

БОЗУЛИФ®

Терапия ХМЛ

в первой и последующих линиях²¹



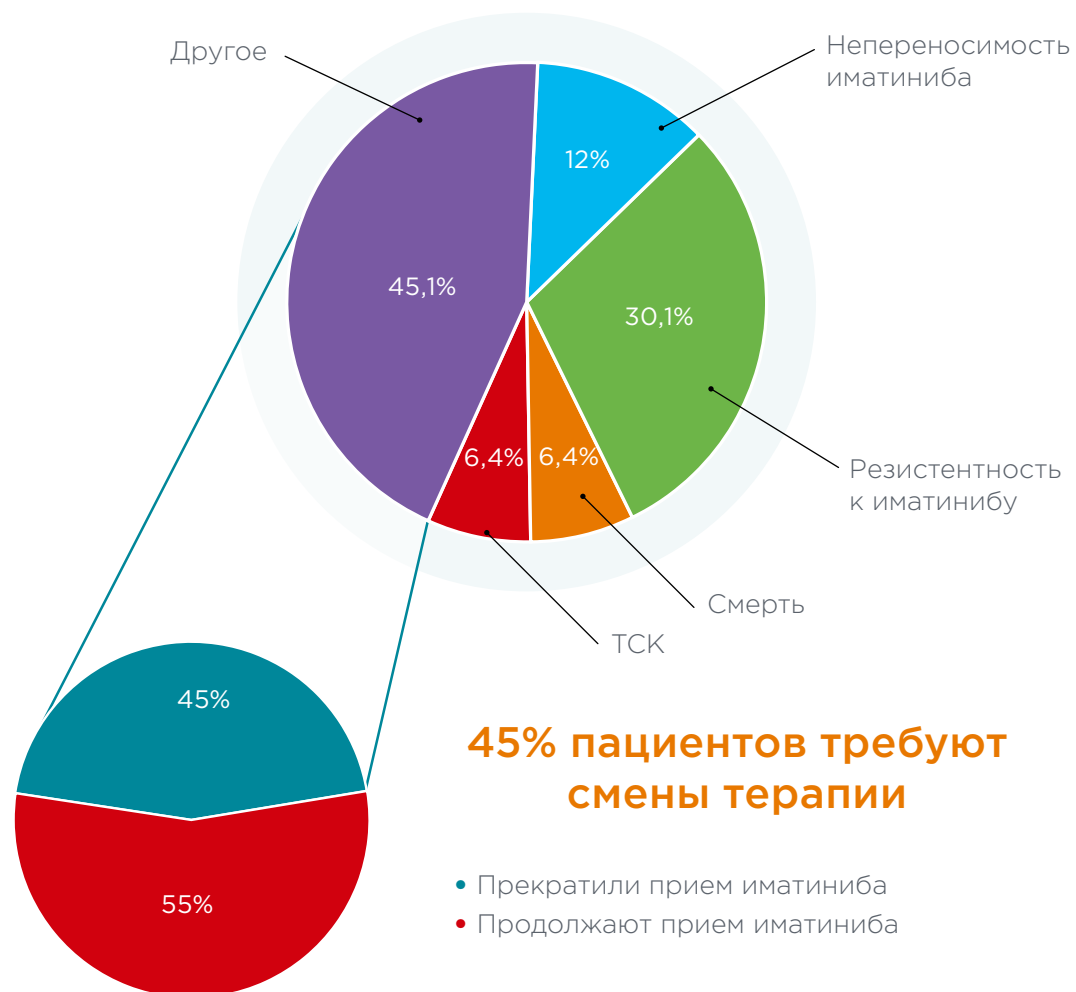
ХМЛ = хронический миелобластный лейкоз

Pfizer Oncology

 **Бозулиф®**
(бозутиниб)

Резистентность и непереносимость – основные причины смены терапии ХМЛ³

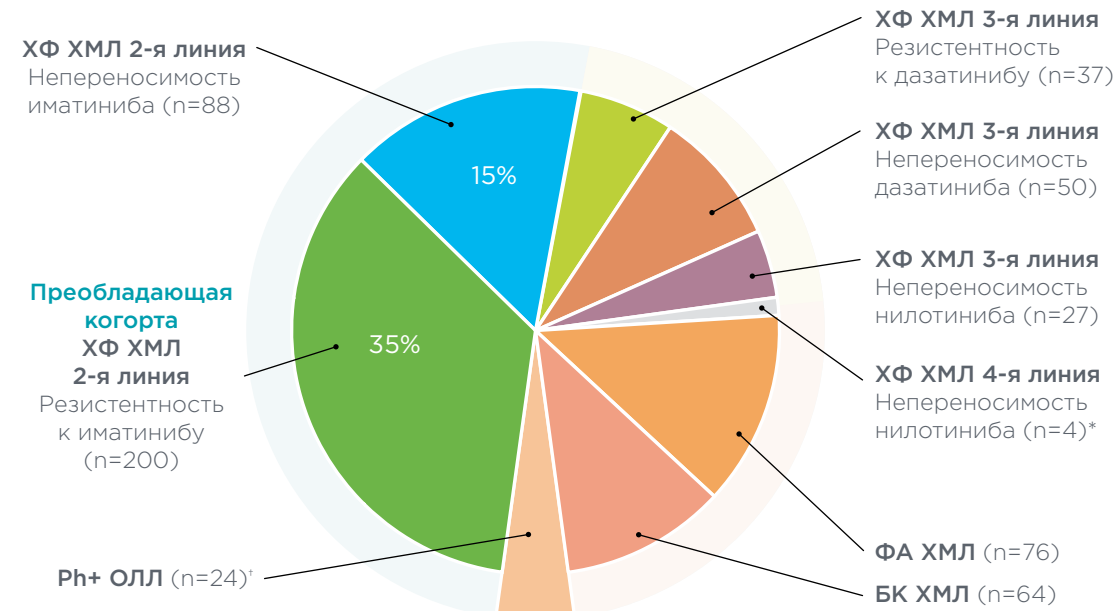
Исследование IRIS: 8-летнее наблюдение³



45% пациентов на иматинибе нуждаются в смене терапии³

Бозулиф в Исследовании 200^{4,5}

Ключевые конечные точки эффективности и когорты пациентов (n=570)^{4,5}



Когорта пациентов с ХМЛ	Ключевая конечная точка
Хроническая фаза (ХФ) 2-й линии (n=288)	Большой цитогенетический ответ
Хроническая фаза (ХФ) 3/4-й линии (n=118)	
Фаза акселерации ≥ 1 ИТК ранее (n=76)	Полный гематологический ответ
Бластный криз ≥ 1 ИТК ранее (n=64)	

*Три пациента с хронической фазой ХМЛ в 4-й линии и один пациент с непереносимостью нилотиниба в 3-й линии терапии
 Бозулиф не показан к применению при Ph+ ОЛЛ (Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз)²¹

Более 50% пациентов в Исследовании 200 получили Бозулиф во 2-й линии^{4,5}

Бозулиф доказал эффективность во 2-й линии терапии ХМЛ в Исследовании 200⁶

Эффективность препарата Бозулиф во 2-й линии⁶

	Резистентность к иматинибу	Непереносимость иматиниба	Всего
БЦО (Большой цитогенетический ответ)	58%	61%	59%
ПЦО (Полный цитогенетический ответ)	46%	54%	48%
БМО I (Большой молекулярный ответ)	34%	35%	35%

Эффективность ИТК 2-го поколения во 2-й линии терапии ХФ ХМЛ*

	Бозутиниб ⁶ n=288	Нилотиниб ⁷ n=321	Дазатиниб ⁸ n=167
Длительность наблюдения	≥ 24 месяца		
БЦО (ПЦО), %	59% (48%)	59% (44%)	63% (50%)
Удержание БЦО через 24 месяца	77%	77%	87%
БМО, %	35%	28%	37%
Трансформация в ФА/БК	4%	3%	< 3%
ВБП через 24 мес	81%	64%	81%
ОВ через 24 мес	91%	87%	91%

*Прямых сравнительных исследований не проводилось

ИТК 2-го поколения во 2-й линии терапии обладают сопоставимой эффективностью^{6,7,8}

Бозулиф подтвердил эффективность при длительном наблюдении^{9,10,11}

Эффективность бозутиниба в терапии предлеченных пациентов: отдаленные результаты наблюдения

	2-я линия ⁹	2-я линия ¹⁰	3-я линия ¹¹
Длительность наблюдения	5 лет	6 лет	4 года
БЦО	60%	71%	40%
ПЦО	50%	50%	32%
Выявляемость прогрессирования/смерти	19%	21%	24%
ОВ	84%	83%	78%

Бозулиф продемонстрировал убедительные результаты эффективности в 3-й линии* терапии ХМЛ⁵

	IM+DAS резистент.	IM+DAS непереносим.	IM+NI резистент.	IM+DAS ±NI**	Всего
БЦО	31% (11/35)	30% (13/43)	35% (9/26)	50% (2/4)	32% (35/108)
ПЦО	14% (5/35)	28% (12/43)	27% (7/26)	50% (2/4)	24% (26/108)

- Вероятность сохранения БЦО через 2 года составляла 59% среди отвечавших на терапию (расчет по Каплану-Майеру)[†]

*При резистентности к Иматинибу (IM) и Дазатинибу (DAS) и/или Нилотинибу (NI)

**Включая трех пациентов, ранее получавших все три ингибитора, и одного пациента с непереносимостью нилотиниба. Пациенты, пригодные для оценки, должны были пройти адекватное цитогенетическое обследование при определении исходных показателей. Пациенты с ПЦО при определении исходных показателей считались не ответившими при оценке цитогенетического ответа.

†В число ответивших включали пациентов с ПЦО и РСyR при определении исходных показателей, у которых сохранялся ответ после исходного визита.

Бозулиф доказал эффективность во 2-й и 3-й линиях терапии ХМЛ в течение 4-6-летнего наблюдения^{5,6,9-11}

Бозулиф обладает индивидуальным профилем активности в отношении частых мутаций¹²

Практически каждый второй случай резистентности связан с развитием мутаций в гене BCR-ABL¹

Мутация	IC ₅₀ -кратное увеличение по сравнению с WT (W=1)			
	Иматиниб	Бозутиниб	Дазатиниб	Нилотиниб
Д/Т	1,0	1,0	1,0	1,0
M224V	0,9	0,9	2,0	1,2
L248R	4,6	22,9	12,5	30,2
L248V	3,5	3,5	5,1	2,8
G250E	6,9	4,3	4,4	4,6
Q252H	1,4	0,8	3,1	2,6
Y253F	3,6	1,0	1,6	3,2
E253H	8,7	0,6	2,6	36,8
E255K	6,0	9,5	5,6	6,7
E255V	17,0	5,5	3,4	10,3
D276G	2,2	0,6	1,4	2,0
E279K	3,6	1,0	1,6	2,0
E292L	0,7	1,1	1,3	1,8
V299L	1,5	26,1	8,7	1,3
T315A	1,7	6,0	58,9	2,7
T315G	8,4	26,1	99,3	70,8
T315I	17,5	45,4	75,0	39,4
T315V	12,2	29,3	738,8	57,0
F317L	2,6	2,4	4,5	2,2
F317R	2,3	33,5	114,8	2,3
F317V	0,4	11,5	21,3	0,5
M343T	1,2	1,1	0,9	0,8
M351T	1,8	0,7	0,9	0,4
F359I	6,0	2,9	3,0	16,3
F359V	2,9	0,9	1,5	5,2
L364I	0,3	1,0	0,5	0,6
L384M	1,3	0,5	2,2	2,3
H396P	2,4	0,4	1,1	2,4
H396R	3,9	0,8	1,6	3,1
F486S	8,1	2,3	3,0	1,9
L248R+F359I	11,7	39,3	13,7	96,2

WT = дикий тип

Чувствительность	< 2
Частичная резистентность	2,01-4
Резистентность	4,01-10
Высокая резистентность	> 10

Эффективность и безопасность ИТК определяется профилем ингибирующей активности¹³

	Src	BCR-Abl	PDGF-R	c-Kit
Иматиниб (Phos. IC ₅₀)	> 1000 nM	192 nM	72 nM	99 nM
Нилотиниб (Phos. IC ₅₀)	> 1000 nM	19 nM	75 nM	209 nM
Дазатиниб (Phos. IC ₅₀)	0,1 nM	1,8 nM	2,9 nM	18 nM
Бозутиниб (Phos. IC ₅₀)	1,0 nM	0,5 nM	> 10 000 nM	6300 nM

Двойная блокада SRC/VcrAbl позволяет преодолевать как VcrAbl-зависимые, так и независимые причины резистентности к иматинибу¹⁴

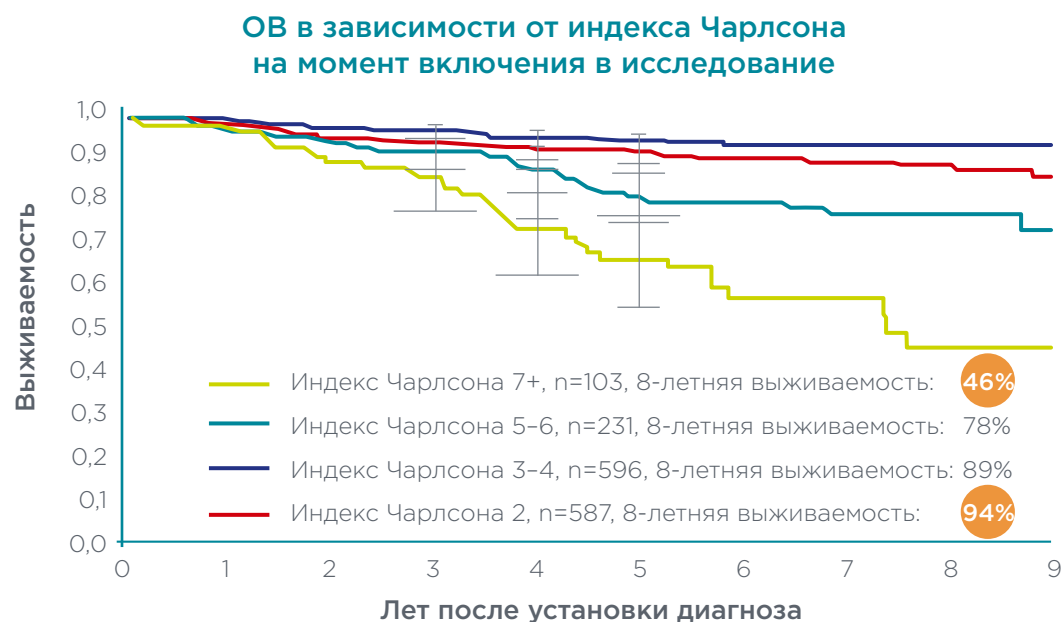
Бозулиф обладает минимальной ингибирующей активностью в отношении рецепторов PDGF и c-KIT*,¹⁵

* Ингибирование PDGFR-В может приводить к значительной задержке жидкости и микроангиопатии.¹⁶ Ингибирующее воздействие на PDGFR и c-KIT может оказывать негативное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний¹⁷

Уникальный профиль ингибирующей активности определяет соотношение эффективности и безопасности препарата Бозулиф¹³

Сопутствующие заболевания существенно ухудшают ОВ¹⁸

Влияние сопутствующих заболеваний на выживаемость при ХМЛ¹⁸



ОВ = общая выживаемость

Индекс коморбидности Чарлсона разработан для оценки отдаленного прогноза у больных с сопутствующими заболеваниями. Представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40)

- В рандомизированном исследовании CML IV проводилась оценка влияния сопутствующих заболеваний, выявленных на момент постановки основного диагноза, на отдаленные результаты терапии ХМЛ с использованием индекса коморбидности Чарлсона
- Оценка проводилась по 511 проиндексированным сопутствующим заболеваниям на основании данных, полученных от 1519 пациентов с ХМЛ
- Более высокие значения индекса Чарлсона ассоциировались с худшим прогнозом общей выживаемости

Сопутствующие заболевания у пациентов с ХМЛ снижают ОВ более чем в 2 раза¹⁸

Каждый второй пациент с ХМЛ имеет сопутствующее заболевание¹⁹

Для пациентов с ХМЛ характерно наличие сопутствующей патологии¹⁹

Заболеваемость и клинические характеристики 2904 пациентов с ХМЛ в Регистре по 20 европейским странам¹⁹

- Медиана возраста установки диагноза: 55,8 года
- Старше 60 лет: 44,1%
- Старше 65 лет: 29,2%

Сопутствующие заболевания

- Гипертензия: 25,7%
- ССЗ: 17,2%
- Диабет: 9,5%
- Хронические заболевания почек: 2,6%
- Хронические заболевания печени: 2,2%

42,9%

Статус коморбидности

- Без сопутствующей патологии: 44,5%
- С 1 сопут. патологией: 28,7%
- С 2 сопут. патологиями: 15,3%
- С более чем 3 патологиями: 11,5%

Наличие сопутствующих заболеваний является важным фактором при выборе терапии ХМЛ¹⁹

Бозулиф обладает благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности²⁰

Сосудистые НЯ – редкие и управляемые:²⁰

Сосудистые расстройства	Частота
Всего	13%
Связанные с терапией	3%
Артериальная гипертензия	
Все степени	6%
3/4-й степени	2%
Типы сосудистых НЯ	≤ 2%

- Выявлен 1 случай окклюзионной болезни периферических артерий 2-й степени у пациента, ранее получавшего нилотиниб. НЯ не связано с применением препарата Бозулиф и было купировано в течение 10 дней

Кардиологические НЯ – редкие и управляемые:²⁰

Кардиологические события	Частота
Выпот в перикард	3%
Фибрилляция предсердий	2%
Застойная сердечная недостаточность	2%
Тахикардия	2%
Сердцебиение	2%

- В связи с кардиологическими НЯ прием препарата Бозулиф был прекращен только у 2% пациентов (2 из 570 пациентов)

НЯ = нежелательные явления

Применение препарата Бозулиф оправдано для терапии ХМЛ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями²²

Бозулиф обладает благоприятным профилем безопасности в отношении гипергликемии и плеврального выпота⁴

Негематологические лабораторные отклонения 3-й и 4-й степени, выявленные у ≥ 5% пациентов²⁰

Лабораторные отклонения, n (%)		2 Л ХМЛ ХФ (n=286)	3 Л ХМЛ ХФ (n=118)	Всего (n=570)
Гипермагниемия	Степень 3	31 (11)	14 (12)	59 (10)
	Степень 4	0	0	0
Повышение АЛТ	Степень 3	29 (10)	6 (5)	44 (8)
	Степень 4	3 (1)	1 (1)	4 (1)
Гипофосфатемия	Степень 3	27 (9)	4 (3)	43 (8)
	Степень 4	1 (< 1)	0	2 (< 1)
Повышение липазы	Степень 3	26 (9)	7 (6)	37 (6)
	Степень 4	2 (1)	1 (1)	4 (1)
Гипергликемия	Степень 3	9 (3)	1 (1)	20 (4)
	Степень 4	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Гипонатриемия	Степень 3	5 (2)	1 (1)	16 (3)
	Степень 4	4 (1)	0	4 (1)

Плевральный выпот: низкая перекрестная токсичность у пациентов с непереносимостью предыдущей терапии дазатинибом⁵

Перекрестная непереносимость

	Непереносимость дазатиниба n	Явления 3/4-й степени n (%)	Прекращение лечения Бозулифом из-за нежелательного явления, n (%)
Любые НЯ	50	11 (22)	4 (8)
Гематологические	20	8 (40)	2 (10)
Тромбоцитопения	8	6 (75)	1 (13)
Панцитопения	5	0	0
Нейтропения	4	4 (100)	1 (25)
Гематотоксичность	2	0	0
Сердечно-сосудистые явления	2	0	1 (33)
Желудочно-кишечные явления	6	0	0
Диарея	2	0	0
Скелетно-мышечные явления	4	0	0
Расстройства дыхательной системы	23	3 (13)	1 (4)
Плевральный выпот	19	2 (11)	0
Диспноэ	3	1 (33)	1 (33)
Кожные нарушения	5	0	0

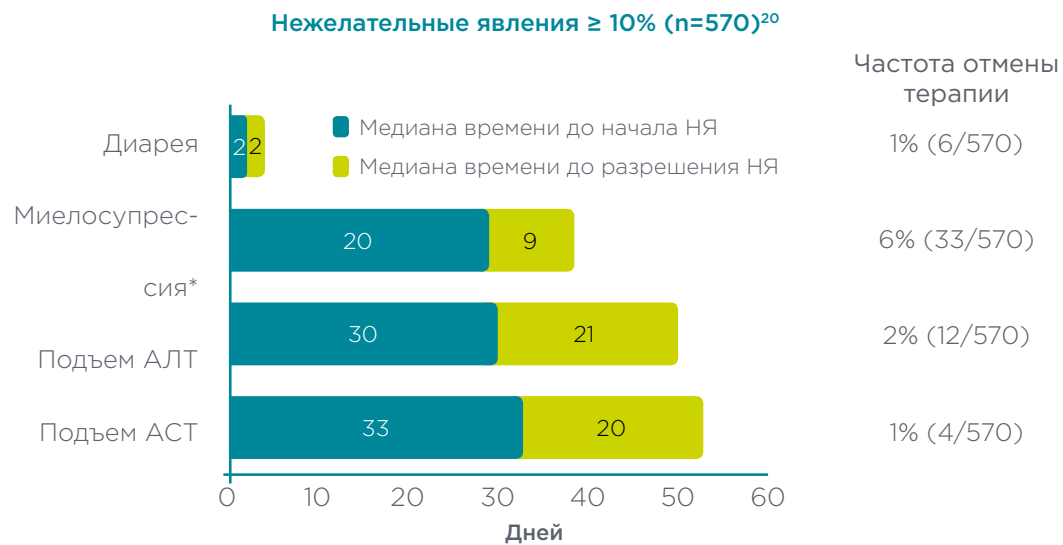
Применение препарата Бозулиф оправдано у пациентов с диабетом и риском возникновения плеврального выпота²²

Бозулиф обладает благоприятным профилем безопасности²⁰

Спектр НЯ

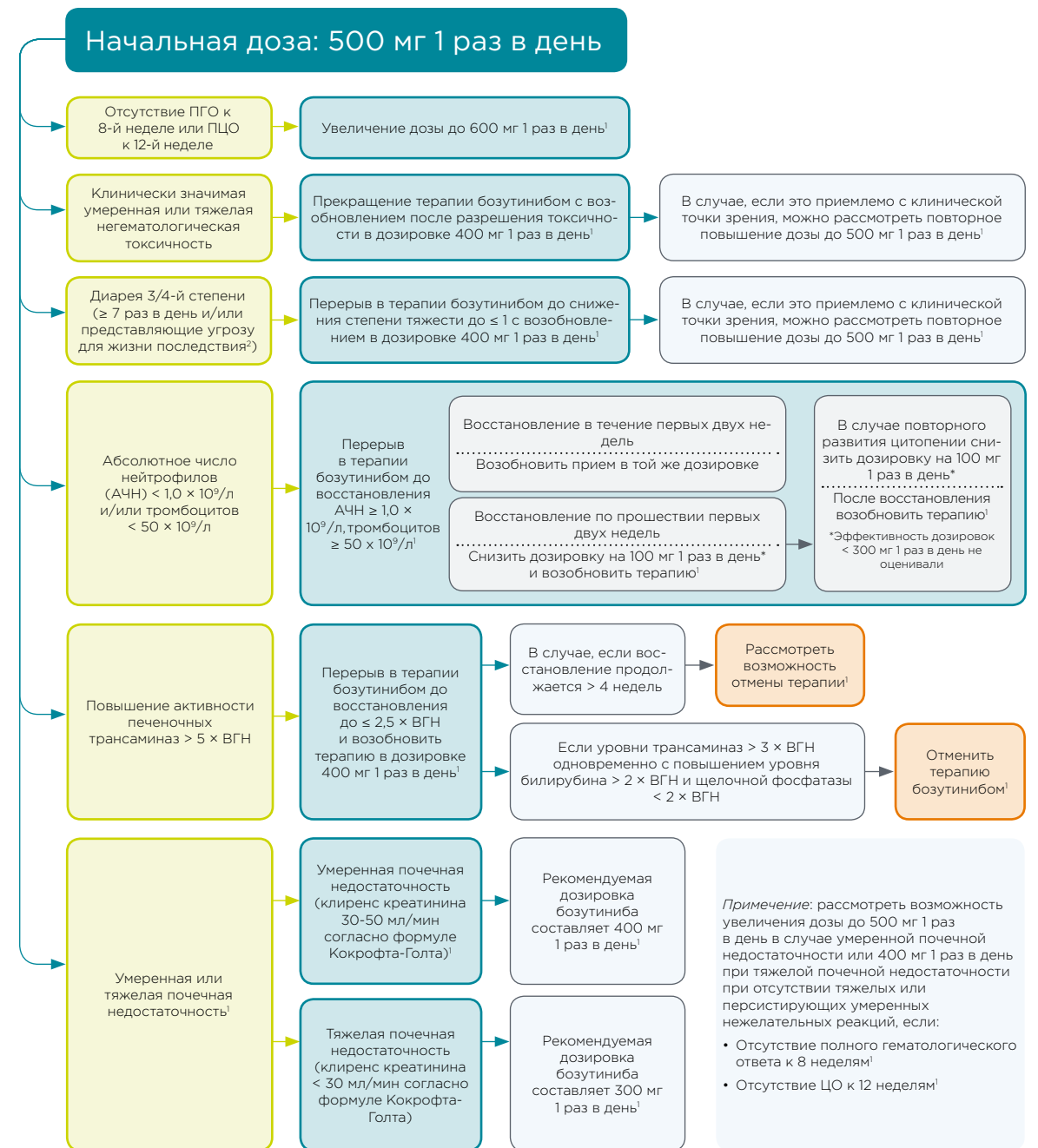


Контроль НЯ



Бозулиф обладает благоприятным и контролируемым профилем безопасности^{20,21,22}

Способ применения и дозы препарата Бозулиф²¹



Удобный режим применения и коррекции дозы²¹

Литература:

1. Baccarani M, Deininger M, Rosti G et al. Blood. 122:872-884, 2013
2. GINEMA CML Working Party (formerly ICSG on CML)
3. Deininger M et al. Blood. 2009;114(22):462. Abstract # 1126
4. Cortes JE et al. Blood. 2011;118:4567-76
5. Khoury HJ et al. Blood. 2012;119:3403-12
6. Gambacorti-Passerini C et al. Am J Hematol. 2014;89:732-42
7. Kantarjian HM et al. Blood. 2011 Jan 27;117(4):1141-5. Doi: 10.1182/blood-2010-03-277152
8. Shah NP et al. Haematologica. 2010 Feb;95(2):232-40. Doi: 10.3324/haematol.2009.011452
9. Lipton et al. J Clin Oncol. 2015;33(suppl): Abstract 7076.
10. Cortes JE et al. Presented at the 57th Annual Meeting of ASH. Dec 5-8, 2015, Orlando, FL. P4041
11. Cortes JE et al. American Journal of Hematology. Doi: 10.1002/ajh.24536
12. Redaelli et al. American Journal of Hematology. 2012 Nov; 87(11):E125-8
13. Ann Hematol (2015) 94(Suppl 2):S133-S140. Doi: 10.1007/s00277-015-2323-1
14. Leukemia & Lymphoma, January 2008;49(1): 19-26
15. Puttini M et al. American Association for Cancer Research. Doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-1199
16. Chest. 2009;136(4_MeetingAbstracts):61S-e-62S. Doi:10.1378/chest.136.4_MeetingAbstracts.61S-e
17. Hui Cheng et al. Circ Res. 2010;106:21-34
18. Saussele S et al. Presented at ASH 2013. Abs 91. Saussele S, et al. Blood. 2015;126:42-9
19. EUTOS population-based registry. VS Hoffmann. Leukemia. 2015;29: 1336-1343. Doi: 10.1038/leu.2015.73
20. Kantarjian HM et al. Blood 2014;123:1309-18
21. Инструкция по медицинскому применению препарата Бозулиф – таблетки 100 мг и 500 мг. Утверждена МЗ РФ 21.10.2015 г., рег. уд.: ЛП-002711 от 14.11.2014 г.
22. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia Leukemia. 2016;30:1648-1671

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бозулиф® (Бозутиниб) таблетки покрытые пленочной оболочкой 100 мг и 500 мг

Бозулиф® (Бозутиниб) – противоопухолевое средство, ингибитор протеинти-розинкиназы.

Показания к применению:

- Бозутиниб показан для лечения впервые диагностированного хронического миелолейкоза с положительной филадельфийской хромосомой (ХМЛ Ph+) в хронической фазе (ХФ) у взрослых
- Бозутиниб показан для лечения хронического миелолейкоза с положительной филадельфийской хромосомой (ХМЛ Ph+) в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе у взрослых при непереносимости или неэффективности предыдущей терапии хотя бы одним из ингибиторов тирозинкиназы, включая иматиниб, нилотиниб или дазатиниб

Противопоказания:

- гиперчувствительность к бозутинибу или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата;
- следует избегать одновременного применения с мощными или умеренными ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (недостаточно данных по безопасности и эффективности)

С осторожностью:

Следует с осторожностью применять бозутиниб одновременно со слабыми ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A, субстратами P-гликопротеина (P-gp), ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Следует соблюдать осторожность при применении бозутиниба у пациентов с аритмиями в анамнезе или с факторами, предрасполагающими к удлинению интервала QTc, с неконтролируемыми или тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически выраженную брадикардию и у пациентов, принимающих лекарственные средства, которые могут вызвать удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты и другие вещества, которые могут вызвать удлинение интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)), а также у пациентов с нарушением функции желудочно-кишечного тракта (недавние состояния или острые).

Способ применения и дозы:

Рекомендуется принимать бозутиниб внутрь, 1 раз в сутки, во время приема пищи. Пропианную дозу препарата необходимо принимать каждый день в одно и тоже время. Терапию бозутинибом следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития непереносимости к терапии. В случае пропуска дозы более чем на 12 часов не следует принимать дополнительную дозу препарата; необходимо принять обычную назначенную дозу на следующий день. *Впервые диагностированный ХМЛ Ph+ в хронической фазе* Рекомендуемая доза бозутиниба составляет 400 мг внутрь, 1 раз в сутки, во время приема пищи. *ХМЛ Ph+ в хронической фазе, фазе акселерации или бластном кризе при непереносимости или неэффективности предыдущей терапии* Рекомендуемая доза бозутиниба составляет 500 мг внутрь, 1 раз в сутки, во время приема пищи.

Перед назначением необходимо внимательно изучить полную инструкцию по применению.

Побочное действие:

Частота нежелательных реакций представлена по следую шей классификации: очень часто (≥10%), часто (≥1 % и <10 %): очень часто - диарея, рвота, боль в животе (в том числе боль в верхних и нижних отделах живота, дискомфорт в животе, болезненность в животе, боль в желудочно-кишечном тракте), тошнота, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), тромбоцитопения, анемия, нейтропения, лейкопения инфекционные заболевания (в том числе инфекции верхних и нижних дыхательных путей, вирусные инфекции дыхательных путей), снижение аппетита, головная боль, кашель, сыпь (в том числе макулопапулезная, зудящая сыпь, генерализованная сыпь, папулезная сыпь, макулярная сыпь), боль в суставах, утомляемость (в том числе недомогание), пирексия, отеки (в том числе отек лица, локальный отек, периферические отеки) часто - перикардильный выпот, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) (в том числе синдром удлиненного QT, вентрикулярная тахикардия), гипертонзия (в том числе повышение кровяного давления, повышение систолического давления, эссенциальная гипертонзия, гипертонический криз), звон в ушах, гастрит, гепатотоксичность (в том числе токсический гепатит, цитолитический гепатит), нарушение функции печени (в том числе отклонение от нормы показателей печеночных проб, повышение показателей печеночных проб, повышение активности аминотрансфераз), повышение активности липазы, амилазы в крови, повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), креатинфосфокиназы в плазме крови, повышение концентрации билирубина (в том числе гипербилирубинемия) в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, фебрильная нейтропения, лекарственная гиперчувствительность, пневмония (в том числе атипичная пневмония), грипп, бронхит, назофарингит, гиперкалиемия (в том числе повышение калия в крови), гипофосфатемия (в том числе понижение уровня фосфора в крови), дегидратация, головокружение, дисгевзия, диспноэ, плевральный выпот, крапивница, кожный зуд, акне, почечная недостаточность, боль в спине, миалгия, астения, боль в области грудной клетки (в том числе дискомфорт в области грудной клетки), боль

Передозировка:

Опыт лечения передозировки бозутиниба в клинических исследованиях ограничен отдельными случаями. Сообщений о развитии серьезных нежелательных явлений, ассоциированных с передозировкой, не поступало. При передозировке бозутиниба необходимо наблюдение пациента и проведение соответствующей поддерживающей терапии.

Срок годности: 4 года.

Условия отпуска: по рецепту.

Условия хранения: Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Производитель

«Эксцелла ГмбХ», Германия
Нюрнбергер Штр. 12, 90537 Фойхт, Германия

Выпускающий контроль качества:

«Пфайзер МэнюФэкчуринг Дойчленд ГмбХ», Германия
Адрес: Моосвальдалле 1, 79090 Фрайбург, Германия.

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Пфайзер Инновации»:

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Телефон: + 7 (495) 287-5000 Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067





Служба медицинской информации
Medinfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах
Pfizer на интернет-сайте **www.pfizermedinfo.ru**

ООО «Пфайзер Инновации»:
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00



PP-BOS-RUS-0013 25.10.2019

