Оновлені рекомендації щодо лікування хронічного мієлоїдного лейкозу

За останні 7 років можливості лікування хворих на хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) значно змінилися. На сьогодні тривалість життя пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ХМЛ у хронічній фазі з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) та BCR-ABL1+ статусом майже така ж, як у загальній популяції (принаймні в економічно розвинутих країнах), що відображає успіх впровадження попередніх рекомендацій. Якщо раніше на вибір препарату впливали його ефективність, переносимість, рання та пізня токсичність і фінансові витрати, то віднедавна спостерігається тенденція до зміни фокусу уваги на користь якості життя та уникнення віддаленої токсичності, а також збільшення шансів пацієнта на припинення терапії після досягнення так званої ремісії без терапії (treatment-free remission, TFR). Провідні міжнародні організації та експертні групи систематично осучаснюють рекомендації щодо ведення таких хворих на основі оновлених даних. Нижче представлені оновлені рекомендації групи експертів European LeukemiaNet (ELN) та Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN).

Рекомендації ELN (2020)

До групи ELN входять 34 експерти з Європи, Америки й Азіатсько-Тихоокеанського регіону. Загалом було розглянуто питання за 5 ключовими напрямами. Рекомендації щодо лікування включають лише інгібітори тирозинкінази (ІТК), для яких затверджене щонайменше одне показання для ХМЛ Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (Food and Drug Administration, FDA) або Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicine Agency, EMA). Препарати зазначені в порядку затвердження FDA.

Молекулярна відповідь

Молекулярну відповідь слід оцінювати відповідно до Міжнародної шкали (МШ) як відношення транскриптів BCR/ABL1 до ABL1 або до інших міжнародно прийнятих контрольних транскриптів (наприклад, бета-глюкуронідази, GUSB для тестування при початково високому рівні BCR-ABL1, після рецидиву або при запущеному захворюванні).

Рекомендована кількість копій гена *ABL* та GUSB для оцінювання молекулярної відповіді (N.C. Cross et al., 2012; 2015)

	ВМВ	МВ[4]	МВ[4,5]	МВ[5]
Мінімальна сума еталонних транскриптів генів	10 000 ABL1[a] 24 000 GUSB[a]	10 000 ABL1 24 000 GUSB	32 000 ABL1 77 000 GUSB	100 000 ABL1 240 000 GUSB
Рівень BCR-ABL1 (МШ)	≤0,1%	≤0,01%	≤0,0032%	≤0,001%

[a] Мінімальна чутливість для точної кількісної оцінки. ВМВ – велика молекулярна відповідь. МШ – Міжнародна шкала. МВ – молекулярна відповідь.

Критерії відповіді на застосування ІТК за рівнем BCR-ABL1 (МШ)

Час	Оптимальна відповідь	Застереження	Невдача
Початковий	Н/З	Високий ризик КХА/Ph+, високий ризик за шкалою ELTS	Н/З
3 міс	≤10%	>10%	>10% при підтвердженні протягом 1-3 міс
6 міс	≤1%	>1-10%	>10%
12 міс	≤0,1%	>0,1-1,0%	>1%
Далі – незалежно від часу	≤0,1%	>0,1-1,0% ≤0,1% (ВМВ)	>1%, стійка мутація, високий ризик КХА/Ph+

КХА/Ph+ – клональні хромосомні аберації у клітинах Ph+. ІТК – інгібітор тирозинкінази. Н/З – не застосовується.
Для пацієнтів, метою яких є досягнення РБЛ (ремісії без лікування), оптимальною відповіддю (у будь-який час) є BCR-ABL1 ≤0,01% (МВ[4]).
Зміна лікування може бути розглянута, якщо ВМВ не досягає 36-48 міс.
Втрата ВМВ (BCR-ABL1 >0,1%) вказує на збій після РБЛ.

Тактика терапії залежно від відповіді

Оптимальна відповідь	Зміна терапії не показана
Застереження	Розглянути можливість продовження або призначення іншого лікування залежно від стану пацієнта, супутніх захворювань та переносимості терапії
Невдача	Необхідно призначити інше лікування

Терапевтичні опції у пацієнтів з ХМЛ

1-ша лінія терапії (затверджена FDA та EMA)	Іматиніб, дазатиніб, нілотиніб, бозутиніб і радотиніб*
2-га лінія терапії	Будь-який інший ІТК, затверджений для 1-ї лінії терапії[a]
Наступні лінії терапії	Відсутні визначення прийнятної відповіді на 3-тю, 4-ту, 5-ту лінії терапії[b], при виборі ІТК необхідно враховувати мутаційний профіль BCR-ABL1[c] При субоптимальній відповіді на 2 та більше ІТК слід розглянути можливість виконання АТСК

*АТСК – алогенна трансплантація стовбурових клітин. *Затверджений лише в Південній Кореї. [a]Перехід на 2-гу лінію терапії є обов'язковим при невдачі чи резистентності до 1-ї лінії терапії; при переході на 2-гу лінію терапії необхідно визначити мутаційний профіль BCR-ABL1. [b]Рівень транскрипту BCR-ABL1 >1% або цитогенетична відповідь нижча за завершену (Ph+ >0%) недостатні для досягнення оптимальної виживаності пацієнта. [c] Понатиніб (не затверджений в Україні) схвалений для застосування при виявлені мутації T315I та при резистентності до 2 і більше ІТК (J.E. Cortes et al., 2013). У вагітних терапія ІТК має бути індивідуалізованою.*

ІТК, рекомендовані залежно від мутаційного статусу BCR-ABL1

T315I	Понатиніб*
F317L/V/I/C, T315A	Нілотиніб, бозутиніб[a], понатиніб*
V299L	Нілотиніб або понатиніб*
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Дазатиніб, бозутиніб[a], понатиніб*

**Не зареєстрований в Україні. [a] Наявні обмежені дані щодо мутацій, пов'язаних із клінічною стійкістю до бозутинібу in vivo. Деякі дані in vitro свідчать про те, що мутація E255K і меншою мірою мутація E255V можуть асоціюватися з поганою чутливістю до бозутинібу.*

Визначення групи ризику: порівняння прогностичних шкал Sokal (J.E. Sokal et al., 1984) та ELTS (M. Pfirrmann et al., 2016)

Розрахунок балів		
Шкала	Розрахунок	Група ризику
Sokal	0,0116x(вік – 43,4) + 0,0345 (розмір селезінки – 7,51) +0,188x[(тромбоцити/700)^2 – 0,563] +0,0887x(% бластів – 2,10)	Низький ризик <0,8 Проміжний ризик 0,8-1,2 Високий ризик >1,2
ELTS	0,0025x(вік/10)^3 +0,0615x(розмір селезінки) +0,1052x(% бластів периферичної крові) +0,4104x(тромбоцити/1000)$^{-0,5}$	Низький ризик <1,5680 Проміжний ризик 1,5680-2,2185 Високий ризик >2,2185

Групи ризику та прогноз						
	Низький ризик		Проміжний ризик		Високий ризик	
n=5154	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS
%	38	55	38	28	23	13
10-річна ЗВ, %	89	88	81	79	75	68
6-річна СПЛ, %	3	2	4	5	8	12

СПЛ – смерть, пов'язана з лейкозом; ЗВ – загальна виживаність.
Вік вказаний у роках, розмір селезінки – у сантиметрах нижче від ребрового краю, виміряний при пальпації (максимальна відстань); бласти у відсотках у периферичній крові; кількість тромбоцитів у 10^9/л. Всі значення вимірюють до лікування. Автоматичний розрахунок балів за Sokal та ELTS за посиланням: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html.

Стратегія лікування при прогресуванні ХМЛ

Профілактика шляхом усунення BCR-ABL1	Забезпечення ефективного лікування ІТК
Рання стадія: виявлення високого ризику КХА	Ретельне спостереження, розглянути можливість посилення лікування (понатиніб*, раннє проведення АТСК)
Первинна фаза бластного кризу	Початкове лікування іматинібом, перехід на ІТК другого покоління відповідно до мутаційного профілю
Резистентність до ІТК другого покоління (1-ша, 2-га лінії терапії)	Понатиніб* або експериментальний препарат Оцінка можливості проведення АТСК, пошук донорів
Невдача застосування понатинібу*	Високий ризик прогресування хвороби, рекомендується рання АТСК
Фаза акселерації	Лікування як при високому ризику. При неоптимальній відповіді – АТСК
Прогресування до фази бластного кризу	Спроба переходу до хронічної фази II Ефективність терапії ІТК незадовільна Рекомендоване додаткове призначення хіміотерапії: при мієлоїдному бластному кризі призначити схему, як при ГМЛ (наприклад, дазатиніб або понатиніб + FLAG-IDA), при лімфоїдному бластному кризі – як при ГЛЛ (наприклад, іматиніб або дазатиніб + гіперфракційний CVAD) Вибір ІТК має ґрунтуватися на результатах попередньої терапії та мутаційному статусі BCR-ABL1 Після досягнення хронічної фази слід одразу перейти до проведення АТСК

**Не зареєстрований в Україні. ГМЛ – гострий мієлоїдний лейкоз. ГЛЛ – гострий лімфобластний лейкоз. КХА – додаткові хромосомні аберації.*

Продовження на стор. 22.

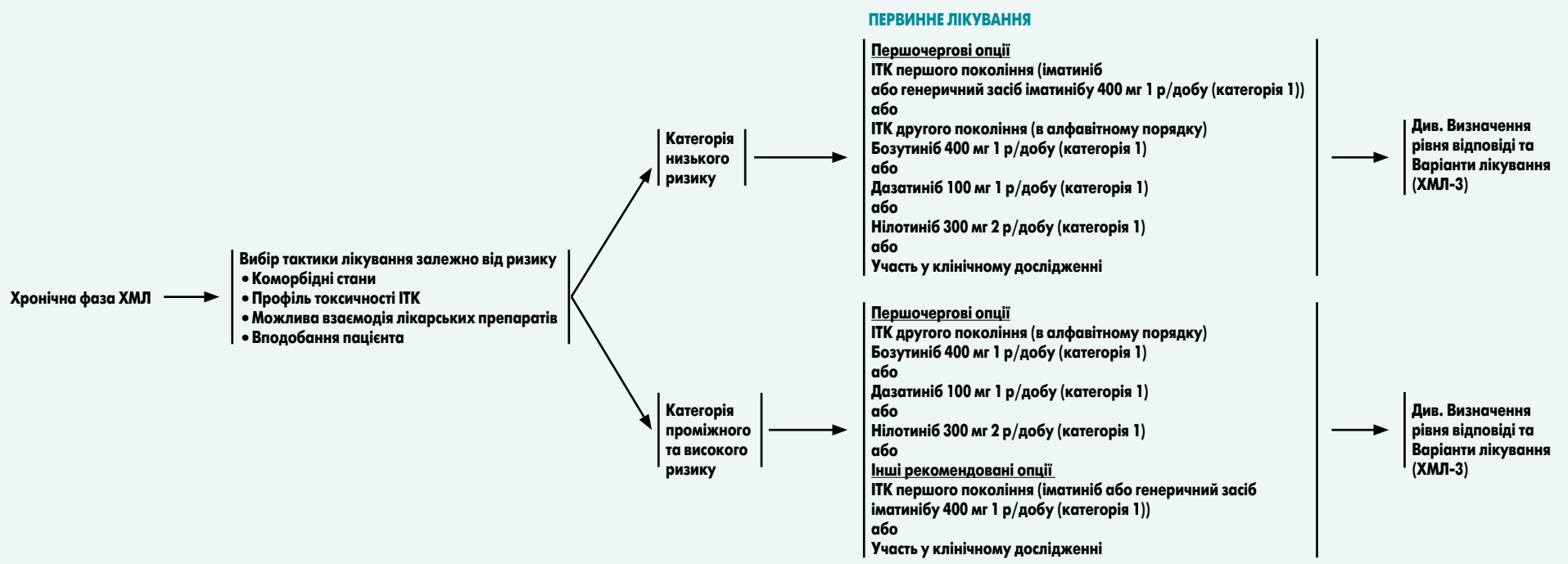
Оновлені рекомендації щодо лікування хронічного мієлоїдного лейкозу

Продовження. Початок на стор. 21.

Настанови NCCN (версія 2, 2021)

ХМЛ-2

Алгоритм ведення пацієнтів з ХМЛ, хронічна фаза



ХМЛ-3

Тактика лікування залежно від ранньої відповіді BCR-ABL1

Рівень ранньої відповіді на лікування за Міжнародною шкалою

BCR-ABL1	3 міс	6 міс	12 міс
>10%	Жовтий	Червоний	
>1-10%	Зелений		Жовтий
>0,1-1,0%	Зелений		Світло-зелений
≤0,1%	Зелений		

Колір	Ситуація	Клінічне обговорення	Рекомендації
Червоний	ІТК-резистентний ХМЛ	Оцінка комплаєнтності та медикаментозних взаємодій Мутаційний аналіз	Перехід на альтернативний ІТК (див. ХМЛ-5) та оцінювання можливості проведення АТСК
Жовтий	Можливий розвиток резистентності до ІТК	Оцінка комплаєнтності та медикаментозних взаємодій Мутаційний аналіз Цитогенетичний аналіз кісткового мозку для оцінки ВЦВ через 3 міс та ПЦВ через 12 міс	Перехід на альтернативний ІТК (див. ХМЛ-5) або продовження лікування тим самим ІТК (крім іматинібу), або підвищення дози іматинібу до максимальної (800 мг) та оцінювання можливості проведення АТСК
Світло-зелений	ІТК-чутливе захворювання	Якщо метою терапії є тривала виживаність – оптимальна відповідь >0,1-1,0% Якщо метою терапії є ремісія без потреби терапії – оптимальна відповідь ≤0,1%	При оптимальній відповіді – продовження лікування тим самим ІТК При при неоптимальній відповіді – прийняття рішення спільно з пацієнтом
Зелений	ІТК-чутливе захворювання	Моніторинг відповіді та побічних ефектів	Продовження лікування тим самим ІТК

ВЦВ – велика цитогенетична відповідь. ПЦВ – повна цитогенетична відповідь. ХМЛ – хронічний мієлобластний лейкоз.

ХМЛ-5

Варіанти лікування залежно від мутаційного профілю BCR-ABL1

Лікування	Протипоказане при мутаціях
Бозутиніб	T315I, V299L, G250E або F317L
Дазатиніб	T315I/A, F317L/V/I/C або V299L
Нілотиніб	T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I або G250E
Понатиніб*, омацетаксин*, АТСК або включення у клінічне дослідження	Немає

** Не зареєстровані в Україні.*

Адаптовано за: **1.** A. Hochhaus, M. Baccarani, R.T. Silver et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020; 34(4): 966-984.
2. M.W. Deininger, N.P. Shah, J.K. Altman et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2020; 18(10): 1385-1415.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

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.

Показання до застосування: вперше діагностований хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі; хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph+) в хронічній фазі, фазі акселерації або при бластному кризі у разі непереносимості або неефективності попередньої терапії. **Спосіб застосування та дози:** рекомендовану дозу приймають перорально один раз на день під час прийому їжі. 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 становить 400 мг бозутинібу один раз на день. Ph+ ХМЛ в хронічній фазі, фазі акселерації або бластному кризі у разі непереносимості або неефективності попередньої терапії: рекомендована доза становить 500 мг бозутинібу 1 раз/день. У разі розвитку клінічно значущої негематологічної токсичності помірного або тяжкого ступеня необхідно припинити прийом бозутинібу; після зникнення проявів токсичності можливе відновлення застосування препарату в дозі, зменшеній на 100 мг, 1 раз/день. У разі підвищення рівня печінкових трансаміназ більше ніж у 5 разів від референтного значення верхньої межі норми (ВМН) лікування бозутинібом слід тимчасово припинити; після зниження показника до 2,5×ВМН або менше терапію відновлюють у дозі 400 мг 1 раз/день. Якщо показник не зменшується протягом 4 тижнів, слід розглянути повну відміну застосування бозутинібу. У разі підвищення рівня трансаміназ до 3×ВМН або більше, що супроводжується збільшенням рівня білірубіну до 2×ВМН або більше та рівнем лужної фосфатази менше 2×ВМН, лікування бозутинібом слід припинити. У разі появи діареї 3–4 ступеня тяжкості згідно з загальними критеріями оцінки ступеня тяжкості небажаних явищ Національного інституту раку, застосування бозутинібу слід тимчасово припинити. Після зменшення ступеня тяжкості до 1 або нижче терапію бозутинібом можна відновити у дозі 400 мг на добу. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Порушення функції печінки. **Побічна дія:** інфекції дихальних шляхів, назофарингіт, пневмонія, грип, бронхіт, тромбоцитопенія, нейтропенія, анемія, лейкопенія, зниження апетиту, зневоднення, гіперкаліємія, гіпофосфатемія, головний біль, запаморочення, дисгевзія, шум у вухах, перикардіальний випіт, подовження інтервалу QTc на ЕКГ, гіпертензія, диспное, кашель, плевральний випіт, діарея, блювання, нудота, біль у черевній порожнині, гастрит, шлунково-кишкова кровотеча, підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, гепатотоксичність, порушення функції печінки, підвищення рівня білірубіну в крові, підвищення рівня гамма-глютамілтрансферази, висип, кропив'янка, акне, свербіж, артралгія, біль у спині, міальгія, гостре ураження нирок, порушення функції нирок, ниркова недостатність, лихоманка, астенія, набряк, втома, біль у грудях, підвищення рівня ліпази, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня амілази, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. **Особливості застосування:** у разі підвищення рівня трансаміназ можливі тимчасове припинення терапії бозутинібом (із урахуванням зниження дози після відновлення до 1 ступеня або вихідного рівня) і/або повна відміна застосування бозутинібу. пацієнти з недавніми чи наявними клінічно значущими розладами з боку шлунково-кишкового тракту повинні застосовувати цей лікарський засіб обережно й лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Під час лікування бозутинібом у пацієнтів можлива затримка рідини. Через можливий розвиток синдрому лізису пухлини перед початком лікування бозутинібом рекомендується корекція клінічно значущого зневоднення та лікування високих рівнів сечової кислоти. Лікування бозутинібом може призвести до клінічно значущого зниження функції нирок у пацієнтів із ХМЛ. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: слід уникати одночасного застосування бозутинібу з потужними інгібіторами або індукторами CYP3A, оскільки це може призвести до зміни концентрації бозутинібу в плазмі. Бозутиніб слід застосовувати обережно в разі супутнього застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП). Як альтернативу ІПП слід розглянути антациди короткої дії, проте у всіх випадках, коли це можливо, необхідно приймати бозутиніб і антациди в різний час. Слід з обережністю застосовувати бозутиніб пацієнтам, у яких наявне або може виникнути подовження інтервалу QT, зокрема у пацієнтів, які отримують протиаритмічні лікарські засоби, такі як аміодарон, дизопірамід, прокаїнамід, хінідин і соталол. **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. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюджування на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. Реєстраційні свідоцтва № UA/17245/01/01, UA/17245/01/02 від 22.02.2019 р. За додатковою інформацією звертайтесь в Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12, БЦ «ГоризонтПарк». 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

PP-BOS-UKR-0033