

І.С. Дягіль, д. мед. н., завідувачка відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ

Інгібітори тирозинкінази у другій лінії терапії хронічного мієлолейкозу

За останні 20 років прогноз при хронічному мієлолейкозі (ХМЛ) значно покращився: із захворювання із загальною виживаністю лише 5 років ХМЛ перетворився на хворобу, при якій пацієнти можуть мати нормальну якість та тривалість життя. Така визначна зміна відбулася завдяки впровадженню в клінічну практику інгібіторів тирозинкінази (ІТК). Донедавна в Україні були доступні лише два препарати цієї групи – іматиніб і нілотиніб, тому лікування було обмежене тільки цими препаратами. У разі розвитку резистентності до іматинібу та нілотинібу виникала проблема подальшого лікування таких пацієнтів. Сьогодні в Україні крім нілотинібу зареєстровані ще два препарати групи ІТК – бозутиніб і дазатиніб. Досягнення в лікуванні ХМЛ інгібіторами тирозинкінази дали можливість розглядати припинення такої терапії після отримання глибокої та тривалої молекулярної відповіді приблизно у 20% пацієнтів, а решта хворих потребують пожиттєвого лікування. Це зумовлює необхідність врахування при 2-й та 3-й лініях терапії профілю безпеки та можливості розвитку ускладнень, від яких залежить якість життя пацієнтів.

Лікування пацієнтів із ХМЛ з використанням сучасних підходів дає можливість подовжити виживаність, запобігти прогресуванню захворювання, досягти повної цитогенетичної, ранньої молекулярної та великої молекулярної відповіді з мінімальною залишковою хворобою, зменшення побічних ефектів лікування ІТК, уникнути їх розвитку зі збереженням якості життя. При отриманні тривалої та глибокої молекулярної відповіді на лікування ІТК розглядають питання щодо припинення терапії на тлі ретельного моніторингу з використанням молекулярних методів. Дані щодо тривалої ефективності терапії ІТК другого покоління у лікуванні ХМЛ у хронічній фазі (ХМЛ-ХФ) наведені у таблиці 1.

Вважається, що ІТК у 2-й лінії терапії пацієнтів із ХМЛ-ХФ мають подібну ефективність. Досі прямих порівняльних досліджень ефективності цих препаратів не проводилося, а метааналіз виконати складно через відсутність груп порівняння і значні відмінності характеристик пацієнтів. Проте у такій ситуації можна застосувати метод узгодженого скоригованого непрямого порівняння. У квітні 2019 р. були опубліковані результати дослідження, в якому за допомогою цього методу оцінили відносну ефективність бозутинібу, дазатинібу й нілотинібу (J.E. Cortes et al., 2019). Порівняно з дазатинібом бозутиніб підвищував виживаність без прогресування та загальну виживаність на 37 (p<0,05) і 18% (p=0,37) відповідно. Порівняно з нілотинібом виживаність без прогресування і загальна виживаність для бозутинібу були вищими на 46 (p<0,05) і 28% (p=0,16) відповідно. Застосування бозутинібу також асоціювалося з тенденцією до покращення отримання великої цитогенетичної відповіді (МСуР).

Вибір ІТК для 2-ї лінії терапії

Згідно з настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN, версія 3-2020), під час вибору 2-ї лінії лікування слід враховувати ранню відповідь кіназного домену BCR-ABL1 (табл. 2).

Пацієнтам з неадекватною відповіддю на прийом іматинібу у дозі 400 мг/добу (або його непереносимістю) рекомендовано лікування іншими ІТК. Дазатиніб, нілотиніб і бозутиніб можуть бути ефективними при резистентності до іматинібу з різними мутаціями BCR-ABL1, крім

T315I (ця мутація є чутливою до понатинібу або омацетаксину).

Підвищення дози іматинібу до 800 мг/добу у частини пацієнтів може привести до отримання цитогенетичної відповіді, однак досягнення молекулярної відповіді зазвичай уповільнене, часто вона нетривала.

У разі прогресування захворювання у пацієнтів, які у 1-й лінії отримували дазатиніб, або нілотиніб, або бозутиніб, можна розглянути призначення іншого ІТК, який вони ще не отримували. Проте немає доказів, що це покращує віддалені клінічні результати. При відсутності іншого ІТК розглядається можливість проведення аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (АТГК).

Безпека ІТК другого покоління

Усі ІТК другого покоління (ІТК-2), схвалені для лікування ХМЛ, крім ABL пригнічують інші кінази, що призводить до виникнення побічних ефектів. Найчастішими побічними ефектами ІТК-2 є розвиток гематологічних та негематологічних проявів. З гематологічних побічних явищ найчастіше розвивається цитопенія різного ступеня зі зменшення кількості лейкоцитів, тромбоцитів і зниженням рівня гемоглобіну. Серед негематологічних явищ переважають нудота, діарея, втома, висип різної інтенсивності та гепатотоксичність. Загалом побічні явища можна контролювати шляхом зменшення дози або тимчасового припинення терапії. У деяких випадках токсичність низького (1-2) ступеня може зберігатися протягом тривалого часу та негативно впливати на якість життя пацієнтів. Інші побічні ефекти є специфічними для окремих ІТК-2, їх вираженість може посилюватися на тлі певних коморбідних станів.

Так, приблизно у 30% пацієнтів, які отримують дазатиніб, розвивається плевральний випіт (V. Garcia-Gutierrez, J.C. Hernandez-Boluda, 2019). Важливо знати, що це ускладнення може виникати будь-коли під час терапії. Плевральний випіт і пов'язану з ним задишку можна контролювати шляхом перерви в лікуванні, введення діуретиків та/або низьких доз кортикостероїдів (J.E. Cortes et al., 2017). Проте у багатьох пацієнтів (близько 70%) ці симптоми з'являються повторно після відновлення прийому дазатинібу (Т.Р. Hughes et al., 2019). Головними факторами ризику є вік і доза препарату (Т.Р. Hughes et al., 2019). Легенева



І.С. Дягіль

Таблиця 2. Друга лінія терапії ХМЛ-ХФ залежно від ранньої відповіді BCR-ABL1 (NCCN, версія 3-2020)				
Рівень відповіді за Міжнародною шкалою				
BCR-ABL1	3 міс	6 міс	12 міс	>15 міс
>10%*	Жовтий	Червоний		
>1-10%	Зелений		Жовтий	Червоний
≤1%	Зелений			
Рекомендації				
Колір	Ситуація	Клінічні рекомендації	Друга лінія терапії	
Червоний	ІТК-резистентний варіант ХМЛ	Оцінка комплаєнтності і лікарських взаємодій Мутаційний аналіз	Перехід на альтернативний ІТК (табл. 3) та оцінка можливості проведення АТГК	
Жовтий	Можливий розвиток резистентності до ІТК	Оцінка комплаєнтності і лікарських взаємодій Мутаційний аналіз Цитогенетичний аналіз кісткового мозку для оцінки МСуР через 3 міс або ССуР через 12 міс	Перехід на альтернативний ІТК або продовження лікування тим самим ІТК (крім іматинібу), або підвищення дози іматинібу (до максимальної 800 мг) та оцінка можливості проведення АТГК	
Зелений	ІТК-чутливий варіант ХМЛ	Моніторинг відповіді і побічних ефектів	Продовження лікування тим самим ІТК	

Таблиця 3. Варіанти лікування залежно від мутаційного профілю BCR-ABL1 (NCCN, версія 3-2020)	
Лікування	Протипоказані мутації
Бозутиніб	T315I, V299L, G250E або F317L
Дазатиніб	T315I/A, F317L/V/I/C або V299L
Нілотиніб	T315I, Y253H, E255K/V, або F359V/C/I або G250E
Понатиніб*, омацетаксин*, АТГК, або включення у клінічне дослідження	Немає
* Не зареєстровані в Україні.	

артеріальна гіпертензія є нечастим (<1%), але тяжким та іноді незворотним або навіть летальним ускладненням терапії дазатинібом (D. Montani et al., 2012; J. Weatherald et al., 2017).

Застосування нілотинібу асоціюється з підвищеною частотою кардіоваскулярних подій (подовження інтервалу QT та ін.). У проспективному рандомізованому дослідженні ENESTnd частота кардіоваскулярних подій після 6 років прийому препарату в дозі 300 мг 2 р/добу становила 10% (ішемічна хвороба серця – 5%, ішемічна цереброваскулярна хвороба – 1,4%, хвороба периферичних артерій – 4,3%) порівняно з 2,5% у пацієнтів, які застосовували іматиніб. Вірогідність цих ускладнень підвищується при застосуванні вищих доз нілотинібу (400 мг 2 р/добу) і за наявності в пацієнта відомих факторів кардіоваскулярного ризику. Крім того, під час лікування нілотинібом можуть підвищуватися рівні глюкози та холестерину. З огляду на вищенаведене, сьогодні експерти рекомендують за можливості уникати застосування нілотинібу у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком та/або цукровим діабетом.

Бозутиніб має відносно сприятливий профіль безпеки. Найчастішим побічним ефектом у клінічних дослідженнях (80% будь-якого ступеня, <10% 3-4 ступеня) була діарея. Це ускладнення зазвичай легко контролюється зменшенням дози або тимчасовим припиненням лікування; наприклад, у дослідженні BEFORE завдяки застосуванню цього підходу терапію довелося відмінити у <1% пацієнтів. Діарею також можна контролювати за допомогою

лопераміду, а прийом препарату на ніч зменшує нудоту. Кардіальна і судинна токсичність при лікуванні бозутинібом спостерігається рідко (частота подібна до іматинібу). Тривала терапія бозутинібом може призводити до зниження швидкості клубочкової фільтрації; у клінічних дослідженнях при застосуванні препарату в 2-й або наступних лініях терапії цей побічний ефект спостерігався у 13% пацієнтів. На відміну від нілотинібу бозутиніб приймають 1 раз на добу, його можна рекомендувати не лише молодим пацієнтам, а й хворим старшого віку з коморбідністю.

Своєчасне призначення терапії, належне ведення побічних ефектів, зумовлених ІТК, сприяє досягненню головної мети лікування – антилейкозного ефекту та зниженню смертності, пов'язаної із захворюванням. При цьому слід враховувати супутні захворювання, лікарські взаємодії, комплаєнтність пацієнтів, пізні та можливі нові побічні ефекти, які не спостерігалися в клінічних дослідженнях. Більшість пацієнтів з ХМЛ потребують тривалого лікування, тому необхідно досягати балансу між його токсичністю, ефективністю та якістю життя, або застосовувати з обережністю.

Таким чином, 2-га лінія терапії ІТК має призначатися своєчасно згідно з рекомендаціями NCCN версії 3-2020 з урахуванням усіх клініко-гематологічних та молекулярних характеристик відповіді на попередню терапію ІТК.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття опублікована за підтримки компанії Pfizer.

PP-BOS-UKR-0019



БОЗУЛІФ:

поєднання ефективності та безпеки при лікуванні ХМЛ^{1,2,3}



Доведена ефективність зі швидкою та тривалою відповіддю у 2^й лінії терапії ХМЛ¹:

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

Сприятливий профіль безпеки²

- Найбільш часте побічне явище - діарея⁴
- Найбільш часте побічне явище ступеню 3/4 - тромбоцитопенія⁴
- 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 діагнованим 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 проковтувати цілою, не розламуючи. Лікування препаратом Бозуліф продовжують до моменту прогресування хвороби або появи ознак непереносимості терапії. Якщо після пропуску дози минуло більше 12 годин, що дозу приймати не потрібно; пацієнт має прийняти звичайну призначену дозу вже наступного дня. Вперше діагнований 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 досягалась або не підтримувалась 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 протираксової 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 діагнованим 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 щурів. 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 протибіотиків і 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 спостерігалось зменшення розрхованої 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 або помірними інгібіторами СYP3A підвищувало значення Cmax і AUC 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 Cmax і AUC 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 Cmax і AUC 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 Bcr-Abl, що експресуються в мієлоїдних клітинних лініях 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, Schaflhausen 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 leukaemia 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.