



Пресс-релиз

Данные долгосрочного наблюдения подтверждают, что разработанный компанией «Новартис» препарат Тасигна® превосходит препарат Гливек® по снижению риска прогрессирования заболевания у пациентов с впервые диагностированным хроническим миелолейкозом

- У меньшего количества пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме хроническим миелолейкозом в хронической фазе, получавших препарат Тасигна, отмечено прогрессирование заболевания до фазы акселерации и бластного криза.
- По результатам анализа данных за 24 мес. наблюдения применение препарата Тасигна позволяет добиться более выраженных и стойких цитогенетических и молекулярных ответов.
- На данный момент препарат Тасигна уже одобрен в США, странах Европейского союза, Японии и Швейцарии по данному показанию, в других странах, в т. ч. в Российской Федерации, вопрос находится на рассмотрении регуляторными органами.

Базель, 6 декабря 2010 г.

Компания «Новартис» представила данные за 24 мес. наблюдения, подтверждающие превосходство препарата Тасигна® (нилотиниб) над препаратом Гливек® (иматиниб) в лечении взрослых пациентов с впервые диагностированным положительным по филадельфийской хромосоме хроническим миелолейкозом (Ph+ ХМЛ), в хронической фазе [1]. Эти новые данные первого исследования III фазы по сравнению двух видов пероральной терапии первой линии данного гемобластоза были представлены на 52-м ежегодном заседании Американского гематологического общества в г. Орlando, штат Флорида (США).

Согласно результатам долгосрочного наблюдения, через 24 мес. применение препарата Тасигна в качестве терапии первой линии в дозе 300 мг 2 раза в сутки привело к снижению частоты прогрессирования в фазу акселерации и бластного криза по сравнению со стандартной одобренной дозой препарата Гливек 400 мг 1 раз в сутки. Кроме того, у пациентов, получавших препарат Тасигна, отмечалась более низкая частота субоптимальных ответов и неэффективности лечения, согласно использованным в исследовании критериям [1].

Эти данные также продемонстрировали, что применение Тасигны позволяет большему числу пациентов достичь стойкого полного цитогенетического (ПЦО) и большого молекулярного ответов (БМО) по сравнению с

Гливеком, а также добиться существенно более высокой частоты еще более глубокого ответа — достижения минимальных определяемых количеств вызывающего Ph+ ХМЛ белка Bcr-Abl, составляющих 0,0032 % или менее, что считается полным молекулярным ответом (ПМО) [1]. В этом исследовании у меньшего количества пациентов, получавших препарат Тасигна, лечение было прекращено вследствие нежелательных явлений, чем на фоне приема препарата Гливек [1]. В целом отмечалась хорошая переносимость препаратов как Тасигна, так и Гливек.

«Данные 24 мес. наблюдения, полученные в исследовании III фазы, доказывают клинические преимущества Тасигны по сравнению с Гливеком у пациентов с впервые диагностированным Ph+ ХМЛ в хронической фазе», — отметил доктор Timothy P. Hughes, один из участников исследования ENESTnd, профессор Университета Аделаиды (Австралия). «Теперь мы можем начать изучение долгосрочных результатов лечения тех пациентов, у которых достигается и сохраняется выраженное снижение уровня Bcr-Abl на фоне лечения Тасигной», — заключил он.

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), Швейцарское агентство по терапевтическим препаратам (Swissmedic), а также Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) уже одобрили применение препарата Тасигна в качестве терапии первой линии. Данное показание также одобрено в Японии и рассматривается регуляторными органами в других странах.

В этом году компания «Новартис» начала сотрудничество с компанией Serheid, специализирующейся в области молекулярной диагностики, с целью разработать и получить одобрение/утверждение FDA на методику определения Bcr-Abl в соответствии с Международной шкалой. Цель подобного сотрудничества — обеспечить для врачей получение более статистически значимых данных мониторинга пациентов с Ph+ ХМЛ. Кроме того, компании Serheid и «Новартис» разработают также диагностическую методику следующего поколения, которая, как предполагается, позволит добиться еще большей чувствительности анализа глубины достигаемого у пациентов ответа на ингибиторы тирозинкиназ, включая Тасигну и Гливек. На данный

момент одобренные/утвержденные FDA диагностические методики определения уровня Bcr-Abl отсутствуют.

«Разработка и внедрение в практику препарата Гливек были своего рода революцией в лечении Ph+ ХМЛ, позволив существенно улучшить общую выживаемость», — отметил Неве Норрепот, президент онкологического подразделения компании «Новартис». «Продолжающаяся клиническая разработка препарата Тасигна в качестве нового метода лечения, по-прежнему, как показали данные за 24 мес., превосходящего препарат Гливек в плане замедления прогрессирования заболевания у пациентов с впервые диагностированным Ph+ ХМЛ в хронической фазе, представляется нам весьма многообещающей».

Другое исследование, результаты которого также были доложены на ежегодном заседании Американского гематологического общества в этом году, позволило получить дополнительные данные в пользу применения препарата Тасигна у пациентов с впервые диагностированным Ph+ ХМЛ. Результаты исследования GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto — итальянская группа гематологических заболеваний у взрослых), продолжающегося открытого многоцентрового клинического исследования II фазы, были представлены 4 декабря 2010 г. [2].

Более подробная информация об исследовании ENESTnd

Клиническое исследование ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients — оценка эффективности и безопасности нилотиниба у пациентов с впервые установленным диагнозом Ph+ ХМЛ) представляет собой рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы по сравнению эффективности и безопасности препарата Тасигна и препарата Гливек у взрослых пациентов с впервые установленным диагнозом Ph+ ХМЛ в хронической фазе [1]. Это самое крупное международное рандомизированное исследование, когда-либо проводившееся по сравнению двух видов пероральной терапии у пациентов с впервые диагностированным Ph+ ХМЛ.

Исследование ENESTnd проводится в 217 центрах по всему миру, и в него включено 846 больных. Больные были рандомизированы для получения Тасигны по 300 мг 2 раза в сутки ($n = 282$), Тасигны по 400 мг 2 раза в сутки ($n = 281$) или Гливек 400 мг 1 раз в сутки ($n = 283$). Первичной конечной точкой была частота достижения БМО за 12 мес.; ключевой вторичной конечной точкой было достижение стойких БМО за 24 мес. (наличие БМО при оценке как через 12, так и 24 мес.) [1]. В данном исследовании БМО определялся как снижение уровня патологического белка Bcr-Abl до не более 0,1 % от уровня до лечения, согласно международному стандарту [1]. Планируемая длительность наблюдения составляет 5 лет. В случае субоптимального ответа или неэффективности лечения в группе Гливек разрешались повышение дозы и/или переход на терапию препаратом Тасигна в рамках продолжения протокола. Данные, представленные на заседании Американского гематологического общества, представляют собой результаты наблюдения, минимальная продолжительность которого составила 24 мес.

Частота достижения БМО и ПЦО была статистически выше при применении препарата Тасигна, чем препарата Гливек, по результатам наблюдения, минимальная продолжительность которого составила 24 мес. БМО через 24 мес. был достигнут у 71 % больных, получавших препарат Тасигна по 300 мг 2 раза в сутки, у 67 % больных, получавших Тасигну по 400 мг 2 раза в сутки, по сравнению

с 44 % больных, получавших препарат Гливек. Частота достижения стойкого БМО была статистически значимо выше в терапевтических группах, в которых осуществлялся прием препарата Тасигна по 300 или 400 мг 2 раза в сутки, по сравнению с приемом препарата Гливек 400 мг 1 раз в сутки (42, 39 и 21 % соответственно). ПЦО к 24 мес. был достигнут у значимо большего количества больных в группах, получавших препарат Тасигна по 300 и 400 мг, по сравнению с пациентами, получавшими Гливек, — 87, 85 и 77 % соответственно.

Результаты говорят о том, что на фоне применения препарата Тасигна по 300 мг 2 раза в сутки ($n = 2$) и 400 мг 2 раза в сутки ($n = 1$) по сравнению с приемом препарата Гливек 400 мг 1 раз в сутки ($n = 12$) [1] у меньшего количества больных отмечено прогрессирование заболевания в фазу акселерации или бластный криз при минимальной продолжительности наблюдения 24 мес., что свидетельствует о существенном улучшении контроля заболевания.

Данные также показали, что почти в 3 раза чаще больные, получавшие препарат Тасигна по 300 мг 2 раза в сутки ($n = 70$), достигали ПМО, что оценивалось как минимально определяемые количества белка Bcr-Abl (непосредственной причины развития Ph+ ХМЛ), составлявшие не более 0,0032 %, по сравнению с приемом препарата Гливек ($n = 25$) к 24 мес. [1].

У всех пациентов минимальная продолжительность лечения, кроме случаев досрочного его прекращения, составила 24 мес.; медиана наблюдения — 25 мес. В общей сложности 75, 78 и 68 % больных продолжили участие в исследовании на фоне приема препарата Тасигна в дозе 300 или 400 мг 2 раза в сутки и препарата Гливек в дозе 400 мг 1 раз в сутки соответственно [1].

В целом отмечалась хорошая переносимость препаратов Тасигна и Гливек. Частота отмены терапии вследствие нежелательных явлений и лабораторных отклонений составила 9 % при приеме препарата Тасигна по 300 мг 2 раза в сутки, 13 % — при дозе 400 мг 2 раза в сутки и 11 % при приеме препарата Гливек 400 мг 1 раз в сутки [1]. Ни у одного из пациентов, получавших в данном исследовании препарат Тасигна, не отмечалось увеличения длительности интервала QT более 500 мс [1]. Ни в одной из терапевтических групп не было случаев внезапной смерти [1].

О препарате Тасигна [6]

Препарат Тасигна одобрен к применению более чем в 80 странах (Европейский союз, Соединенные Штаты Америки и другие страны) для лечения взрослых пациентов с Ph+ ХМЛ в хронической фазе или в фазе акселерации с непереносимостью или резистентностью к предшествующей терапии, включая Гливек. Эффективность препарата Тасигна при этом показании основывается на результатах оценки частоты подтвержденного гематологического и цитогенетического ответов. Контролируемых исследований, свидетельствующих об улучшении обусловленной заболеванием симптоматики или увеличении продолжительности жизни, не проводилось.

На данный момент препарат Тасигна одобрен в США, Европейском союзе, Швейцарии, Японии и ряде других стран для лечения впервые диагностированного Ph+ ХМЛ в хронической фазе.

Важная информация о безопасности препарата Тасигна

Поскольку при приеме препарата Тасигна с пищей может увеличиваться его уровень в крови, данный препарат не

следует принимать во время еды. Пациенты не должны употреблять пищу в течение 2 ч до и, по крайней мере, 1 ч после приема Тасигны. Следует избегать грейпфрутового сока и употребления иных продуктов, для которых известен ингибирующий эффект в отношении СУР3А4.

Препарат Тасигна не следует применять у пациентов с гиперчувствительностью к нилотинибу или какому-либо из вспомогательных компонентов лекарственной формы.

На фоне терапии препаратом Тасигна было отмечено развитие гематологических побочных эффектов, в частности тромбоцитопении, нейтропении и анемии, которые в целом носили обратимый характер и, как правило, их удавалось контролировать путем временной приостановки приема препарата Тасигна или снижения доз. В течение первых 2 мес. следует проводить полные общие клинические анализы крови с частотой 1 раз в 2 нед., а далее — ежемесячно, в зависимости от клинических показаний.

Необходимо соблюдать меры предосторожности при назначении препарата Тасигна пациентам с неконтролируемым или значимым заболеванием сердца (например, инфаркт миокарда в недавнем анамнезе, застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия или клинически значимая брадикардия), а также пациентам с удлинением интервала QT или вероятностью развития этого симптома. К этой категории пациентов относятся лица с патологически низким уровнем калия или магния, с врожденным удлинением интервала QT, пациенты, принимающие антиаритмические средства или иные препараты, которые могут приводить к удлинению QT. Перед приемом препарата Тасигна низкий уровень калия или магния должен быть скорректирован. Рекомендуется тщательное наблюдение за эффектом в отношении интервала QT с проведением исходной ЭКГ до начала терапии Тасигной и далее по клиническим показаниям. В клинических исследованиях у пациентов со значимыми факторами риска отмечались редкие (от 0,1 до 1 %) случаи внезапной смерти.

Тасигну следует применять с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью, пациентам, болевшим панкреатитом, и пациентам с тотальной гастрэктомией. Препарат Тасигна противопоказан пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, острая лактазная недостаточность и нарушение всасывания глюкозы-галактозы. Тасигну не следует принимать во время беременности, если это не считается абсолютно необходимым, во время лечения препаратом также не рекомендуется грудное вскармливание.

Наиболее частые нежелательные явления III и IV степени тяжести у препарата Тасигна имели, в основном, гематологический характер и включали нейтропению и тромбоцитопению. Повышение уровня билирубина, печеночных проб, активности липазы и глюкозы в крови имело, как правило, временный характер. Данные явления легко устранялись и редко вели к прерыванию терапии. Менее чем в 1 % случаев отмечался панкреатит. К наиболее частым негематологическим нежелательным явлениям относились кожная сыпь, зуд, тошнота, усталость, головная боль, алопеция, миалгия, запор и диарея. Большинство этих нежелательных явлений были легкой и средней степени тяжести.

О препарате Гливек [7]

Гливек одобрен более чем в 90 странах, включая Соединенные Штаты Америки, Европейский союз и Японию, в качестве препарата для лечения всех фаз Ph+ ХМЛ. Гливек также одобрен в США, ЕС и других странах для лечения пациентов с неоперабельными или метастатическими Kit (CD117)-

положительными желудочно-кишечными стромальными опухолями (GIST). В США и ЕС Гливек в настоящее время утвержден в качестве препарата для послеоперационной терапии взрослых пациентов после радикальной резекции Kit (CD117)-положительных GIST. В ЕС Гливек в сочетании с химиотерапией также одобрен в качестве препарата для лечения взрослых пациентов с впервые поставленным диагнозом Ph+ острого лимфобластного лейкоза и в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным Ph+ острым лимфобластным лейкозом. Гливек рекомендуется для лечения взрослых пациентов с неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выходящей дерматофибросаркомой, которым невозможно выполнить оперативное вмешательство. Гливек также зарегистрирован в качестве препарата для лечения миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний, гиперэозинофильного синдрома и/или хронического эозинофильного лейкоза.

Эффективность Гливекана основана на общей частоте гематологического и цитогенетического ответов и выживаемости без прогрессирования при ХМЛ; на частоте гематологического и цитогенетического ответа при Ph+ остром лимфолейкозе, миелодиспластических синдромах/миелопролиферативных заболеваниях; на частоте гематологического ответа при системном мастоцитозе, гиперэозинофильном синдроме и/или хроническом эозинофильном лейкозе; на частоте объективного ответа и выживаемости без прогрессирования при неоперабельных или метастатических GIST, безрецидивной выживаемости при адьювантной терапии GIST и на частоте объективного ответа при выходящей дерматофибросаркоме. Увеличение выживаемости в контролируемых исследованиях было продемонстрировано только для впервые выявленного ХМЛ в хронической фазе и для GIST.

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

Важная информация по безопасности препарата Гливек

У большинства пациентов, получавших Гливек в клинических исследованиях, в какое-то время регистрировались нежелательные явления. Большинство явлений были легкими или средней тяжести и не требовали прекращения лечения.

Профиль безопасности препарата Гливек по всем показаниям был сходным. Наиболее распространенные побочные эффекты включали тошноту, поверхностные отеки, спазмы мышц, сыпь, рвоту, диарею, боль в животе, миалгию, артралгию, кровотечение, утомляемость, головную боль, боль в суставах, кашель, головокружение, диспепсию и одышку, дерматит, экзему и задержку жидкости, а также нейтропению, тромбоцитопению и анемию. Гливек хорошо переносился во всех проведенных исследованиях как при монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией. Исключение составило транзитное токсическое воздействие на печень в виде повышения уровня трансаминаз и гипербилирубинемии при применении комбинации Гливекана с высокодозной химиотерапией.

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 т. ч. головного мозга и глаз, а также накопление жидкости в перикарде, брюшной полости и легких), кровотечение (в т. ч. в мозг, глаза, почки и желудочно-кишечный тракт), дивертикулит, перфорацию

желудочно-кишечного тракта, кровоизлияние/некроз опухоли и остеонекроз/аваскулярный некроз шейки бедра.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца или факторами риска сердечной недостаточности. Требуется обследование и лечение пациентов с симптомами и жалобами, соответствующими сердечной недостаточности. У пациентов с гиперэозинофильным синдромом и/или хроническим эозинофильным лейкозом, а также у пациентов с миелодиспластическими синдромами/миелопролиферативными заболеваниями с высоким уровнем эозинофилов перед назначением Гливек необходимо провести скрининг 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 необходимо рекомендовать воздержаться от беременности при приеме препарата Гливек.

Препарат Тасигна для лечения впервые диагностированного Ph+ хронического миелолейкоза в хронической

фазе в данный момент находится на стадии регистрации в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hughes T. et al. ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP). 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology. Abstract No. 207. December 6, 2010.
2. Rosti G. et al. Excellent Outcomes at 3 Years with Nilotinib 800 Mg Daily In Early Chronic Phase, Ph+ Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results of a Phase 2 GIMEMA CML WP Clinical Trial. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology. Abstract No. 359. December 6, 2010.
3. National Cancer Institute. General Information About Chronic Myelogenous Leukemia (PDQ). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/patient/>. Accessed March 2009.
4. American Cancer Society. Detailed Guide: CML. What are the key statistics about CML? (Sept 2008 revision) 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=cri. Accessed April 2009. Central European Leukemia Study Group. About CML. [Cited 2009 Jan 13] Available from: <http://www.cml-info.com/de/healthcare-professionals/about-cml.html>.
5. Tasigna (nilotinib) European Summary of Characteristics. Novartis AG. <http://www.tasigna.com/en/tasigna-product-information.jsp#>.
6. Glivec® (imatinib) prescribing information. Basel, Switzerland: Novartis International AG; March 2009.