

ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: НОВЫЙ ДОСТУПНЫЙ ПРЕПАРАТ БОРТЕЗОМИБА

16 сентября 2016 г. в Киеве состоялся I Международный симпозиум «Гематосаммит: последние достижения в диагностике и лечении множественной миеломы», в ходе которого украинской медицинской общественности был представлен новый препарат Брецер компанией «Dr. Reddy's Laboratories Ltd.», на сегодняшний момент являющийся единственным генерическим препаратом бортезомиба, продающимся в аптеках Украины*. В мероприятии приняли участие авторитетные украинские и зарубежные специалисты, которые вместе с многочисленной аудиторией гематологов со всех регионов Украины обсудили актуальные вопросы лечения пациентов с множественной миеломой, а также новые возможности украинской гематологии, которые предоставляют технологии лечения с бортезомибом.



Симпозиум открыл Раджив Наяк, директор по маркетингу и развитию представительства «Dr. Reddy's» в Украине, по приветствовал всех присутствующих и поблаго-

дарив их за то, что они, несмотря на занятость, нашли время принять участие в мероприятии. Р. Наяк рассказал о работе, которую компания «Dr. Reddy's» проводит в сфере онкологии. Так, компания является одной из ведущих в мире и Украине в сегменте производства онкологических препаратов, которые представлены в 26 странах, в том числе в США, Германии, Великобритании, Румынии, Австралии, Бразилии и др. Кроме того, «Dr. Reddy's» является поставщиком активных фармацевтических ингредиентов для цитостатических препаратов для ведущих мультинациональных фармацевтических компаний. Препарат бортезомиб компании «Dr. Reddy's», который в Украине представлен под торговым наименованием Брецер, утвержден во многих развитых странах мира, в частности в США, Великобритании и Германии.

Целью работы компании «Dr. Reddy's» является способствование распространению доступных и инновационных лекарственных средств. Для достижения этой цели компания делает дорогие препараты более доступными, помогает пациентам лучше контролировать свое заболевание, гарантирует наличие необходимых лекарств, удовлетворяет существующие потребности больных и сотрудничает с партнерами, помогая им достигать успехов.

*По итогам 42 нед 2016 г., по данным аналитической системы исследования рынка «PharmExplorer»/«Фармстандарт» компании «Proxima Research».



Гематосаммит продолжил Сергей Клименко, доктор медицинских наук, профессор, главный гематолог и трансфузиолог Министерства здравоохранения Украины, кото-

рый отметил, что повышение экономической доступности лекарственных средств создает условия для начала лечения с самой эффективной схемы терапии. О целесообразности начала терапии с применения наиболее эффективного варианта свидетельствует концепция гетерогенности опухоли. Для многих типов онкопатологии характерна поликлональность опухолевых клеток, при этом частота определяемых генетических аномалий при различных опухолях может варьировать в широких пределах. Однако следует учитывать, что в ходе развития и увеличения опухоли, как правило, возрастает и количество клонов с различными генетическими аномалиями, что в дальнейшем затрудняет подбор эффективного лечения. Поэтому при назначении терапии необходимо стремиться предотвратить увеличение опухоли в размерах и таким образом препятствовать ее эволюционированию, а значит, повышению клоновой гетерогенности.



Ирина Крячок, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела химиотерапии гемобластозов Национального института рака, во вступительном слове напомнила аудитории о недавно прошедшем Всемирном дне борьбы с лимфома-

ми. Профессор отметила, что 5-летняя выживаемость пациентов с этим заболеванием, получивших лечение в Национальном институте рака за последние 8 лет, повысилась на 12%. И. Крячок выразила уверенность, что каждая такая встреча — это маленький шаг к лучшему результату лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Докладчик также пожелала участникам, чтобы симпозиум добавил всем присутствующим знаний, вдохновения и веры в то, что появилась еще одна возможность лечения больных множественной миеломой.



Дарма Чоудари, доктор медицинских наук, старший научный консультант, директор подразделения трансплантации костного мозга в BLK Hospital, Нью-Дели, Индия.

Так, в ходе рандомизированного клинического исследования III фазы PETHEMA/GEM у пациентов с множественной миеломой изучали эффективность и профиль безопасности различных схем лечения: бортезомиб + талидомид + дексаметазон (VTD) по сравнению с комбинацией талидомид + дексаметазон (TD) и по сравнению с винкристином, BCNU, мелфаланом, циклофосфамидом, преднизолоном/винкристином, BCNU, доксорубицином, дексаметазоном/бортезомибом (VBMCP/VBAD/B). В качестве первичной конечной точки определен уровень полного ответа после индукции и после аутологической трансплантации стволовых клеток. В исследовании приняли

участие 386 пациентов в возрасте 65 лет и младше, которые были рандомизированы на 3 группы: участники первой ($n=130$) группы получали VTD, второй ($n=127$) — TD, третьей ($n=129$) — VBMCP/VBAD/B.

Согласно результатам исследования, уровень полного ответа был статистически достоверно выше в группе, получавшей VTD, по сравнению с пациентами, которым назначали TD (35% против 14%), а также теми, кто применял VBMCP/VBAD/B (35% против 21%). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания также была статистически достоверно выше в группе, получавшей VTD (56,2 против 28,2 и 35,5 мес соответственно). Общая 4-годичная выживаемость в группе применения VTD составила 74%, а в группах, которым назначали VBMCP/VBAD/B и TD, — 70 и 65% соответственно. Также следует отметить, что выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость у пациентов категории высокого риска согласно результатам цитогенетического анализа были ниже во всех группах лечения.

Результаты исследования свидетельствуют, что применение VTD-схемы лечения позволяет достичь полного ответа в пре- и посттрансплантационный период у большей доли пациентов, а также статистически достоверно повысить выживаемость без прогрессирования. Таким образом, применение VTD является высокоэффективным индукционным режимом, применяющимся перед аутологической трансплантацией стволовых клеток.

В другом рандомизированном исследовании III фазы SWOG S0777 сравнивали эффективность применения леналидомида + дексаметазона (Rd) и бортезомиба + леналидомида + дексаметазона (VRd) у пациентов с множественной миеломой, которые ранее не получали лечения. Затем терапию продолжали по схеме Rd до прогрессирования заболевания или отмены лечения в связи с его токсичностью. В исследовании приняли участие 525 пациентов.

Согласно результатам работы, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания в группе, получавшей VRd, составила 43 мес против 30 мес в группе, которой назначали Rd. И аналогично, медиана общей выживаемости в группе применения VRd была на 11 мес больше по сравнению с группой Rd и составила 75 мес.

Добавление бортезомиба к Rd (VRd)-индукции с последующим назначением Rd статистически достоверно улучшает результат терапии у пациентов с множественной миеломой, ранее не получавших лечения, в частности, повышаются выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость и уровень ответа на лечение. При этом лечение VRd имеет приемлемый профиль безопасности. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что VRd-индукция с последующим применением Rd имеет потенциал стать новым стандар-



том терапии у пациентов с множественной миеломой, ранее не получавших лечения.

Д. Чоудари представил также результаты сравнения эффективности терапии с применением бортезомиба и талидомида в качестве индукции перед трансплантацией стволовых клеток, а потом — как поддерживающей терапии. Так, в ходе рандомизированных исследований III фазы NOVON-65/GMMG-HD4, которые проходили в 2005–2008 гг., изучали эффективность бортезомиба в качестве лечения, предшествующего высокодозной терапии, и сравнивали эффективность поддерживающей терапии бортезомибом и талидомидом. В качестве первичных конечных точек были выбраны выживаемость без прогрессирования заболевания с поправкой на стадию патологического процесса. Вторичными конечными точками были ответ на лечение, общая выживаемость, профиль безопасности и выживаемость без прогрессирования заболевания (после применения мелфалана в высоких дозах). В исследование было вовлечено 827 пациентов.

По результатам исследования, применение бортезомиба позволяет улучшить выживаемость без прогрессирования заболевания и общую выживаемость у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, которые подходят для трансплантации.

Бортезомиб в сочетании с 2 циклами мелфалана в высоких дозах и аутологической трансплантацией стволовых клеток улучшает общую выживаемость пациентов, но не влияет на выживаемость без прогрессирования по сравнению с одним циклом мелфалана в высоких дозах. Продленное лечение с применением бортезомиба в значительной мере нивелирует негативный эффект таких факторов риска, как наличие делеции del(17p), повреждение почек и др.

Д. Чоудари также подчеркнул, что бортезомиб сегодня включен в рекомендации NCCN Guidelines в качестве первичной терапии для кандидатов на трансплантацию, как лечение для пациентов, которым

не показана трансплантация, а также в роли поддерживающей терапии.

Докладчик отметил, что применение новых генерических препаратов позволяет гематологам и онкологам проводить такое лечение в течение длительного периода после выполнения аутологической трансплантации стволовых клеток.

Симпозиум продолжила И. Крячок с докладом «Современные подходы к диагностике и лечению больных множественной миеломой в Украине». Докладчик привела результаты работы гематологической службы в Украине, в частности, отметив создание Национального канцер-регистра и анонсировала его усовершенствование, запланированное на ближайшее время.

В Украине удельный вес множественной миеломы в структуре гемобластозов составляет 10%, или 1% всех злокачественных опухолей. В нашей стране за год зарегистрировано 747 новых случаев множественной миеломы. Таким образом, заболеваемость этой патологией в Украине составляет 2,1 случая на 100 тыс. населения, для сравнения — аналогичный показатель в США и Европе достигает 4,3 и 4,1 соответственно. Это может свидетельствовать как об особенностях украинской популяции, так и недостаточном эффективном учете данного заболевания. Смертность от множественной миеломы в Украине составляет 1,2 случая на 100 тыс. жителей, в то время как в США и Европе — 3,1 и 2,7 соответственно. И. Крячок отметила небольшое повышение заболеваемости и смертности больных множественной миеломой за последние несколько лет. В Украине, как и в США, большинство пациентов с множественной миеломой составляют лица старшего возраста. К сожалению, по показателю 1-годичной и 5-летней выживаемости Украина значительно отстает от западных стран.

Далее докладчик подробно остановилась на подходах к стадированию и диагностике заболевания с учетом новых ре-

комендашій. Так, И. Крячок подчеркнула, что диагностика и лечение множественной миеломы в Украине в целом соответствуют мировым стандартам, однако остаются и некоторые проблемы в этой сфере, в частности доступность диагностических процедур и лекарственных средств.

И. Крячок рассказала о различных схемах терапии в зависимости от категории пациентов (кандидаты на трансплантацию, не кандидаты на трансплантацию, лица пожилого возраста и пр.), проанализировала рекомендации NCCN Guidelines (2016) для лечения множественной миеломы. К сожалению, многие из рекомендованных схем лечения недоступны в Украине в связи с тем, что соответствующие препараты не зарегистрированы у нас. Кроме того, многие из зарегистрированных препаратов имеют высокую стоимость, делающую их применение ограниченным для большинства пациентов; доступность лечения повышает появление генерических копий, например бортезомиба.

Также И. Крячок сообщила об ограниченных возможностях в сфере трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Украине. Так, в нашей стране работает только один Центр трансплантации костного мозга для взрослых (Киев), в то время как потребность в трансплантации в Украине составляет около 1000 в год, в том числе 170–190 при множественной миеломе, при этом в период с 2001 по 2012 г. всего проведено 456 таких трансплантаций при различных нозологических формах.

Далее И. Крячок детально представила подходы к лечению пациентов с рецидивами или рефрактерными формами множественной миеломы, отметив, что одним из препаратов, рекомендуемых в этом случае, является бортезомиб. Кроме того, согласно результатам исследований, применение VTD более эффективно по сравнению с TD как в отношении общей выживаемости, так и времени до прогрессирования заболевания.

В завершение И. Крячок подчеркнула, что соблюдение стандартов диагностики и лечения множественной миеломы в Украине является необходимым условием улучшения результатов терапии больных с данной патологией.



Опытном львовского Института патологии крови и трансфузионной медицины Национальной академии медицинских наук Украины в сфере диагностики и лечения множественной миеломы поделился его ведущий научный сотрудник Орест Цяпка. Докладчик представил обзор состояния проблемы в Украине и мире, рассказав об эпидемиологии множественной миеломы, современных подходах к диагностике и лечению, в том числе при рецидиве заболевания.

О. Цяпка привел результаты исследования, в котором изучали эффективность бортезомиба + бендамустина + преднизона у пациентов с впервые диагностированной/нелеченной множественной миеломой и почечной недостаточностью. Согласно результатам исследования, уровень ответа на терапию составил 83%, общая выживаемость — 61%, а выживаемость без прогрессирования через 12 мес после начала исследования — 57%. Таким образом, комбинация бортезомиба + бендамустина + преднизон является эффективной малотоксичной схемой терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой и почечной недостаточностью.

Также О. Цяпка поделился собственным опытом применения бортезомиба у пациентов с множественной миеломой. В исследовании приняли участие 94 пациента с данной патологией и 2 пациента с острой плазмоцитарной лейкемией, из которых 59 были назначены бортезомибсодержащие, а 37 — талидомидсодержащие режимы терапии. Аутологическую трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток после индукции проводили у 15 пациентов, из них успешными были 10. Согласно полученным результатам, проведение какого-либо лечения по поводу множественной миеломы перед применением бортезомибсодержащих режимов улучшает эффективность последних как

в контексте уровня ответа на лечение, так и относительно выживаемости без прогрессирования заболевания.

В рамках «Гематосаммита» был презентован итог совместной консенсусной работы ведущих украинских и индийских гематологов. В мае 2016 г. украинская делегация приняла участие в Международном Индо-Украинском экспертном митинге по множественной миеломе, который состоялся в столице Индии — Дели. Представители ведущих гематологических институтов Украины и Индии в ходе встречи нашли много общего в состоянии дел, текущих и перспективных подходах, а также вызовах украинской и индийской гематологии.

Результатом презентаций состояния помощи больным миеломой в данных развивающихся странах, активного экспертного обмена мнениями и обсуждения подходов к ведению заболевания и места бортезомиба стала подготовка консенсусной публикации «Management of Multiple Myeloma and Usage of Bortezomib; A Joint Reflection Paper from India and Ukraine».

Этот экспертный документ подан к публикации в один из известных международных специализированных журналов, а участники «Гематосаммита» смогли ознакомиться с интересными фрагментами публикации в предпечатном варианте.

Р. Наяк передал слово Олегу Натевко, руководителю онкодепартамента представительства «Dr. Reddy's» в Украине, который рассказал об этапах поставок препарата Брещер (бортезомиб) в нашу страну, а также анонсировал ориентировочную стоимость препарата. Как ожидается, это позволит сделать терапию множественной миеломы доступной более широкому кругу пациентов.



Евгения Гончарук, фото Сергея Бека

Информация о лекарственном средстве. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
БРЕЦЕР (BRECER). Состав. Бортезомиб. Лекарственная форма. Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций по 3,5 мг во флаконе № 1. Фармакологическая группа. Антиопластические средства. Код АТХ L01X32. Показания. Лечение множественной миеломы в составе комбинированной терапии с мелфаланом и преднизолоном у пациентов, ранее не получавших лечения и которым нельзя проводить высокодозную химиотерапию с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (терапия первой линии). Лечение прогрессирующей множественной миеломы в качестве монотерапии или в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином или дексаметазоном у пациентов, получивших хотя бы одну линию терапии и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или не подлежащих трансплантации (терапия второй линии). Лечение множественной миеломы в составе комбинированной терапии с дексаметазоном или дексаметазоном и талидомидом у пациентов, ранее не получавших лечения и подлежащих применению высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (индукционная терапия). Противопоказания. Повышенная чувствительность к бортезомибу, бору или любому из вспомогательных компонентов препарата. Острые диффузные инфильтративные легочные и перикардальные заболевания. Побочные реакции. Наиболее частыми побочными реакциями при лечении бортезомибом являются тошнота, диарея, запор, рвота, слабость, пирексия, тромбоцитопения, анемия, нейтропения, периферическая нейропатия (включая сенсорную), головная боль, парестезии, снижение аппетита, одышка, сыпь, инфекция *Herpes zoster* и миелиния. Среди редких тяжелых побочных реакций в процессе лечения бортезомибом сообщалось о сердечной недостаточности, синдроме лизиса опухоли, легочной гипертензии, синдроме оборотной задней лейкоэнцефалопатии, острых диффузных инфильтративных легочных нарушениях и редких случаях вегетативной нейропатии. Р.с. № UA/15186/01/01 от 03.06.2016 до 03.06.2021 г. Производитель. «Д-р Редди'с Лаботорис Лтд», Индия. За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди'с Лаботорис Лимитед», Столичное шоссе, 103, офис 11-Б, Киев, Украина, 03131, тел.: +380442075197. 7BRE-27-10-2016-ONCO. Отпускается по рецепту. Полная информация о применении лекарственного средства и полный перечень побочных реакций содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.