

## ПРЕИМУЩЕСТВО ПРИМЕНЕНИЯ ТАСИГНЫ ПЕРЕД ГЛИВЕКОМ В ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПАНИИ «НОВАРТИС»

- Тасигна превосходит Гливек по всем показателям эффективности, оценивавшимся в исследовании, включая предотвращение прогрессирования заболевания при оценке через 12 мес [1]
- Через 12 мес приема Тасигны в дозе 300 мг 2 раза в сутки у значительно меньшего числа пациентов наблюдали прогрессирование в фазу акселерации или бластный криз, чем при приеме Гливека в дозе 400 мг 1 раз в сутки [1]
- Тасигна обладает хорошей переносимостью, вследствие возникновения нежелательных явлений терапию прекратили лишь небольшое число пациентов, принимавших по 300 мг 2 раза в сутки [1]
- Полученные результаты подтверждают возможность применения Тасигны у пациентов с впервые установленным диагнозом; компания «Новартис» планирует подать заявки на регистрацию препарата в различных странах

**8 декабря 2009 г.** в крупном клиническом исследовании III фазы, проведенном в Базеле (Швейцария), было продемонстрировано, что препарат Тасигна (нилотиниб) превосходит по эффективности Гливек® (иматиниб) при лечении взрослых пациентов с впервые диагностированным хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с филадельфийской хромосомой (Ph<sup>+</sup>) в хронической фазе (ХФ).

В этом первом сравнительном исследовании двух пероральных препаратов, применяемых в качестве начальной терапии данного вида лейкоза, зафиксировано статистически достоверное превосходство Тасигны над Гливексом по всем показателям эффективности, включая частоту достижения большого молекулярного (БМО) и полного цитогенетического (ПЦО) ответов и предотвращение прогрессирования в фазу акселерации или бластный криз [1]. Данные были представлены в виде внеочередного абстракта на 51-м ежегодном заседании Американского гематологического общества, проходившего в декабре в Новом Орлеане (США).

Прогрессирование в фазу акселерации или бластный криз через 12 мес при приеме Тасигны по 300 мг 2 раза в сутки наблюдалось значительно реже, чем при лечении Гливексом в дозе 400 мг 1 раз в сутки ( $n=2$  и 11 соответственно [1]), что свидетельствует о статистически достоверном улучшении контроля заболевания.

«Превосходная частота ответа при приеме Тасигны в сочетании с очень низкой частотой прогрессирования заболевания убедительно показывает, что у пациентов, начавших лечение этим препаратом, может быть достигнуто долговременное улучшение выживаемости без прогрессирования, — утверждает Дж. Сальо, профессор Туринского университета, Клиники Сан-Луиджи, Орбасано (Италия), член руководящего комитета исследования. — Данные по эффективности и безопасности препарата Тасигна свидетельствуют о его возможно скором применении у пациентов с впервые поставленным диагнозом Ph<sup>+</sup>-ХМЛ».

При приеме Тасигны в дозе 300 мг 2 раза в сутки частота достижения БМО через 12 мес была в 2 раза выше, чем при приеме Гливека в дозе 400 мг 1 раз в сутки (44 и 22%,  $p<0,0001$ ) [1]. Кроме того, при приеме Тасигны ПЦО был достигнут у 80% пациентов по сравнению с 65% при лечении Гливексом ( $p<0,0001$ ) [1]. В группе Тасигны ответ на лечение достигался быстрее, чем в группе Гливека [1].

Согласно международным стандартам, БМО в данном исследовании определялся как снижение содержания патологического белка Vcr-AbI в крови до уровня  $< 0,1\%$  от исходного [1]. Это можно интерпретировать следующим образом: из каждых 1000 клеток крови, содержащих Vcr-AbI до начала терапии, при наблюдении через 12 мес должна остаться только 1.

ПЦО означает, что в образце костного мозга, взятого у пациента, не должно быть клеток с Ph<sup>+</sup>.

Препарат Тасигна в данном исследовании переносился хорошо. В группе, получавшей Тасигну в дозе 300 мг 2 раза в сутки, меньшее число пациентов прекращали лечение вследствие возникновения нежелательных явлений, чем в группе, принимавшей Гливек по 400 мг 1 раз в сутки. Ни у одного из пациентов в исследовании не зафиксировано удлинения интервала QT  $> 500$  мс. Ни при одном из видов лечения не зарегистрировано случаев внезапной смерти [1].

«Компания «Новартис» является пионером в области исследований таргетной терапии при Ph<sup>+</sup>-ХМЛ, результатом которых стало создание беспрецедентных по эффективности и безопасности препаратов, — сообщил Д. Эпштейн, президент и исполнительный директор подразделения онкологии и молекулярной диагностики компании «Новартис». — С учетом того, что при применении

препарата Гливек уже достигаются низкая частота трансформации в распространенную форму заболевания и прекрасные показатели долговременной выживаемости, фантастические данные по эффективности и безопасности препарата Тасигна при оценке в течение 12 мес свидетельствуют о возможности дальнейшего улучшения результатов лечения у пациентов с Ph<sup>+</sup>-ХМЛ».

Тасигна является мощным и селективным ингибитором белка Bcr-Abl, вызывающего образование опухолевых клеток при Ph<sup>+</sup>-ХМЛ [2, 3]. При поступлении первых сообщений о резистентности этого заболевания к Гливеку, по данным регистрационных исследований, ученые компании «Новартис» всего через год после поступления Гливек на рынок создали новый препарат — Тасигну. Первые клинические исследования начались уже через 21 мес после его открытия. Первое одобрение регуляторных органов было получено для применения данного препарата в качестве терапии 2-й линии в 2007 г.

Компания «Новартис» планирует подать заявки на получение одобрения препарата Тасигна для лечения взрослых пациентов с впервые установленным диагнозом Ph<sup>+</sup>-ХМЛ во многих странах. В настоящее время препарат одобрен к применению более чем в 80 странах (ЕС, США и др.) для лечения взрослых пациентов с Ph<sup>+</sup>-ХМЛ в ХФ или фазе акселерации с резистентностью к предшествующей терапии, включая Гливек.

#### Особенности проведения исследования

Клиническое исследование ENESTnd (Оценка эффективности и безопасности нилотиниба у пациентов с впервые поставленным диагнозом Ph<sup>+</sup>-ХМЛ — Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph<sup>+</sup> CML Patients) представляет собой рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы по сравнению эффективности и безопасности препаратов Тасигна и Гливек у взрослых пациентов с впервые поставленным диагнозом Ph<sup>+</sup>-ХМЛ в ХФ [1]. Это крупнейшее из когда-либо проводившихся международных исследований, сравнивавшее 2 пероральных препарата для лечения Ph<sup>+</sup>-ХМЛ. Разработанное с целью выявления различий в частоте достижения БМО после 12 мес лечения препаратами Тасигна и Гливек, оно также являлось первым регистрационным исследованием, в котором в качестве основных конечных точек для рассмотрения регуляторными органами использовались следовые количества ключевых биомаркеров, специфичных для Ph<sup>+</sup>-ХМЛ. Второстепенные конечные точки данного исследования включали ПЦО, а также прогрессирование в фазу акселерации и бластный криз и общую выживаемость.

Исследование ENESTnd проводится в 220 центрах по всему миру, в него включены 846 пациентов. Больные были рандомизированы для полу-

чения Тасигны в дозе 400 мг 2 раза в сутки ( $n=281$ ), 300 мг 2 раза в сутки ( $n=282$ ) или Гливек — 400 мг/сутки ( $n=283$ ). Основная конечная точка представляла собой оценку БМО, второстепенная — ПЦО, достигнутых через 12 мес. Планируемая продолжительность наблюдения составляет 5 лет [1]. Пациенты в группе Гливек при наличии у них субоптимального ответа или неэффективности терапии могут увеличить дозу и/или перейти на препарат Тасигна в рамках продолжения лечения по протоколу.

Анализ образцов на молекулярный ответ проводился в центральной лаборатории. Применяемый метод обладает значительно большей чувствительностью, чем стандартные цитогенетические анализы, в которых для визуального определения клеток с Ph-хромосомой требовалось взятие образца костного мозга [4], а также позволяет снизить инвазивность анализа и упростить процедуру его выполнения для пациентов.

Все пациенты на момент анализа, за исключением случаев досрочного прекращения терапии, получали лечение в течение  $\geq 12$  мес. Медиана продолжительности наблюдения составила 14 мес. В целом, при приеме Тасигны в дозе 400 и 300 мг 2 раза в сутки или Гливек — 400 мг/сут в исследовании осталось 84, 82 и 79% пациентов соответственно.

Частота достижения БМО при приеме Тасигны в дозе 300 мг 2 раза в сутки была статистически выше, чем при приеме Гливек — 400 мг/сут (44 и 22% соответственно,  $p<0,0001$ ). Схожие результаты наблюдались при сравнении использования Тасигны в дозе 400 мг 2 раза в сутки и Гливек — 400 мг/сут (43 и 22%,  $p<0,0001$ ). У пациентов с БМО медиана времени до его достижения при приеме Тасигны по 300 и 400 мг 2 раза в сутки была короче, чем при применении Гливек в дозе 400 мг/сут (5,7, 5,8 и 8,3 мес соответственно). Анализ молекулярного ответа проводили при помощи метода полимеразной цепной реакции в начале исследования, ежемесячно на протяжении 3 мес и далее каждые 3 мес.

Частота получения ПЦО при оценке через 12 мес при приеме Тасигны в дозе 300 мг 2 раза в сутки была достоверно выше, чем при приеме Гливек — 400 мг/сут (80 и 65%,  $p<0,0001$ ). Аналогичные результаты отмечены при сравнении применения Тасигны в дозе 400 мг 2 раза в сутки и Гливек — 400 мг/сут (78 и 65%,  $p<0,0005$ ). При приеме Тасигны в дозе 300 и 400 мг 2 раза в сутки прогрессирование в распространенные формы заболевания наблюдалось реже, чем при применении Гливек — 400 мг/сут ( $n=2, 1$  и 11 соответственно).

Тасигна и Гливек в целом характеризовались хорошей переносимостью. Частота прекращения лечения вследствие возникновения нежелательных явлений или лабораторных отклонений при приеме

препарата Тасигна в дозе 300 и 400 мг 2 раза в сутки и Гливек — 400 мг/сут составила 7, 11 и 9% соответственно.

#### **Ph<sup>+</sup>-ХМЛ**

ХМЛ представляет собой заболевание, при котором в организме образуются злокачественные лейкоциты. Практически у всех пациентов с данным диагнозом наблюдается генетическое отклонение, известное как филадельфийская хромосома, приводящая к синтезу белка Bcr-Abl. Этот протеин вызывает пролиферацию злокачественных лейкоцитов [5]. В мире ХМЛ встречается приблизительно в 10—15% случаев лейкоза у взрослых [6]. Заболеваемость ХМЛ составляет приблизительно 1—2 случая на 100 000 человек в год [7].

#### **Тасигна [2]**

Тасигна одобрена к применению более чем в 80 странах (ЕС, США и др.) для лечения взрослых пациентов с Ph<sup>+</sup>-ХМЛ в ХФ или фазе акселерации с непереносимостью или резистентностью к предшествующей терапии, включая Гливек. Эффективность препарата Тасигна при этом показании основывается на результатах оценки частоты подтвержденных гематологического и цитогенетического ответов. Контролируемых исследований, свидетельствующих об улучшении обусловленной заболеванием симптоматики или увеличении продолжительности жизни, не проводилось.

#### **Безопасность применения**

Поскольку при приеме препарата Тасигна с пищей может увеличиваться его уровень в крови, данный препарат не следует принимать во время еды. Пациенты не должны ничего есть в течение 2 ч до и по крайней мере 1 ч — после приема Тасигны.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями III и IV степени были гематологические — нейтропения и тромбоцитопения. Также наблюдалось повышение уровня билирубина, функциональных печеночных проб, липазы и глюкозы в крови. Эти изменения, как правило, были транзиторными и разрешались с течением времени. Они хорошо поддавались лечению и редко приводили к прекращению исследуемой терапии. Панкреатит был зафиксирован менее чем у 1% пациентов. Наиболее часто встречающиеся негематологические побочные эффекты включали сыпь, зуд, тошноту, утомляемость, головную боль, запор и диарею. Большинство из этих нежелательных явлений было легкой или средней степени тяжести.

Следует соблюдать меры предосторожности при назначении Тасигны пациентам с неконтролируемыми или серьезными заболеваниями сердца (например, инфаркт миокарда в недавнем анамнезе, застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия или клинически значимая брадикардия), а также больным с удлинением интервала QTc или вероятностью его развития. К этой

категории относятся пациенты с патологически низким уровнем калия или магния, с врожденным удлинением интервала QT, больные, принимающие антиаритмики или иные препараты, которые могут приводить к удлинению QT. Перед приемом Тасигны необходима коррекция низкого уровня калия или магния. Рекомендуется тщательное наблюдение за динамикой интервала QT и проведение эхокардиографии до начала терапии Тасигной и далее по клиническим показаниям.

#### **Гливек**

Гливек одобрен более чем в 90 странах, включая США, ЕС и Японию, в качестве препарата для лечения всех фаз Ph<sup>+</sup>-ХМЛ. Препарат также одобрен в США, ЕС и других странах для лечения пациентов с неоперабельными или метастатическими Kit (CD117)-положительными гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСТ). В США и ЕС Гливек в настоящее время одобрен в качестве препарата для послеоперационной терапии взрослых пациентов после выполнения радикальной резекции Kit (CD117)-положительных ГИСТ. В ЕС Гливек в сочетании с химиотерапией (ХТ) также одобрен в качестве препарата для лечения взрослых пациентов с впервые поставленным диагнозом Ph<sup>+</sup>-острого лимфолейкоза (Ph<sup>+</sup>-ОЛЛ) и в качестве монотерапии — у больных с рецидивирующим или рефрактерным Ph<sup>+</sup>-ОЛЛ. Препарат также одобрен для лечения взрослых пациентов с неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркомой, которым противопоказано оперативное вмешательство. Гливек одобрен и в качестве препарата для лечения миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний, гиперэозинофильного синдрома и/или хронического эозинофильного лейкоза.

Эффективность Гливек при ХМЛ основана на частоте достижения гематологического и цитогенетического ответов, а также выживаемости без прогрессирования; при Ph<sup>+</sup>-ОЛЛ, миелодиспластических синдромах/миелопролиферативных заболеваниях — на частоте получения гематологического и цитогенетического ответов; при системном мастоцитозе, гиперэозинофильном синдроме и/или хроническом эозинофильном лейкозе — на частоте достижения гематологического ответа; при неоперабельных или ГИСТ — на частоте получения объективного ответа и выживаемости без прогрессирования, при адьювантной терапии ГИСТ — на уровне безрецидивной выживаемости и при выбухающей дерматофибросаркоме — на частоте достижения объективного ответа. Увеличение выживаемости в контролируемых исследованиях было продемонстрировано только для впервые установленного диагноза ХМЛ в ХФ и для ГИСТ.

Не в каждой стране препарат зарегистрирован сразу по всем перечисленным выше показаниям.

**Безопасность применения**

У большинства пациентов, получавших Гливек в клинических исследованиях, в какое-то время регистрировались нежелательные явления. Эти явления преимущественно были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения.

Профиль безопасности Гливека при всех показаниях был одинаковым. Наиболее распространенные побочные эффекты включали тошноту, поверхностные отеки, спазмы мышц, сыпь, рвоту, диарею, боли в животе, миалгии, артралгии, кровотечения, утомляемость, головную боль, боли в суставах, кашель, головокружение, диспепсию и одышку, дерматит, экзему и задержку жидкости, а также нейтропению, тромбоцитопению и анемию. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость во всех проведенных исследованиях как в форме монотерапии, так и в сочетании с ХТ. Исключение составило транзитное токсическое воздействие на печень в форме повышения уровня трансаминаз и развития гипербилирубинемии при применении комбинации Гливека с высокодозной ХТ.

Редкие/серьезные нежелательные явления включали сепсис, пневмонию, депрессию, судороги, сердечную недостаточность, тромбоз/эмболию, кишечную непроходимость, панкреатит, печеночную недостаточность, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, синдром Стивенса — Джонсона, почечную недостаточность, задержку

жидкости, отек (в том числе головного мозга и глаз, а также накопление жидкости в перикарде, брюшной полости и легких), кровотечение (в том числе в мозг, глаза, почки и желудочно-кишечный тракт), дивертикулит, перфорацию желудочно-кишечного тракта, кровоизлияние/некроз опухоли и остеонекроз/аваскулярный некроз шейки бедра.

Рекомендуется вести тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца или факторами риска развития сердечной недостаточности. Требуется обследование и лечение пациентов с симптомами сердечной недостаточности и жалобами, соответствующими этому заболеванию. У больных с гиперэозинофильным синдромом и/или хроническим эозинофильным лейкозом, а также у пациентов с миелодиспластическими синдромами / миелопролиферативными заболеваниями с высоким уровнем эозинофилов необходимо проведение скрининга на заболевания сердца (эхокардиография, уровень тропонина в сыворотке).

Гливек противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к иматинибу или каким-либо его компонентам в анамнезе. Женщинам детородного возраста рекомендуется воздержаться от беременности при приеме препарата.

**Novartis International AG**  
Novartis Global Communications  
CH-4002 Basel,  
Switzerland

**Л и т е р а т у р а**

1. Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. et al. Nilotinib demonstrates superior efficacy compared with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: Results from the International Randomized Phase III ENESTnd Trial.
2. Tasigna (nilotinib) European Summary of Characteristics. Novartis AG. <http://www.tasigna.com/en/tasigna-product-information.jsp#>
3. Novartis data on file
4. NCCN Practice Guidelines in Oncology — v.1.2010. Chronic Myelogenous Leukemia.
5. National Cancer Institute. General Information About Chronic Myelogenous Leukemia (PDQ). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/patient/> Accessed March 2009.
6. American Cancer Society. Detailed Guide: CML. What are the key statistics about CML? Available at: [http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_4\\_1x\\_What\\_Are\\_the\\_Key\\_Statistics\\_About\\_Chronic\\_Myeloid\\_Leukemia\\_CML.asp?rnav=crl](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1x_What_Are_the_Key_Statistics_About_Chronic_Myeloid_Leukemia_CML.asp?rnav=crl) Accessed April 2009.
7. Central European Leukemia Study Group. About CML. [Cited 2009 Jan 13] Available from: <http://www.cml-info.com/de/healthcare-professionals/about-cml.html>
8. Glivec® (imatinib) prescribing information. Novartis International AG; March 2009, Basel, Switzerland.