

# БОЗУЛІФ:

поєднання ефективності та безпеки при лікуванні ХМЛ<sup>1,2,3</sup>



## Доведена ефективність зі швидкою та тривалою відповіддю у 2<sup>й</sup> лінії терапії ХМЛ<sup>1</sup>:

- ВМВ на 24 місяць: 35%<sup>1</sup>
  - Час до ВМВ у іматиніб-резистентних пацієнтів: 35,9 тижнів
  - Час до ВМВ у пацієнтів з непереносимістю іматиніб: 12,2 тижнів
- ПЦГВ на 24 місяць: 48%<sup>1</sup>

## Сприятливий профіль безпеки<sup>2</sup>

- Найбільш часте побічне явище - діарея<sup>4</sup>
- Найбільш часте побічне явище ступеню 3/4 - тромбоцитопенія<sup>4</sup>
- Можливе коригування дози для менеджменту побічних явищ

ХМЛ – хронічний мієлолейкоз; ВМВ – велика молекулярна відповідь; ПЦГВ – повна цитогенетична відповідь БОЗУЛІФ (Bosulif®) - таблетки по 100 мг або по 500 мг. Кожна таблетка препарату БОЗУЛІФ по 100 мг містить 103,40 мг бозутинібу моногідрату, що відповідає 100мг бозутинібу; кожна таблетка препарату БОЗУЛІФ по 500 мг містить 516,98 мг бозутинібу моногідрату, що відповідає 500мг бозутинібу.

**Коротка інструкція для медичного застосування. Покази до застосування.** Бозуліф показаний для лікування дорослих з: вперше діагностованим хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі (показання затверджено відповідно до прискореної процедури затвердження на підставі показників молекулярної та цитогенетичної відповіді. Повна процедура затвердження для цього показання можлива тільки за умови перевірки та підтвердження клінічної користі у довготривалому випробуванні, що наразі продовжується); хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі при непереносимості або неефективності попередньої терапії. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендовану дозу приймають перорально один раз на день під час прийому їжі. Таблетку слід проковтати цілою, не розламуючи. Лікування препаратом Бозуліф продовжують до моменту прогресування хвороби або появи ознак непереносимості терапії. Якщо після пропуску дози минуло більше 12 годин, цю дозу приймати не потрібно; пацієнт має прийняти звичайну призначену дозу вже наступного дня. Вперше діагностований Ph+ ХМЛ у хронічній фазі: рекомендована доза складає 400 мг препарату Бозуліф один раз на день під час прийому їжі. Ph+ ХМЛ в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі при непереносимості або неефективності попередньої терапії: рекомендована доза складає 500 мг препарату Бозуліф один раз на день під час прийому їжі. У клінічних дослідженнях за участі дорослих пацієнтів з Ph+ ХМЛ дозу препарату підвищували на 100 мг один раз на день, максимум до 600 мг один раз на день, у пацієнтів, у яких не досягалася або не підтримувалася гематологічна, цитогенетична або молекулярна відповідь, та у яких не спостерігалися побічні реакції ступеня тяжкості 3 або вище при застосуванні початкової рекомендованої дози. Для більш детальної інформації дивіться повну інструкцію. **Протипокази:** БОЗУЛІФ протипоказаний пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до препарату. Серед реакцій на застосування препарату БОЗУЛІФ спостерігали анафілаксію. У клінічних дослідженнях препарату БОЗУЛІФ у вигляді протиракової монотерапії анафілактичний шок був зафіксований у менше ніж 0,2% пацієнтів, які отримували лікування. **Побічна дія:** Були зафіксовані наступні серйозні побічні реакції: анафілактичний шок, мієлосупресія, шлунково-кишкова токсичність (діарея), затримка рідини, печінкова токсичність та висип. Побічні реакції (частота 10% або більше), що були зафіксовані у пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ у дослідженні застосування бозутинібу у дозі 400 мг: діарея, нудота, тромбоцитопенія, висип, підвищення АЛТ, АСТ, ліпази, біль у животі, анемія, головний біль, втома, блювання, гарячка, інфекції дихальних шляхів, нейтропенія, астения, артралгія, зниження апетиту. Побічні реакції, що були зафіксовані у пацієнтів з ХМЛ при непереносимості або неефективності попередньої терапії у неопорівняльному дослідженні (частота 10% або більше): діарея, нудота, біль у животі, висип, тромбоцитопенія, втома, гарячка, блювання, анемія, кашель, головний біль, підвищення АЛТ, АСТ, нейтропенія, артралгія, набряк, інфекції дихальних шляхів, зниження апетиту, біль у спині, назофарингіт, астения, плевральний випіт, задишка, свербіж, запаморочення, лейкопенія, підвищення рівню креатиніну у в крові, грип, біль у грудях. Діти. Безпеку та ефективність застосування препарату БОЗУЛІФ у пацієнтів віком менше 18 років не встановлено. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Враховуючи результати дослідження на тваринах та механізм дії препарат БОЗУЛІФ під час застосування у вагітних жінок може спричинити ушкодження плоду. Інформація щодо наявності бозутинібу або його метаболітів у грудному молоці людини, впливу на немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, чи на вироблення молока, відсутня. Проте відомо, що бозутиніб наявний у молоці лактуючих самиць шурів. Враховуючи можливість розвитку серйозних побічних реакцій у немовлят, грудне вигодовування не рекомендоване під час лікування препаратом Бозуліф, а також протягом щонайменше 1 місяця після отримання останньої дози. **Особливості застосування:** Під час застосування препарату БОЗУЛІФ у хворих спостерігається діарея, нудота, блювання та біль у животі. Спостереження стану і лікування пацієнтів слід проводити відповідно до стандарту терапії, включаючи призначення протидіарейних препаратів, відновлення об'єму втраченої рідини. Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів розвивається тромбоцитопенія, анемія та нейтропенія. Розгорнутий аналіз крові рекомендується виконувати щотижня протягом першого місяця терапії, а згодом – один раз на місяць або відповідно до клінічних показань. Для лікування мієлосупресії відповідно до ситуації рекомендується зменшити дозу, тимчасово або повністю припинити застосування препарату. Бозутиніб може спричиняти підвищення рівня трансаміназ АЛТ та АСТ у плазмі крові. Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів відбувається затримка рідини. Це може проявлятися у вигляді перикардального випоту, плеврального випоту, набряку легень та/або периферичних набряків. Під час лікування препаратом БОЗУЛІФ у пацієнтів спостерігалося зменшення розрахованої швидкості клубочкової фільтрації. За результатами дослідження на тваринах та враховуючи механізм дії застосування препарату Бозуліф у вагітних жінок може завдати шкоди плоду. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Одночасне застосування препарату Бозуліф з сильними інгібіторами СYP3A підвищувало значення Сmax і АUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату окремо, що може підвищувати ризик розвитку токсичності. Слід уникати одночасного застосування сильних або помірних інгібіторів СYP3A з препаратом Бозуліф. Одночасне застосування препарату Бозуліф з сильними індукторами СYP3A знижувало значення Сmax і АUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату Бозуліф окремо, що може знижувати ефективність препарату Бозуліф. Слід уникати одночасного застосування сильних індукторів СYP3A з препаратом Бозуліф. Одночасне застосування препарату Бозуліф з інгібіторами протонної помпи знижувало значення Сmax і АUC бозутинібу у порівнянні із застосуванням препарату Бозуліф окремо, що може знижувати ефективність препарату Бозуліф. У якості альтернативи застосування інгібіторів протонної помпи, слід застосовувати антациди короткої дії або блокатори H2-гістамінових рецепторів та розділити прийом у часі (більше 2 годин) з прийомом препарату Бозуліф. **Фармакологічні властивості:** Бозутиніб є інгібітором тирозинкінази. Препарат пригнічує кіназу кластерного регіону точкового розриву Абельсона (BCR-ABL), що зумовлює розвиток ХМЛ; також бозутиніб є інгібітором кінази родини Src, яка включає кінази Src, Lyn та Hck. Бозутиніб пригнічує 16 з 18 стійких до іматинібу форм кінази Vcr-Abl, що експресуються в мієлоїдних клітинних ліній мишей. Бозутиніб не пригнічує мутантні клітини T3151 та V299L. **Категорія відпуску:** За рецептом. Реєстраційні свідоцтва № UA/16652/01/01, UA/16652/01/02, Наказ МОЗ №615 від 04.04.2018. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво "Пфайзер Експорт Бі.Ві." в Україні: 03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Література:  
1. Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH, Kim D-W et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. Am J Hematol. 2014 Jul;89(7):732-42.  
2. Keller G, Schafhausen P, Brummendorf TH. Bosutinib: a dual SRC/ABL kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia. Expert Rev Hematol. 2009 Oct;2(5):489-97.  
3. Brummendorf TH, Cortes JE, Khoury HJ et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. Br J Haematol. 2016 Jan;172(1):97-110.  
4. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. Blood. 2014 Feb 27;123(9):1309-18.

# Ефективність і безпечність бозутинібу при хронічному мієлоїдному лейкозі у хронічній фазі у разі резистентності до іматинібу або його непереносимості

## Дані спостереження протягом 24 місяців

**Хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) – це мієлопроліферативне захворювання, яке характеризується наявністю у проліферативних клітинах філадельфійської хромосоми (Ph). Ця мутація, що виникає внаслідок реципрокної транслокації між ділянками 9 та 22 хромосом, призводить до синтезу химерного онкобілка Bcr-Abl. Сьогодні як першу лінію терапії пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі найчастіше використовують інгібітор тирозинкінази (ІТК) Bcr-Abl іматиніб. На жаль, обмеженнями при застосуванні іматинібу є розвиток резистентності до нього та непереносимість препарату. ІТК другого покоління – дазатиніб та нілотиніб – виявилися ефективними у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі як перша лінія терапії, а у разі резистентності/непереносимості іматинібу – як друга лінія терапії. Однак у деяких пацієнтів може відзначитися резистентність або непереносимість ІТК другого покоління. Отже, у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та з резистентністю до ІТК або їх непереносимістю існує потреба в альтернативних варіантах лікування.**

Бозутиніб (SKI-606) – препарат для перорального застосування, активний інгібітор тирозинкінази Src та Abl з мінімальною активністю проти рецептора тромбоцитарного фактора росту та c-KIT. Припускають, що інгібування останніх може бути пов'язане з деякими несприятливими явищами на фоні терапії іматинібом і дазатинібом. За результатами доклінічних досліджень бозутиніб продемонстрував виражене інгібування Bcr-Abl у резистентних до іматинібу клітинних ліній ХМЛ та більшості резистентних до іматинібу мутацій Bcr-Abl кіназних доменів, за винятком T315I і V299L.

Було проведено відкрите багатоцентрове дослідження I/II фази, яке складалося з 2 частин. У ньому вивчали ефективність та безпечність бозутинібу у пацієнтів з Ph-позитивним лейкозом. У першій частині з'ясували можливість підвищення дози, що дало змогу визначити рекомендовану для пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі дозу бозутинібу 500 мг/добу. У другій частині оцінювали ефективність і безпечність тривалого щоденного перорального прийому бозутинібу в дозі 500 мг/добу. Загалом у другу частину дослідження були включені 288 пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та резистентністю до іматинібу (n=200) або його непереносимістю (n=88); вони отримували бозутиніб, в тому числі і пацієнти з першої частини дослідження. Середній вік учасників становив 53 роки (діапазон 18-91 років), вік 78% пацієнтів <65 років; 53% учасників дослідження були чоловічої статі. Медіана (діапазон) часу з моменту діагностики ХМЛ становила 4,0 року (0,1-15,1 року) у пацієнтів з резистентністю і 2,8 року (0,1-13,6 року) – з непереносимістю іматинібу. Середня тривалість лікування іматинібом становила 2,5 року (0,4-8,8 року) у разі резистентності

до іматинібу і 1,5 року (<0,01-8,3 року) – непереносимості цього препарату (табл.).

На момент отримання даних (28 березня 2011 р. з бази даних проміжного аналізу) 46% пацієнтів із резистентністю до іматинібу та 42% пацієнтів з непереносимістю препарату все ще отримували лікування. Найбільш поширеними причинами припинення лікування були небажані явища (22%), прогресування захворювання (14%), незадовільна відповідь або її відсутність (7%) та рішення пацієнта (6%). Середня тривалість лікування бозутинібом становила 22,1 міс (0,2-60,8 міс). Медіана спостереження становила 30,5 міс (0,6-66,0 міс) у групі пацієнтів з резистентністю до іматинібу і 35,1 міс (0,7-58,0 міс) у пацієнтів з непереносимістю іматинібу; час від першого візиту пацієнта до збору даних когорти (первинне дослідження когорти) ≥24 міс (96 тижнів).

У дослідженні I/II фази була встановлена активність і переносимість перорального застосування бозутинібу у дозі 500 мг/добу у раніше лікованих пацієнтів з Ph-позитивним лейкозом. Довготривалу гематологічну та цитогенетичну відповідь спостерігали у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі при використанні другої лінії терапії (після іматинібу) та третьої/четвертої лінії (після іматинібу та дазатинібу та/або нілотинібу). Відповідь на лікування також фіксували у фазі акселерації та бластного кризу. Найчастішими проявами токсичності бозутинібу були шлунково-кишкові розлади (наприклад, діарея, нудота, блювання та біль у животі), висипання, втомлюваність та іррадіація. Повідомлялося також про розвиток гематологічної токсичності 3/4 ступеня та порушення функції печінки.

Поточний аналіз даних 2-річного спостереження у дослідженні I/II фази щодо застосування бозутинібу у разі

резистентності до іматинібу і його непереносимості у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі підтверджує раніше отримані відомості про клінічну активність і переносимість бозутинібу та дає можливість оцінити більш віддалені кінцеві точки. Відповідно до початкового звіту для цієї дослідницької когорти, бозутиніб продемонстрував високі показники кумулятивної великої цитогенетичної відповіді (ВЦВ) у пацієнтів з резистентністю до іматинібу (58%, у тому числі 46% – повна цитогенетична відповідь, ПЦВ) та його непереносимістю (61%, у тому числі 54% – ПЦВ). Серед хворих без базової ПЦВ 57% пацієнтів досягли ВЦВ. У раніше лікованих пацієнтів також були високими показники повної гематологічної (85%) і великої молекулярної (35%) відповіді. Незважаючи на відмінності в дизайні дослідження та популяції пацієнтів, показники відповіді у поточному дослідженні аналогічні тим, які спостерігалися у дослідженнях з іншими ІТР другого покоління (дазатиніб, нілотиніб) після щонайменше 2-річного спостереження. У дослідженні III фази щодо оптимізації дози 63% пацієнтів, які отримували дазатиніб 100 мг/добу після неефективності терапії іматинібом (n=167), досягли/підтримували ВЦВ (включаючи 50% ПЦВ) і 92% пацієнтів досягли/підтримували повну гематологічну відповідь. У дослідженні II фази, у якому вивчали застосування нілотинібу в дозі 800 мг/добу після неефективності терапії іматинібом (n=321), ВЦВ досягнуто у 59% пацієнтів (у тому числі ПЦВ – 44%). Порівняно з описуванням дослідженням, відповідь на введення дазатинібу та нілотинібу була отримана швидше (середній час до досягнення ВЦВ <3 міс), однак це можна пояснити особливостями графіку візитів, оскільки пацієнти із ХМЛ у хронічній фазі у поточному дослідженні мали прийти першу цитогенетичну оцінку не раніше ніж через 3 міс.

Відповідь на бозутиніб була тривалою. За оцінкою Каплана – Мейєра при спостереженні протягом 2 років у 72% усіх пацієнтів зберігалась повна гематологічна відповідь, у 77% – ВЦВ та у 82% – велика молекулярна відповідь; ці показники були вищими у пацієнтів із непереносимістю іматинібу (82, 88 та 91% відповідно). Тривалість відповіді на лікування бозутинібом була подібна до такої на фоні терапії дазатинібом (100 мг/добу, ВЦВ – 87%) та нілотинібом (800 мг/добу, ВЦВ – 77%) під час 2-річного спостереження у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі після неефективності терапії іматинібом.

Результати цього дослідження також підтверджують те, що бозутиніб має контрольований профіль токсичності у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі. Найбільш поширеними були транзиторні помірні шлунково-кишкові небажані явища, які виникли на початку лікування, а також порушення функції печінки та гематологічна токсичність. Загальна частота серцевих небажаних явищ, пов'язаних із введенням бозутинібу, була низькою (5%);

цей висновок узгоджується з даними щодо пов'язаних з лікуванням серцевих небажаних явищ у дослідженні III фази із застосуванням бозутинібу (4%) та іматинібу (3%) у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі після ≥12 міс спостереження. Кількість повідомлень щодо специфічних небажаних явищ збільшилася незначно порівняно з попереднім звітом, що свідчить про добре визначений профіль токсичності. Крім того, небажані явища, як правило, були керованими при одночасному застосуванні з іншими препаратами та/або модифікації дози бозутинібу, не потребували корекції лікування і рідко призводили до його припинення. Модифікації доз внаслідок небажаних явищ потребували 65% пацієнтів з резистентністю до іматинібу та 83% пацієнтів з його непереносимістю, тимчасове переривання лікування необхідне було 44 та 57% пацієнтів відповідно. Профіль безпеки бозутинібу дещо відрізняється від такого іматинібу, дазатинібу та нілотинібу у пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі, хоча спільним для всіх ІТК є часте виникнення гематологічної токсичності, а також потреба в модифікації дози з метою зменшення проявів токсичності.

На фоні терапії бозутинібом 2-річна виживаність без прогресування (ВБП) та загальна виживаність (ЗВ) становили 81 і 91% відповідно. З огляду на всі обмеження порівняльного аналізу, ці дані є подібними до таких при 2-річному спостереженні щодо терапії дазатинібом у дозі 100 мг/добу (ВБП 80%; ЗВ 91%) та нілотинібом у дозі 800 мг/добу (ВБП 64%; ЗВ 87%). Оскільки 55% пацієнтів у поточному дослідженні припинили прийом бозутинібу з моменту мінімального 2-річного спостереження, продовження терапії після дослідження може впливати на ЗВ (оцінювалась під час лікування та протягом 2-річного спостереження). Подібний вплив також був врахований при аналізі ЗВ у пацієнтів, які отримували дазатиніб (припинили застосування 41%) і нілотиніб (припинили застосування 61%) при мінімальному 2-річному спостереженні. Більш тривалі спостереження будуть необхідні для додаткової оцінки впливу бозутинібу на довготривалу виживаність. При прийомі бозутинібу пацієнтами молодого та старшого віку загалом спостерігалось сприятливе співвідношення користі та ризику.

Таким чином, бозутиніб продемонстрував довготривалу клінічну активність і керовану токсичність як друга лінія терапії у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі з резистентністю до іматинібу або його непереносимістю. Результати в цілому порівнянні з такими при застосуванні дазатинібу та нілотинібу як другої лінії терапії. Продовжується вивчення ефективності бозутинібу у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі при резистентності до іматинібу у комбінації з дазатинібом і/або нілотинібом чи їх непереносимості, а також у попередньо лікованих хворих на ХМЛ у фазі акселерації та бластного кризу.

Стаття друкується у скороченні.

Gambacorti-Passerini C., Brummendorf T.H. et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. Am J Hematol. 2014 Jul; 89 (7): 732-42.

Переклала з англ. Катерина Марушко

Надруковано за підтримки «Пфайзер Експорт Бі.Ві.», що діє через своє Представництво в Україні.

PP-ONC-UKR-0002



Таблиця. Найкраща загальна відповідь на лікування бозутинібом			
Відповідь	Резистентність до іматинібу (n=200)	Непереносимість іматинібу (n=88)	Разом (n=288)
Медіана (діапазон) тривалості лікування, міс	22,1 (0,2-60,8)	20,7 (0,3-52,3)	22,1 (0,2-60,8)
<b>Цитогенетична відповідь, n (%) [95% довірчий інтервал – ДІ]</b>			
Пацієнти, у яких проводилась оцінка (n)	186	80	266
Велика цитогенетична відповідь	108 (58) [51-65]	49 (61) [50-72]	157 (59) [53-65]
Повна цитогенетична відповідь	85 (46) [38-53]	43 (54) [42-65]	128 (48) [42-54]
Пацієнти, які не мали повної цитогенетичної відповіді на початку дослідження	181	69	250
Велика цитогенетична відповідь	103 (57) [49-64]	39 (57) [44-68]	142 (57) [50-63]
Повна цитогенетична відповідь	80 (44) [37-52]	34 (49) [37-62]	114 (46) [39-52]
<b>Молекулярна відповідь, n (%) [95% ДІ]</b>			
Пацієнти, у яких проводилась оцінка (n)	132	68	200
Велика молекулярна відповідь	45 (34) [26-43]	24 (35) [24-48]	69 (35) [28-42]
Повна молекулярна відповідь	33 (25) [18-33]	22 (32) [22-45]	55 (28) [21-34]
<b>Гематологічна відповідь, n (%) [95% ДІ]</b>			
Пацієнти, у яких проводилась оцінка (n)	199	88	287
Повна гематологічна відповідь	170 (85) [80-90]	74 (84) [75-91]	244 (85) [80-89]
Пацієнти без повної гематологічної відповіді на початку дослідження	100	41	141
Повна гематологічна відповідь	76 (76) [66-84]	33 (81) [65-91]	109 (77) [70-84]