения пациентов с исходным количеством тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$; тем не менее оно возможно, поскольку у некоторых таких пациентов может наблюдаться парадоксальный рост уровня тромбоцитов на фоне руксолитиниба. В этих случаях начальная доза руксолитиниба должна быть низкой; необходимо тщательно взвешивать соотношение риска и пользы, обеспечить пристальное наблюдение за пациентом.

Резистентность к терапии

Первичная резистентность к терапии руксолитинибом наблюдается редко. В исследованиях более чем у 80% пациентов, получавших руксолитиниб, объем селезенки уменьшался как минимум на 10%, и этот уровень ответа связан со значительным снижением тяжести симптомов.

Механизмы развития вторичной резистентности недостаточно хорошо изучены. Примерно 50% пациентов получают терапию руксолитинибом в течение 3 лет, главными причинами прекращения терапии являются прогрессия заболевания, смерть и побочные эффекты. Лечение следует продолжать, пока пациент получает от него пользу, либо до развития неприемлемой токсичности. Заболевание обычно прогрессирует в течение недели после прекращения терапии руксолитинибом, большинство симптомов быстро возвращается. Прогрессию заболевания не следует путать с синдромом отмены (синдромом системного воспалительного ответа), о котором сообщали отдельные пациенты. Иногда синдром отмены возникал на фоне прекращения терапии руксолитинибом из-за сопутствующих заболеваний, способствующих развитию системного воспалительного ответа. В таких случаях рекомендовано постепенное снижение дозы руксолитиниба на протяжении более 7-10 дней и/или сопутствующее лечение кортикостероидами (например, 20-30 мг преднизолона в день).

ПРЕС-РЕЛІЗ

МОЗ України затвердило нові нормативні документи щодо лікування первинного і вторинного мієлофіброзу



У січні 2016 р. Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) було розглянуто уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги стосовно первинного, постполіцитемічного та посттромбоцитемічного мієлофіброзу.

На його підставі було прийнято адаптовану клінічну настанову, засновану на доказах. Робоча група з адаптації обрала цю клінічну настанову як один із ключових прототипів найкращої медичної практики надання допомоги пацієнтам з первинним і вторинним мієлофіброзом, що ґрунтуються на даних доказової медицини стосовно ефективності й безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічну настанову було обрано на основі об'єктивних критеріїв її оцінки.

Уніфікований клінічний протокол розроблено на підставі адаптованої клінічної настанови «Діагностика та лікування первинного, постполіцитемічного та посттромбоцитемічного мієлофіброзу», в якій наведено дані щодо діагностики й лікування хворих. Положення та обґрунтування уніфікованого клінічного протоколу, побудованого на доказах, спрямовані на створення єдиної комплексної ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам з первинним, постполіцитемічним і посттромбоцитемічним мієлофіброзом, і охоплюють усі її етапи. Своєчасне діагностування дозволить суттєво поліпшити прогноз хвороби та зменшити витрати на надання медичної допомоги хворим.

Протокол розроблено для сімейних лікарів, дільничних лікарів-терапевтів, лікарів, які працюють у закладах охорони здоров'я вторинної медичної допомоги, гематологів, онкологів. Його мета — визначення комплексу заходів з раннього та своєчасного виявлення, діагностики й лікування первинного мієлофіброзу, а також медичної допомоги дорослим пацієнтам після закінчення спеціального лікування.

Спеціальне медикаментозне лікування мієлофіброзу полягає в застосуванні цитостатичних препаратів, імуномодуляторів, агентів, що стимулюють еритропоєз (рекомбінантних еритропоєтинів), JAK-інгібітора руксолітінібу, кортикостероїдів, природних та синтетичних андрогенів. Також представлені рекомендації щодо застосування хірургічних (спленектомія) і променевої терапії — опромінення селезінки та інших вогнищ екстрамодулярного гематопоєзу, проведення алогенної трансплантації стовбурових клітин (алоТСК). Зазначені методи лікування застосовуються в різних комбінаціях залежно від стану пацієнта, групи ризику, до якої він належить, наявних у нього симптомів та синдромів, фази мієлопроліферативного неопластичного процесу, а також певних клональних властивостей. Деякі обмеження у виборі терапії порівняно із зарубіжними протоколами зумовлено переліком наявних препаратів та методів лікування в Україні.

Клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічних рекомендацій Британського комітету зі стандартизації в гематології щодо дослідження та лікування мієлофіброзу. Її метою є надання чітких вказівок медичним спеціалістам щодо виявлення й лікування первинного, постполіцитемічного та посттромбоцитемічного мієлофіброзу у дорослих та дітей.

У настанові розглядаються дані клінічних рекомендацій щодо дослідження й лікування мієлофіброзу, виданих Британським комітетом зі стандартизації в гематології у 2012 р., в яких руксолітініб, JAK1/JAK2-інгібітор, рекомендується для використання в терапії мієлофіброзу. Пізніше було описано поширені мутації в гені Calreticulin (CALR). У настанові наведено результати перегляду наявних клінічних рекомендацій з метою врахування у подальшому цих важливих даних: сучасні діагностичні критерії повинні бути змінені з включенням мутаційного статусу гена CALR до основних критеріїв оцінки. Пацієнти з CALR-мутаціями можуть мати кращий прогноз, але ці дані поки що не було включено до сучасних прогностичних шкал.

Зважаючи на нові докази, робоча група офіційно рекомендує руксолітініб як терапію першої лінії симптоматичної спленомегалії та/або конституційних симптомів, пов'язаних з мієлофіброзом, незалежно від мутаційного статусу пацієнта, у випадках, коли переваги від контролю симптомів більші за ризик побічних ефектів.

Клінічна настанова як документ, що окреслює наявну проблему, а також уніфікований протокол, який визначає тактику лікаря в кожному конкретному випадку, обумовлюють і скеровують весь підхід до лікування пацієнтів з первинним, постполіцитемічним та посттромбоцитемічним мієлофіброзом. Завдяки їх затвердженню всі лікарі мають інформаційне джерело з вибору діагностичної та лікувальної тактики. Певні відхилення можливі, але вони мають бути обґрунтовані відповідним чином — консиліумом спеціалістів на чолі з керівником відділення.

Підготувала Катерина Сердюк