

СЕЙЧАС ВОЗМОЖНО  
УМЕНЬШИТЬ  
ТЯЖЕСТЬ БОЛЕЗНИ\*

КАК НИКОГДА  
ПРЕЖДЕ<sup>1-4</sup>



**ДЖАКАВИ**  
руксолитиниб

**ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ УТВЕРЖДЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОФИБРОЗА (МФ) В МИРЕ<sup>1, 2, 5, 6</sup>**

**\* Достоверно снижает проявление симптоматики болезни, уменьшает спленомегалию, улучшает показатели качества жизни и повышает выживаемость<sup>1-4</sup>**

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 развивался 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 ИМАТИНИБОМ<sup>4-7</sup>**

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 рецидивов<sup>4-7</sup>

\*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 (≥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 (≤10% и ≥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 (≤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<sup>2,8</sup>

И.С. Дягиль, д. мед. н., И.В. Дмитренко, к. биол. н.,  
 ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев

# Прошлое и будущее в мониторинге и лечении хронической миелоидной лейкемии

Для лечения хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ) сегодня существует широкий спектр лекарственных средств. Правильное применение имеющихся терапевтических возможностей важно для получения хороших клинических результатов. Перспективой развития данной терапии является отмена лечения при достижении стойкой и длительной молекулярной и клинической ремиссии.

Основа успешной терапии – эффективная интеграция клинического и лабораторного мониторинга больных ХМЛ. Определение уровня молекулярного ответа во время лечения через установленные временные промежутки служит важным критерием для оптимального ведения больных, а скрининг мутации домена *BCR-ABL1* киназы – для пересмотра схемы лечения пациентов, которые не достигли оптимального молекулярного ответа при терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК).

Более глубокий молекулярный ответ (ниже 4,5 log) связан с улучшением долгосрочной выживаемости пациентов и рассматривается как путь к достижению клиничко-молекулярной ремиссии и возможность прекращения специфического лечения. Для оценки результативности лечения ХМЛ используются автоматизированные аналитические системы, эволюция методов продолжается. В литературе последних лет активно обсуждаются аспекты улучшения существующих методов мониторинга ХМЛ, направленные на создание предпосылок для отмены терапии при клиничко-молекулярной ремиссии у пациентов с ХМЛ. Технологии, применяемые для оценки молекулярного ответа, постоянно совершенствуются, позволяя определять меньшее число репликации *BCR-ABL* домена, что в свою очередь дает возможность установить молекулярный ответ ниже 4,5 log.

Широкое применение ИТК (иматиниба, нилотиниба, дазатиниба и других препаратов) резко изменило исход для пациентов с ХМЛ. Пациенты с ХМЛ, получающие ИТК, имеют почти «нормальную» продолжительность жизни. В настоящий момент рассматриваются два важных вопроса: качество жизни при приеме специфического лечения и экономические последствия лечения пациентов на протяжении их жизни.

С увеличением продолжительности жизни пациентов с ХМЛ экономическая составляющая таргетной терапии возрастает с каждым годом, существенно влияя на систему здравоохранения. В то же время отмена терапии при ХМЛ ведет к развитию резистентности, что сужает арсенал возможностей для пациента, т.е. снижает шансы больного на контроль заболевания и повышает риск прогрессии. В данном аспекте возникает естественный вопрос о целесообразности отмены терапии и возможных последствиях данного решения.

Такая стратегия активно изучается в настоящее время. Более 900 пациентов официально прекратили прием ИТК для оценки молекулярной эффективности в условиях клинических испытаний. Однако многие вопросы, касающиеся глубины молекулярной ремиссии, длительности лечения, прогнозирующих факторов, а также безопасности, по-прежнему остаются открытыми.

Основной вопрос при проведении данных исследований лежит в плоскости определения клиничко-молекулярного ответа при ХМЛ, а также мониторинга эффективности лечения и длительности сохранения молекулярного ответа.

Поэтому методология мониторинга молекулярного ответа является важной составляющей проведения данных исследований. Кроме того, подбор кандидатов для отмены терапии требует тщательной оценки динамики сохранения молекулярного ответа перед вынесением решения об отмене терапии.

Для оценки молекулярного ответа определяется уровень транскриптов *BCR-ABL1* посредством полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Рабочие протоколы исследований

и используемое оборудование могут варьировать в зависимости от лаборатории.

В 2005 г. была введена международная шкала (IS) для стандартизации измерений *BCR-ABL1*, полученных в разных лабораториях, и создания преемственности в отчетах о результатах исследований. Использование шкалы IS позволяет стандартизировать значения *BCR-ABL1*, полученные с применением разнообразных аналитических систем, что значительно повышает точность определения молекулярного ответа. Также обеспечивается возможность проведения межлабораторных исследований. По шкале IS стандартизированный базовый уровень соответствует 100%; большой молекулярный ответ (MMR или MR<sup>3</sup>, где индекс указывает на порядок уменьшения) соответствует уровню *BCR-ABL1* ≤ 0,1% (рис.).

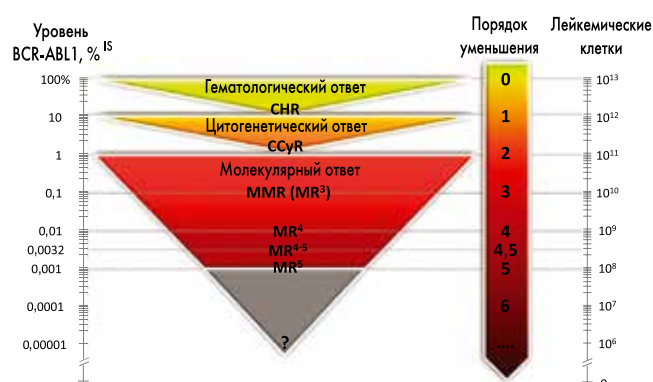


Рис.

Ключевые уровни молекулярного ответа (MR) по международной шкале (IS). Шкала IS позволяет стандартизировать измерение транскриптов *BCR-ABL1*, полученных в разных лабораториях на различном оборудовании и с отличающимися протоколами исследования. По шкале IS, MR определяется, как уменьшение на порядки от стандартизированного базового уровня. В зависимости от глубины достижения MR пациенты могут быть разделены на тех, кто имеет MR<sup>4</sup>, MR<sup>4.5</sup>, а также тех, кто имеет MR<sup>5</sup>, при обеспечении достаточной чувствительности ПЦР (см. табл. 1). MR<sup>5</sup> – самый глубокий уровень MR, который можно измерить с применением ПЦР-РВ: серая область и знак вопроса показывают, что ниже этого уровня минимальная остаточная болезнь не может быть обнаружена и количественно оценена даже усовершенствованными методами детекции и при идеальных условиях эксперимента, но клетки лейкемии могут по-прежнему присутствовать в организме. SHR – полный гематологический ответ; CCyR – полный цитогенетический ответ; MMR – большой молекулярный ответ; MR – молекулярный ответ в соответствии с уменьшением на порядки (4, 4,5 или 5) от стандартизированного базового уровня.

В соответствии с рекомендациями ELN от 2013 г. по лечению ХМЛ, достижение MMR, а также других ключевых уровней наличия транскриптов *BCR-ABL1* (10 и 1%) в настоящее время используется для определения оптимального ответа, прогноза результатов терапии или неудачи лечения. При оценке эффективности терапии большое значение придается достижению молекулярного ответа. Самые последние рекомендации по ХМЛ (NCCN 2015, ELN 2013) предлагают продолжать лечение ИТК на неопределенное время у всех больных, ответивших на терапию (табл. 1).

Результаты не стандартизированной по IS лаборатории являются полезными для понимания динамики молекулярного ответа. Адаптация таких лабораторий к системе стандартизации IS требует либо экспериментального расчета (и периодического контроля)

фактора преобразования путем обмена партий образцов между референтным центром и лабораторией, занимающейся мониторингом состояния пациента с ХМЛ (Muller et al., 2009; Balasubramanian et al., 2012; Yoshida et al., 2012), либо, возможно, использования одного из коммерческих наборов, содержащих контрольные материалы, откалиброванные по международным стандартам (White et al., 2010, 2013, 2015).

**Основные этапы молекулярного ответа, определяемые у пациентов, получающих терапию ИТК, базируются на сроках его достижения и выраженности.**

Помимо MMR, недавно были определены два дополнительных этапа достижения MR: «ранний MR» и «глубокий MR».

Ранний MR определяет достижение уровня транскриптов *BCR-ABL1* ≤ 10% через 3 мес и ≤ 1% через 6 мес от начала лечения.

Несколько независимых исследований (Hanfstein, 2012; Ohm, 2012; Jain, 2013; Huges, 2014; Jabbour, 2014; Brummendorf, 2015) согласованно показали, что уровень молекулярного ответа 10% предсказывает скорость и глубину любого последующего ответа и коррелирует с клиническими результатами. Пациенты с уровнями транскриптов *BCR-ABL1* ≤ 10% через 3 мес (и ≤ 1% через 6 мес) достоверно имели более высокую вероятность достижения полного цитогенетического ответа (CCyR) и MMR, а также более глубокого MR и показали достоверно лучшую выживаемость без прогрессии и общую выживаемость. Поэтому критерий раннего MR является важным аргументом при оценке ближайших и отдаленных результатов лечения.

Прогностическое значение *BCR-ABL1* ≤ 10% через 3 мес справедливо для пациентов, получающих ИТК 2-го поколения в 2-й линии терапии после перекрестного с иматиниба (Brandford, 2012; Kim, 2013; Voquimpani, 2014; Shah, 2014). Данный факт подтвержден и для пациентов, получающих в 1-й линии терапии ИТК 2-го поколения (нилотиниб или дазатиниб) (Marin, 2012; Jain, 2013; Huges, 2014; Jabbour, 2014; Brummendorf, 2015).

Кроме понятия раннего MR существует определение оптимального молекулярного ответа. Рекомендации ELN от 2013 г. определяют достижение *BCR-ABL1* ≤ 10% через 3 мес и ≤ 1% за 6 мес как «оптимальный ответ».

Глубокий MR соответствует MR<sup>4</sup> или более (см. рис.). Под глубиной молекулярного ответа понимают степень снижения уровня транскриптов *BCR-ABL1*. Результаты оценки нижнего уровня MR зависят от уровня детекции тест-системы 4,5 log или 4 log.

Глубокий MR достигается у значительной части пациентов, получавших иматиниб, и у еще большей части пациентов, получавших nilотиниб и дазатиниб в 1-й линии терапии (Cortes, 2014; Huges, 2014; Castagnetti, 2015; Gugliotta, 2015; Hjorth-Hansen, 2015; Kalmanti, 2015). Исследования последних лет, в ходе которых изучалась эффективность применения ИТК 2-го поколения в 1-й линии терапии ХМЛ, показали достоверно более высокий потенциал в плане



И.С. Дягиль



И.В. Дмитренко

Таблица 1. ELN 2013: определение ответа на терапию ИТК при ХМЛ

Временные точки	Оптимальный ответ	Субоптимальный ответ	Неудача терапии	Предостережение
На момент диагностики	НП	НП	НП	Высокий риск Клон. эволюция/Ph+
3 мес	CHR+ SCyR (Ph+<65%)	Нет CyR (Ph+>95%)	Менее чем CHR	Нет
6 мес	PCyR (Ph+<35%)	Менее чем PCyR (Ph+>35%)	Нет CyR (Ph+>95%)	Нет
12 мес	CCyR (Ph+<0%)	PCyR (Ph+<35%)	Менее чем PCyR (Ph+>35%)	Менее чем MMR
18 мес	MMR	Менее чем MMR	Менее чем CCyR (Ph+>0%)	Нет
В любое время	Стабильный/улучшающийся MMR	Потеря MMR Мутации*	Потеря CHR, CCyR Мутации* Клон. эволюция/Ph+	Повышение уровня транскрипта Клон. эволюция/Ph-

CHR – полный гематологический ответ; CyR – цитогенетический ответ; SCyR – малый цитогенетический ответ; PCyR – частичный цитогенетический ответ; CCyR – полный цитогенетический ответ; MMR – большой молекулярный ответ; НП – не получен.

сроков и глубины достижения молекулярного ответа у больных ХМЛ.

Три независимых исследования продемонстрировали, что достижение самых глубоких уровней MR (подтвержденный MR<sup>4.5</sup> и/или неопределяемый уровень транскрипта *BCR-ABL1*) связано со значительно лучшими долгосрочными результатами для пациентов с ХМЛ, получавших ИТК (Press, 2007; Etienne, 2014; Nehlmann, 2014). С другой стороны, исследование с участием большого количества пациентов с ХМЛ, получавших терапию иматинибом и ИТК 2-го поколения, показало, что глубокий MR на протяжении 18 или 24 мес не являлся предиктором достижения ремиссии, при которой можно было бы рекомендовать отмену терапии (Falchi, 2013). Более того, достижение устойчивого MR<sup>4.5</sup> не влияло на сокращение в будущем риска дальнейшей трансформации ХМЛ или смерти (Falchi et al., 2013). Исходя из этого, глубокий MR в настоящее время не включен в определение оптимального ответа на лечение в рекомендациях ELN от 2013 г.

Кроме того, преимущества с точки зрения долгосрочных результатов достижения MR<sup>5</sup> против MR<sup>4.5</sup> или MR<sup>4</sup> в настоящее время не доказаны. В перспективе долгосрочное наблюдение за большим

количеством пациентов с глубоким молекулярным ответом позволит пролить свет на эти вопросы. Тем не менее в настоящее время точная оценка глубокого MR представляет несомненный интерес, поскольку глубокий MR считается «воротами» к достижению главной цели будущего лечения ХМЛ – свободной от лечения ремиссии (Mahon, Etienne, 2014).

Достижение свободной от лечения ремиссии становится приоритетной задачей терапии ХМЛ как с точки зрения пациентов, так и по причине фармакоэкономической целесообразности. Безопасное и полное прекращение терапии ИТК (с учетом возможности наступления беременности, предотвращения потенциальных поздних осложнений лечения) является важной задачей, особенно при лечении молодых пациентов с ХМЛ, которым желательно обеспечить высокую продолжительность и оптимальное качество жизни. Актуальность прекращения терапии при ХМЛ также высока, если речь идет о системе здравоохранения. Поэтому в настоящее время инициирован ряд исследований, которые позволят разработать критерии отмены терапии при ХМЛ. Некоторые из них уже имеют результаты, другие еще только в процессе набора данных (табл. 2).

В последние годы пилотные клинические исследования определили перспективы прекращения ИТК-терапии у больных с длительным глубоким молекулярным ответом. В экспериментальных исследованиях была показана возможность прекращения назначения иматиниба пациентам с ХМЛ с полным молекулярным ответом (CMR) на протяжении не менее 2 лет. Имеются данные многочисленных исследований (Merante, 2005; Breccia, 2006; Okabe, 2007; Russelot, 2007; Verma, 2008; Guastafierro, 2009), а также клинического исследования STIM (STop IMatinib) о случаях прекращения терапии у пациентов, достигших стабильного MR (Mahon, 2010). Они впоследствии были дополнены новыми результатами (Takahashi, 2012; Ross, 2013; Thielen, 2013; Russelot, 2014). В качестве факторов, потенциально связанных с успешным прекращением терапии иматинибом, рассматривается скорость достижения молекулярного ответа. При более коротком периоде достижения *BCR-ABL1*-негативного статуса и значительной продолжительности глубокого MR рассматривается возможность прекращения терапии. В то же время, нет четких критериев для стратификации пациентов с целью выделения группы претендентов для отмены терапии. По этим причинам несколько текущих исследований рассматривают достижение MR<sup>4</sup> (или глубже) в качестве первичного обязательного условия для включения в исследование.

Промежуточный анализ первых 200 пациентов, включенных в исследование European Stop Kinase Inhibitor (EURO-SKI), который был представлен

в 2014 г. на заседании Американского общества гематологии, показал, что экономия средств для восьми стран – участниц данного проекта составила 7 млн евро только в первый год исследования (Mahon et al., 2014). Эффективность и безопасность стратегий отмены лечения ИТК и факторы прогнозирования для успешного прекращения терапии продолжают исследоваться в ряде клинических испытаний.

Кроме того, продолжительность сохранения ответа и глубина MR, а также другие факторы могут быть использованы для прогноза возможностей прерывания лечения ИТК. В исследовании STIM ретроспективно оценивали несколько потенциальных предикторов развития молекулярного рецидива. Вероятность сохранения стабильного CMR после прекращения терапии была выше в группе больных с низкими показателями по шкале Сокала по сравнению с промежуточными или высокими группами риска. В исследовании TWISTER показано, что высокий риск по шкале Сокала на момент постановки диагноза был самым сильным предиктором молекулярного рецидива при отмене терапии (Ross, 2012).

Представляет определенный интерес и тот факт, что показатели по шкале Сокала иллюстрируют агрессивность заболевания на момент постановки диагноза и до сих пор имеют значение для прогноза исходов заболевания на фоне проводимого лечения. Другими известными модифицирующими факторами является возраст пациента и низкий показатель риска по шкале Сокала (Ross, 2012; Takahashi, 2012).

Выявление других прогностических факторов требует глубокого статистического анализа большого контингента больных, что является дальнейшей целью исследований EURO-SKI и STIM2.

Исследование STIM2 стартовало во Франции в 2011 г. и в настоящее время продолжается. В это исследование были включены пациенты с ХМЛ, получающие терапию только иматинибом в качестве единственного агента, с теми же критериями включения, как в STIM1, т.е. поддержание CMR на протяжении по крайней мере 2 лет терапии. Критерии молекулярного рецидива также были идентичными. Предварительные результаты показали, что кумулятивная частота молекулярного рецидива в группе из 127 пациентов составила 46% (95% ДИ 38-56) в течение 24 мес наблюдения (Mahon, 2013).

Поскольку идентификация пациентов, которые могли бы получить наибольшую выгоду от прекращения терапии ИТК, остается ключевой задачей, важно определить оптимальную продолжительность молекулярного ответа, позволяющую прекратить лечение. Данный аргумент имеет решающее значение для инициирования новых исследований. Этот же аспект является одним из направлений организованного ELN исследования EURO-SKI, в котором участвуют более десяти стран. Критерии включения в исследование не такие строгие, как в исследованиях STIM: длительность терапии ИТК до включения  $\geq 3$  лет и отсутствие результатов ПЦР *BCR-ABL*  $>0,01\%$  в течение последнего года, то есть устойчивый глубокий молекулярный ответ MR<sup>4</sup> должен быть подтвержден. Нулевая гипотеза данного исследования заключается в том, что безрецидивная выживаемость в течение 6 мес будет  $\leq 40\%$ .

Предварительные результаты исследования EURO-SKI были представлены ЕНА в 2014 г. Среди первых 200 пациентов из 8 стран у 123 не было молекулярного рецидива на протяжении первых 6 мес наблюдения. Таким образом, безрецидивная выживаемость к 6 мес прекращения лечения составила 61,5% (95% ДИ [54,4%; 68,3%]), что доказывает несостоятельность нулевой гипотезы ( $p < 0,0001$ ) (Saussele, 2014).

Таким образом, ранний молекулярный ответ, глубина молекулярного ответа, а также сохранение глубокого молекулярного ответа в динамике (по крайней мере на протяжении  $\geq 2$  лет) являются важными критериями в разработке будущей стратегии отмены лечения ИТК у пациентов с ХМЛ. В то же время стратегия отмены лечения ИТК требует создания сертифицированного лабораторного контроля молекулярного ответа при терапии ХМЛ. Поэтому в настоящее время особую важность приобретает раннее назначение ИТК пациентам с ХМЛ, эффективный контроль и мониторинг результатов лечения, чтобы у пациентов был шанс на отмену специфической терапии в будущем.

Таблица 2. Клинические исследования по отмене терапии у пациентов с ремиссией ХМЛ

Исследование	Число пациентов	Лечение перед отменой	Ответ, требующийся для прекращения терапии	Определение рецидива	Ремиссия без лечения, % (медиана наблюдения)
Иматиниб STIM1	100	ИФН, затем иматиниб $\geq 3$ лет	MR <sup>4.5</sup> $\geq 2$ лет	Потеря MMR или $\geq 1$ -log увеличение <i>BCR-ABL</i>	39 (55 мес)
STIM2	200	иматиниб $\geq 3$ лет	MR <sup>4.5</sup> $\geq 2$ лет	Потеря MMR или $\geq 1$ -log увеличение <i>BCR-ABL</i>	Предварительно – 46 (95% ДИ 38-56) (2 года)
ALLG CML8	40	иматиниб $\geq 3$ лет	MR <sup>4.5</sup> $\geq 2$ лет	Потеря MMR или подтвержденная потеря MR <sup>4.5</sup>	45 (42 мес)
В соответствии с STIM, EURO-SKI	80 (план 200 (план 700))	иматиниб $\geq 3$ лет иматиниб, нилотиниб, дазатиниб	MR <sup>4.5</sup> $\geq 2$ лет MR <sup>4</sup> $\geq 1$ год	Потеря MMR	64 (23 мес) Предварительно – 61 (95% ДИ 54-68) (6 мес). Исследование продолжается
Нилотиниб/дазатиниб STOP 2G-TKI pilot	50	нилотиниб или дазатиниб	CMR для медианы 29 мес (лимит 21-39)	Потеря MMR	Исследование продолжается
ENESTfreedom	175	нилотиниб 1-я линия	MR <sup>4.5</sup> $\geq 1$ год	Потеря MMR	Исследование продолжается
ENESTop	117	2-я линия нилотиниб ( $\geq 3$ лет в целом; $\geq 2$ лет нилотиниб)	MR <sup>4.5</sup> $\geq 1$ год	Подтвержденная потеря MR <sup>4</sup> или любая потеря MMR	Исследование продолжается
ENESTpath	1058	иматиниб ( $\geq 2$ лет) и нилотиниб	MR <sup>4.5</sup> $\geq 1$ год vs MR <sup>4.5</sup> $\geq 2$ лет	Подтвержденная потеря MR <sup>4</sup> или любая потеря MMR	Исследование продолжается
DASFREE (CA180-406)	74	дазатиниб $>2$ лет	MR <sup>4.5</sup> $\geq 1$ год	Потеря MMR	Исследование продолжается