ELN European

Лікування хронічного мієлолейкозу (за рекомендаціями European LeukemiaNet)

Критерії відповіді на будь-який ІТК ПЕРШОЇ ЛІНІЇ, а також ІТК ДРУГОЇ ЛІНІЇ в разі непереносимості (для пацієнтів у будь-якій фазі – хронічній, фазі акселерації або під час бластного кризу)

Час	Оптимальна відповідь	Застереження	Невдача
Початково		Високий ризик КХА/Ph+	
3 міс	BCR-ABL^{IS} ≤10%* Ph+ ≤35% (ЧЦВ)	BCR-ABL^{IS} >10%* Ph+ 36-95%	Немає ПГВ* Ph+ >95%
6 міс	BCR-ABL^{IS} <1%* Ph+ 0 (ПЦВ)	BCR-ABL^{IS}1-10% Ph+ 1-35%	BCR-ABL^{IS} >10%* Ph+ >35%
12 міс	BCR-ABL^{IS} ≤0,1% (BMB)	BCR-ABL^{IS} >0,1-1%	BCR-ABL^{IS} >1%* Ph+ >0%
У подальшому незалежно від часу	BMB чи більш глибока відповідь	КХА/Ph- (-7 або 7q$^-$)	Втрата ПГВ. Втрата ПЦВ. Підтверджена втрата. BMB**. Мутації. КХА/Ph+

** І/або.*
*** При двох послідовних визначеннях, в одному з яких BCR-ABL^{IS} ≥1%. IS – міжнародна шкала. ІТК – інгібітор тирозинкінази.*

ЧЦВ – часткова цитогенетична відповідь; ПЦВ – повна цитогенетична відповідь; BMB – велика молекулярна відповідь; ПГВ – повна гемологічна відповідь; КХА клональні хромосомні аномалії.

Рекомендації з лікування

Лінія	Подія		ІТК у стандартних дозах[1]					Трансплантація				
Хронічна фаза												
			Іматиніб 400 мг 1 раз на день	Нилотиніб 300 мг 2 рази на день	Дазатиніб 100 мг 1 раз на день	**Бозутиніб 500 мг 1 раз на день**	ІТК ефективний при мутації T315I*	Пошук: HLA-типування + сиблінгів	Пошук: Нерідного донора	Ало-ТГСК: Можлива	Ало-ТГСК: Показана	Хіміотерапія
1-ша	Початково		X	X	X			X[2]				
2-га	Непереносимість ІТК першої лінії		Будь-який інший ІТК, схвалений для першої лінії									
	Невдача першої лінії	іматиніб		X[8]	X	**X**	X	X				
		нилотиніб			X	**X**	X	X	X	X		
		дазатиніб		X[8]		**X**	X	X	X	X		
3-тя	Непереносимість або невдача двох ІТК		Будь-який ІТК, що залишився								X	
Будь-яка	Мутація *T315I*						X	X	X	X		
Фаза акселерації або бластного кризу												
Уперше діагностовані, попередньо не ліковані ІТК пацієнти		Почати з	X[3]		X[4]			X	X			
		Немає оптимальної відповіді, БК									X[7]	X[5]
Терапія ІТК в анамнезі			Будь-який інший ІТК				X[6]				X[7]	X[5]

[1]При виборі ІТК керуються переносимістю та безпечністю, а також характеристиками пацієнта (вік, супутні захворювання); [2]тільки при початковій наявності застережних ознак (високий ризик, клональні хромосомні аномалії в клітинах Ph+); [3]400 мг 2 рази на добу; [4]70 мг 2 рази на добу або 140 мг 1 раз на добу; [5]можуть потребувати перед ало-ТГСК, щоб контролювати захворювання і зробити трансплантацію можливою; [6]за наявності мутації T315I; [7]лише якщо ало-ТГСК може бути виконана, відсутній неконтрольований резистентний БК; [8]у разі невдачі 400 мг 2 рази на добу.
**На сьогодні в Україні не зареєстровані.*

Ало-ТГСК – алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.

Визначення	
КХА	Клональні хромосомні аномалії
КХА/Ph+	КХА в клітинах Ph+; поява свідчить про невдачу терапії
ПГВ	Повна гематологічна відповідь: кількість тромбоцитів <450×10^9/л; кількість лейкоцитів <10×10^9/л; лейкоцитарна формула без незрілих форм гранулоцитів, базофіли <5%; селезінка не пальпується
Високий ризик	Оцінюється за індексом Sokal (>1,2), Euro-Score (>1,480) або EUTOS-Score (>87)
КХА в клітинах Ph+	Трисомія 8, друга Ph+ [+der(22)t(9;22)(q34; q11)], ізохромосома 17 [i(17)(q10)], трисомія 19 та ider(22)(q10)t(9;22)(q34; q11)
Мутації	Точкові мутації в домені кінази BCR-ABL (не плутати з поліморфізмом ABL1). У разі прогресування, невдачі лікування та за наявності застережних ознак рекомендовано аналіз на мутації за допомогою звичайного секвенування за Сенгером

Рекомендації з цитогенетичного та молекулярного моніторингу

Під час встановлення діагнозу	G-banding, FISH у випадках Ph- (варіантні, приховані транслокації), якісна ПЛР (визначення типу транскрипту)
Під час лікування	RQ-PCR кожні 3 міс до досягнення BMB, потім кожні 3-6 міс або G-banding через 3, 6 та 12 міс до досягнення ПЦВ, потім кожні 12 міс. Щойно досягнуто ПЦВ, виконують FISH із клітинами крові
Невдача лікування, прогресування	RQ-PCR, аналіз мутацій, G-banding. У фазу бластного кризу – імунофенотипування
Застереження	Молекулярні та цитогенетичні дослідження виконують частіше. G-banding у разі мієлодисплазії або КХА/Ph-

FISH – флуоресцентна гібридизація in situ; RQ-PCR – кількісна полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі; BMB – велика молекулярна відповідь; G-banding – диференційне фарбування хромосом у клітинах кісткового мозку (аналіз мінімум 20 метафаз); КХА – клональні хромосомні аномалії; ПЦВ – повна цитогенетична відповідь; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.

Визначення відповіді на терапію ДРУГОЇ ЛІНІЇ в разі невдачі лікування іматинібом (часові критерії; НЕ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ для відповіді на третю лінію терапії)

Час	Оптимальна відповідь	Застереження	Невдача
Початково		Немає ПГВ. Втрата ПГВ на фоні прийому іматинібу. Немає ЦВ на ІТК першої лінії. Високий ризик	
3 міс	BCR-ABL^{IS} ≤10%* Ph+ ≤65%	BCR-ABL^{IS} >10%* Ph+ 65-95%	Немає ПГВ або Ph+ >95% чи нові мутації
6 міс	BCR-ABL^{IS} ≤10%* Ph+ <35% (ЧЦВ)	BCR-ABL^{IS} ≤10%* Ph+ 35-65%*	BCR-ABL^{IS} >10%* Ph+ >65%* нові мутації
12 міс	BCR-ABL^{IS} <1%* Ph+ 0 (ПЦВ)	BCR-ABL^{IS} 1-10%* Ph+ 1-35%	BCR-ABL^{IS} >10%* Ph+ >35%* нові мутації
У подальшому незалежно від часу	BMB або краща відповідь	КХА/Ph- (-7 або 7q$^-$) або BCR-ABL^{IS} >0,1%	Втрата ПГВ. Втрата ПЦВ або ЧЦВ. Нові мутації. Втрата BMB**. КХА/Ph+

** І/або.*
*** При двох послідовних визначеннях, в одному з яких BCR-ABL^{IS} ≥1%. IS – міжнародна шкала. ІТК – інгібітор тирозинкінази.*

Визначення відповіді	
Оптимальна відповідь	Найкращі довгострокові результати. Зміна терапії не показана
Невдача	Необхідно призначити інше лікування, щоб знизити ризик прогресування та смерті
Застереження	Потрібно частіше оцінювати характеристики захворювання й відповідь на лікування, щоб у разі невдачі своєчасно змінити терапію

За матеріалами: 1. Baccarani M, Deininger M, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 122:872-884, 2013. 2. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia. An update of concepts and management Recommendations of the European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 27:6041-51, 2009. 3. Baccarani M, Sagio G, Goldman J, et al: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 108:1809-1820, 2006.

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

PP-BOS-UKR-0007

БОЗУЛІФ:
поєднання ефективності та безпеки при лікуванні ХМЛ[1,2,3]

Доведена ефективність зі швидкою та тривалою відповіддю у 2й лінії терапії ХМЛ[1]:

- 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 безпеки[2]

- Найбільш часте побічне явище - діарея[4]
- Найбільш часте побічне явище ступеню 3/4 - тромбоцитопенія[4]
- 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 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, 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 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 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, астенія, артралгія, зниження апетиту. Побічні реакції, що були зафіксовані у пацієнтів з ХМЛ при непереносимості або неефективності попередньої терапії у непорівняльному 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, астенія, 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 протиблювотних 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 перикардіального 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 або помірними інгібіторами CYP3A 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 CYP3A з препаратом Бозуліф. Одночасне застосування препарату Бозуліф з сильними індукторами CYP3A 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 CYP3A 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 кіназ родини Src, яка включає кінази Src, Lyn та Hck. Бозутиніб пригнічує 16 з 18 стійких до іматінібу форм кінази Bcr-Abl, що експресуються в мієлоїдних клітинних лініях мишей. Бозутиніб не пригнічує мутантні клітини T315I 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 розповсюджування на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарата необхідно ознайомитись з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтесь в Представництво " Пфайзер Экспорт 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. Brümmendorf 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.

Бозуліф
бозутиніб таблетки

Pfizer