

Современная Онкология

Экстравыпуск

Материалы симпозиума

Хронический миелолейкоз: принять решение. Вклад таргетной терапии в лечение ХМЛ М.Соретан	3
ХМЛ: оптимизация дозы иматиниба проф. А.Ю.Зарицкий	7
Мониторинг и интерпретация результатов молекулярного ответа при ХМЛ д.м.н. А.Г.Туркина	9
Нилотиниб при хронической фазе ХМЛ М.Соретан	11
Нилотиниб при фазе акселерации ХМЛ G.Rosti	13
Эффективность терапии нилотинибом у пациентки с резистентным к иматинибу Ph^+ ХМЛ в хронической фазе к.м.н. Э.Г.Ломаиа	15
Пример успешного лечения нилотинибом пациента в ХФ ХМЛ с резистентностью к α-интерферону и иматинибу к.м.н.Г.А.Гусарова	17
Выбирая терапию второй линии G.Saglio	19

2009



MEDIA MEDICA

Нилотиниб при хронической фазе ХМЛ

M. Copeman

Notthern Beaches cancer Service Sydney, Australia

1. Нилотиниб – высокоизбирательный мощный, рационально смоделированный ингибитор BCR-ABL, который связывается с ABL с высокой степенью аффинности и имеет улучшенную структуру связывания в сравнении с иматинибом. За счет более полного соединения с конформационным доменом препарат лучше инактивирует ABL-киназу.

Нилотиниб ингибирует большинство иматиниб-резистентных мутаций BCR-ABL (исключая T315I) и зарегистрирован более чем в 45 странах к применению у пациентов в ХФ ХМЛ и ФА ХМЛ, резистентных к предшествующей терапии (включая иматиниб) или не переносящих ее. Нилотиниб не оказывает значительного воздействия на другие исследованные киназы при концентрации <3000 нМ, включая Src, FLT3, VEGFR, EGFR, InsR, RET, MET, IGFR и др. [Mestan. Blood 2004; 104(546a): Abst. 1978; Weisberg. Cancer Cell 2005; 7(129)].

2. Нилотиниб эффективен в отношении подавляющего большинства иматиниб-резистентных BCR-ABL-мутаций. При приеме нилотиниба 400 мг 2 раза в сутки нижний порог концентрации (1,700 нМ) превышает IC₅₀ для 32 из 33 мутаций, поэтому нилотиниб является препаратом для лечения ХМЛ у пациентов, резистентных к иматинибу. Благодаря фармакокинетическим исследованиям I фазы, была определена наиболее оптимальная дозировка нилотиниба – 400 и 600 мг 2 раза в сутки, так как именно такой режим приема обеспечивает наилучшую экспозицию препарата (Kantarjian, Giles et al. N Engl J Med. 2006; 354: 2542). С целью оценки эффективности и безопасности нилотиниба была проведена фаза II многоцентрового международного открытого исследования. В исследуемую группу входили взрослые пациенты в хронической фазе (ХФ) ХМЛ или фазе акселерации (ФА) ХМЛ после неудачи терапии иматинибом. Нилотиниб назначался в дозе 400 мг 2 раза в день перорально.

Критериями резистентности к иматинибу считалось лечение без ПГО в течение 3 мес и более, без минимального ЦО в течение 6 мес и более, без большого ЦО в течение 12 и более месяцев. Резистентными считались больные с потерей ПГО или БЦО, а также пациенты, не отвечающие на 600 мг и более иматиниба в сутки в течение 4 нед или принимающие менее 600 мг/сут, но с подтвержденными мутациями L248, G250, Q252, Y253, E255, T315, F317, H396. Критерием непереносимости являлось сочетание отсутствия БЦО и токсичности III–IV степени или персистирующей в течение 1 и более мес токсичности II степени, или рецидивирующей более 3 раз токсичности при снижении дозы иматиниба. В исследовании приняли участие 321 пациент средний возраст 58 лет, с длительностью ХМЛ около 5 лет и находящиеся на терапии иматинибом в среднем в течение 3 лет. Резистентность или непереносимость иматиниба наблюдалась у 29% пациентов, и дозу более 600 мг иматиниба получали 72% пациентов. Также пациенты получали различную сопутствующую терапию.

3. Медиана длительности приема нилотиниба составила 465 дней, медиана интенсивности дозы – 788 мг. Перерывы в приеме нилотиниба наблю-

Нилотиниб лучше инактивирует ABL-киназу 1

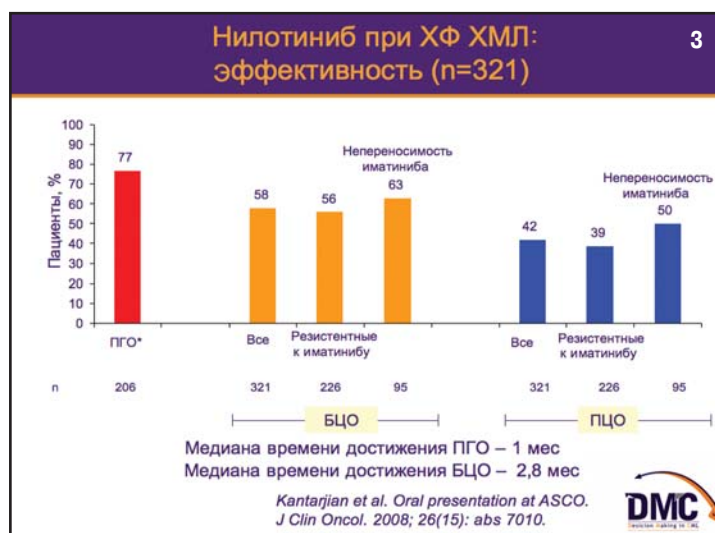
Водородные связи соединены со специфичными аминокислотами в участках связывания

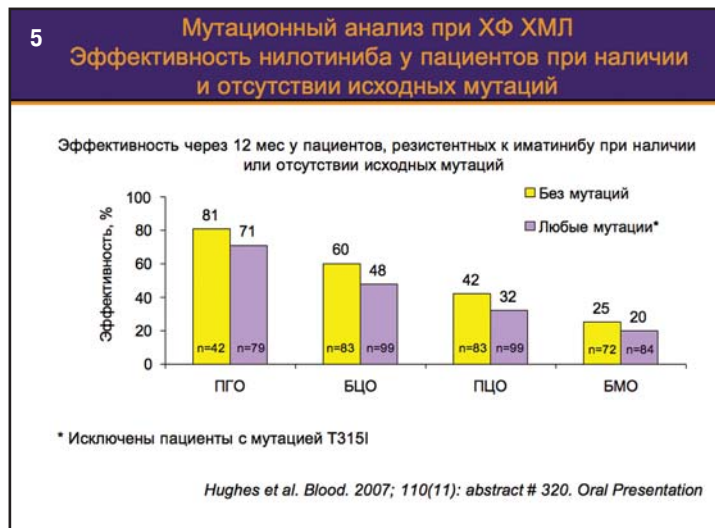
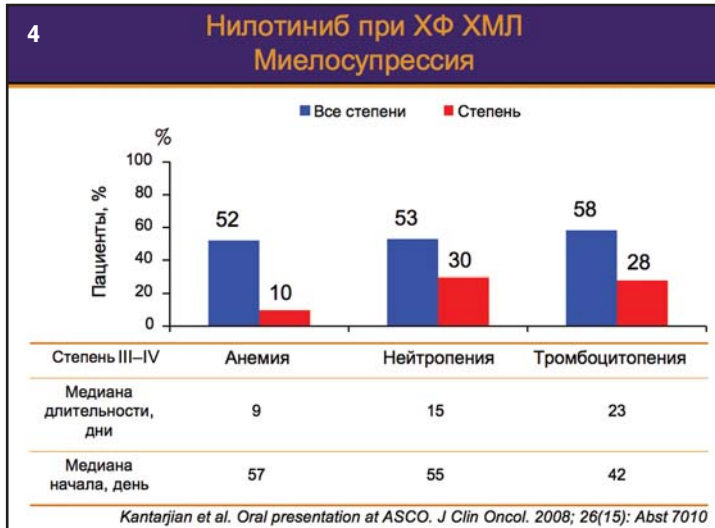
Специально разработан для более эффективного соединения с участком связывания АТФ

Участок связывания АТФ

За счет липофильного взаимодействия в точках водородных связей чувствительность к точечным мутациям ниже

DMC





дались в 55% случаев, а снижение дозы зарегистрировано в 25% случаев приема нилотиниба. Полного гематологического ответа (ПГО) достигли 77% пациентов в среднем за 1 мес терапии. Медиана времени достижения большого цитогенетического ответа (БЦО) составила 2,8 мес. Спустя 12 мес после достижения 187 пациентами БЦО беспродвижная выживаемость составила 89%, а спустя 18 мес – 84% пациентов. БЦО был потерян у 28 пациентов из 187 (Kantarjian et al. Oral presentation at ASCO. J Clin Oncol. 2008; 26 (15): abst 7010). Спустя 12 мес после начала терапии беспродвижная выживаемость составила 79%, а спустя 18 мес – 67%. Неудачу в терапии признали в 94 случаях. Были получены весьма обнадеживающие данные по общей выживаемости: спустя 2 года исследования живы порядка 90% пациентов.

4. Через 16 мес 17% больных прекратили прием препарата по причине развития нежелательных явлений (НЯ). Среди НЯ III–IV степени, возможно связанных с приемом нилотиниба, наблюдались такие, как сыпь (2%), зуд (менее 1%), тошнота (менее 1%), утомляемость (1%), головная боль (2%), диарея (2%), рвота (менее 1%). Среди биохимических лабораторных нарушений III–IV степени были выявлены подъем уровня липаз (16%), гипофосфатемия (15%), гипергликемия (12%), билирубин (общий) (7%), АЛТ (4%), АСТ (2%), гипокальциемия (2%), креатинин (менее 1%), гипомagneмия (менее 1%). Однако данные лабораторные нарушения не всегда имеют клинические проявления, и дальнейшие результаты показали, что отмена препарата по причине возникновения различных лабораторных нарушений (подъем уровня АЛТ/АСТ, гипербилирубинемия, подъем уровня липаз и панкреатит) наблюдалась менее чем в 1% случаев.

5. Очень важно наблюдение за миелосупрессией у пациентов, принимающих нилотиниб во II фазе исследований. Гематологические осложнения в первые 2 мес наблюдались у половины пациентов, однако III–IV степени они достигали у несколько меньшей когорты. Так, у 10% пациентов наблюдалась анемия, у 30% – нейтропения и у 28% – тромбоцитопения. Однако все осложнения носили транзиторный характер и в дальнейшем заметно снижались. Побочные явления, связанные с задержкой жидкости и кровотечениями, наблюдались менее чем в 1% случаев. Встречаемость кардиологических НЯ также была довольно низкой (0,9–2,5% случаев), только ишемия миокарда наблюдалась у 6,9% пациентов. Из 94 пациентов в ХФ ХМЛ, у которых были обнаружены НЯ, только 2 пациента вынуждены были отказаться от терапии нилотинибом из-за негематологических проявлений токсичности и 7 – из-за гематологических проявлений (тромбоцитопения). Остальные пациенты смогли продолжить терапию. Таким образом, нилотиниб показал высокую эффективность при ХФ ХМЛ после неудачи терапии иматинибом: ПГО – 77%; БЦО – 58%; ПЦО – 42%. Показана 91%-ная выживаемость пациентов к 18 мес терапии нилотинибом. Нилотиниб отлично переносится пациентами (минимальное количество НЯ III–IV степени).

Hughes T, Saglio G, Martinelli G et al. Responses and Disease Progression in CML-CP Patients Treated with Nilotinib after Imatinib Failure Appear To Be Affected by the BCR-ABL Mutation Status and Types. Oral presentation at the 49th Annual meeting and exposition of the American Society of Hematology (ASH); December 8-11, 2007; Atlanta, Georgia. Blood. 2007; 110(11): abst # 320.