

Genfatinib® therapy for chronic phase chronic myeloid leukemia in routine clinical practiceT.V. Chagorova¹, V.V. Yablokova², P.A. Borkina³,
and N.A. Pryanikova³**ABSTRACT**

The article describes the outcomes of Genfatinib® therapy in routine clinical practice at the Regional Oncology Clinic (Penza) and Yaroslavl Regional Clinical Hospital (Yaroslavl). 62 patients with chronic myeloid leukemia (chronic phase) were treated at the above institutions from April 2012 to April 2013. The patients were assigned into the following groups: the first treatment group, where Genfatinib® was prescribed as an initial therapy at the time of diagnosis of chronic-phase chronic myeloid leukemia; the second group, where Genfatinib® was prescribed after the initial therapy with Gleevek®. The main objectives were assessment of the Genfatinib® efficacy (rates of complete or partial clinico-hematological, cytogenetic, and molecular responses), toxicity, and safety. It was shown that Genfatinib® used after previous therapy with Gleevek® caused no negative influence of the rates of clinico-hematological, cytogenetic, and molecular responses. In the patients who received Genfatinib® as an initial therapy, the complete clinico-hematological and cytogenetic and molecular responses were achieved by 3–5 and 3–6 months of treatment, respectively. The spectrum of adverse events observed with Genfatinib® therapy was similar to the one of Gleevek®.

Keywords: chronic myeloid leukemia, chronic phase, Genfatinib®, efficacy, safety.

¹ Regional Oncology Clinic, Penza 440071, Pr. Stroiteley, 37A, g. Penza, Russian Federation

² Yaroslavl Regional Clinical Hospital 150000, ul. Revolyutsionnaya, d. 5, g. Yaroslavl, Russian Federation

³ Moscow Representative Office of GENFA LTD (United Kingdom) 117246, Pr. Nauchnyy, d.8, str. 1, ofis 109, g. Moskva, Russian Federation

T.V. Chagorova, PhD, medical practitioner of the higher qualification, Head of hematology department chagorova.tatiana@mail.ru

V.V. Yablokova, PhD, Assistant professor, Division of oncology with hematology

P.A. Borkina, PhD, Manager of data and statistical analysis, Department of clinical studies, GENFA Ltd.

N.A. Pryanikova, PhD, Manager of clinical studies, Department of clinical studies, GENFA Ltd.

Correspondence should be sent to T.V. Chagorova

440071, Pr. Stroiteley, 37A, g. Penza, Russian Federation
Tel.: +7 (412) 415000

Корреспондентский адрес:

Т.В. Чагорова
440071, Пр. Строителей, 37А, г. Пенза, Российская Федерация
Тел.: +7 (412) 415000

Принято в печать: 1 октября 2013 г.

Генфатиниб® при хронической фазе хронического миелолейкоза в условиях рутинной клинической практикиТ.В. Чагорова¹, В.В. Яблокова², П.А. Боркина³, Н.А. Пряникова³**РЕФЕРАТ**

В статье приводятся результаты применения препарата Генфатиниб® (иматиниба мезилат) в условиях рутинной клинической практики в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (Пенза) и ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (Ярославль). В указанных лечебно-профилактических учреждениях амбулаторное лечение препаратом проводилось 62 пациентам с хроническим миелолейкозом в хронической фазе (ХМЛ ХФ) с апреля 2012 г. по апрель 2013 г. Пациенты были распределены на две группы: в первой — Генфатиниб® назначался в качестве первичного лечения сразу после установления диагноза ХМЛ ХФ; во второй — Генфатиниб® применялся после ранее проведенного лечения Гливек®. Основной задачей работы была оценка эффективности (частоты достижения полного и частичного клинко-гематологического, цитогенетического, а также молекулярного ответов), токсичности и безопасности Генфатиниба®. Было показано, что лечение Генфатинибом® не сопровождалось ухудшением гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов у пациентов, ранее получавших Гливек®. У пациентов, получавших Генфатиниб® в качестве первичной терапии, отмечалось достижение полного клинко-гематологического ответа к 3–5 мес. лечения, цитогенетического — к 3–6 мес., что подтверждает эффективность препарата. Спектр нежелательных явлений, зарегистрированных на фоне терапии Генфатинибом®, был сопоставим с таковым при терапии Гливек®.

Ключевые слова:

хронический миелолейкоз, хроническая фаза, Генфатиниб®, эффективность, безопасность.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) составляет 15–20 % всех лейкозов взрослых и является одним из наиболее тяжелых и инвалидизирующих заболеваний человека [1, 2]. По некоторым данным, частота заболеваемости хроническим миелолейкозом в хронической фазе (ХМЛ

ХФ) в Европе, Северной Америке и России составляет 1–2 случая на 100 000 взрослого населения в год [3]. В Российском регистре пациентов с ХМЛ в настоящее время имеется информация о 8000 человек [3–5].

Заболеваемость ХМЛ увеличивается с возрастом. Наиболее высокая заболеваемость регистрируется в возрасте 25–50 лет. ХМЛ редко

¹ ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»

440071, Пр. Строителей, 37А, г. Пенза, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия МЗ РФ

150000, ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, Российская Федерация

³ Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «ГЕНФА ЛТД» (Великобритания) в Москве

117246, Пр. Научный, д. 8, стр. 1, офис 109, г. Москва, Российская Федерация

встречается в возрасте до 18 лет, как исключение — в возрасте до 5 лет. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины (мужчины/женщины = 1,4:1) [3].

Частота выявления ХМЛ в настоящее время составляет не более 1–2 случаев на 100 000 населения в год [6]. Заболевание диагностируется в основном у людей социально активного возраста и характеризуется благоприятным течением при адекватном лекарственном контроле. Применение в клинической практике ингибиторов тирозинкиназы для лечения больных ХМЛ показало их высокую эффективность и значительно изменило качество жизни пациентов, снизило ежегодную летальность. В настоящее время такие пациенты социально адаптированы и, как правило, сохраняют работоспособность.

Стандартная терапия ХМЛ, принятая в России, предполагает обязательное применение ингибиторов тирозинкиназы первого поколения (иматиниба мезилат), которые централизованно предоставляются пациентам с ХМЛ бесплатно в рамках Федеральной программы «Семь нозологий» [3, 7]. В данной статье анализируется опыт применения Генфатиниба® (иматиниба мезилат, далее — иматиниб) [производитель — Laboratory Tuteur S.A.C.I.F.I.A. (Аргентина); произведено Laboratory Varifarma S.A. (Аргентина)], имевшегося в распоряжении лечебно-профилактических учреждений России в период с апреля 2012 г. по апрель 2013 г.

ЗАДАЧИ

В задачи настоящей работы входили:

- оценка эффективности Генфатиниба® (частоты достижения полного и частичного клинико-гематологического, цитогенетического, а также молекулярно-генетического ответов);
- анализ токсичности и безопасности препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Пензы в период с июля 2012 г. по март 2013 г. наблюдали 36 пациентов с ХМЛ ХФ. В ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» г. Ярославля в период с апреля 2012 г. по апрель 2013 г. терапию получало 26 пациентов. Лечение проводилось в соответствии со стандартом медицинской помощи больным с хроническим миелолейкозом, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 449 от 08.07.2005 г. Обработка и анализ данных проведен сотрудниками компании «ГЕНФА ЛТД».

В двух клиниках под наблюдением находилось 62 пациента, среди них 24 (38,71 %) мужчины и 38 (61,29 %) женщин в возрасте 15–79 лет на момент постановки диагноза ХМЛ. Ко времени начала приема Генфатиниба® возраст пациентов варьировал от 22 до 82 лет. Средний возраст пациентов составил 54 года (стандартное отклонение [SD] 15,7 года; 1-й квартиль — 45; 4-й квартиль — 66), медиана — 57,5 года. Продолжительность заболевания до начала терапии Генфатинибом® в среднем была 4,2 года (диапазон 0–17 лет), медиана 4 года.

Для оценки эффективности терапии ХМЛ ингибиторами тирозинкиназы, в частности иматинибом, Европейской сетью по изучению лейкозов (Еuropean LeukemiaNet) разработаны критерии оптимального, су-

боптимального ответов и отсутствия ответа, отражающие уровни редукции клона опухолевых клеток. Оптимальный ответ на терапию иматинибом определяется достижением полного гематологического ответа [8].

Полный гематологический ответ (ПГО) определялся как отсутствие клинической симптоматики и очагов экстрамедуллярного лейкоэмического роста, нормализация показателей крови (содержание тромбоцитов менее $450 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие незрелых гранулоцитов, число базофилов менее 5 %), нормализация размеров селезенки.

Цитогенетический ответ (ЦО) оценивался по доле Ph-позитивных клеток костного мозга: полный — 0 %, частичный — 1–35 %, малый — 36–65 %, минимальный — 66–95 %. Большой ЦО рассчитывали как математическую сумму полных и частичных ответов.

Полный молекулярный ответ (ПМО) определялся по отсутствию транскрипта *BCR-ABL*. Большой молекулярный ответ (БМО) — как снижение уровня *BCR-ABL* в 1000 раз по сравнению с уровнем экспрессии *BCR-ABL*-транскрипта до начала терапии.

У всех пациентов диагноз ХМЛ был подтвержден стандартным цитогенетическим исследованием (обнаружение Ph-хромосомы в клетках костного мозга) и/или молекулярно-генетическим исследованием (обнаружение химерного гена *BCR-ABL* в лейкоцитах крови). Для мониторинга терапии проводили общий анализ крови, а также повторные цитогенетические и молекулярно-генетические исследования. Токсичность оценивалась по «Общим критериям токсичности», версия 3.0. Безопасность лечения оценивали по жалобам пациента, данным физикального осмотра, а также результатам лабораторных исследований (общий клинический и биохимический анализы крови).

Лечение Генфатинибом® проводилось в амбулаторном режиме. Терапию начинали со стартовой дозы препарата 400 мг/сут внутрь. Некоторые пациенты, получавшие Гливек® в дозе 600 и 800 мг/сут, назначенной ранее в связи с субоптимальным ЦО и развитием фазы акселерации, продолжили терапию Генфатинибом® в тех же дозах.

Таким образом, под нашим наблюдением находилось 62 пациента, получавших Генфатиниб® в следующих дозах:

- 400 мг/сут ($n = 53$; 85,5 %);
- 600 мг/сут ($n = 5$; 8,1 %);
- 800 мг/сут ($n = 4$; 6,4 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты были разделены на две группы: в первую включены больные, получавшие Генфатиниб® в качестве первичного лечения сразу после установления диагноза ХМЛ, во вторую — пациенты, получавшие Генфатиниб® после ранее проведенной терапии Гливеком® (рис. 1).

В 1-ю группу включено 9 (14,5 %) пациентов. Длительность приема Генфатиниба® в данной группе составила 3–7 мес. (медиана 4,5 мес., SD 3,7 мес.). Всем больным 1-й группы был назначен Генфатиниб® в дозе 400 мг/сут. В связи с субоптимальным ЦО через 3 мес. от начала терапии у 1 больной доза Генфатиниба® была увеличена до 800 мг/сут.

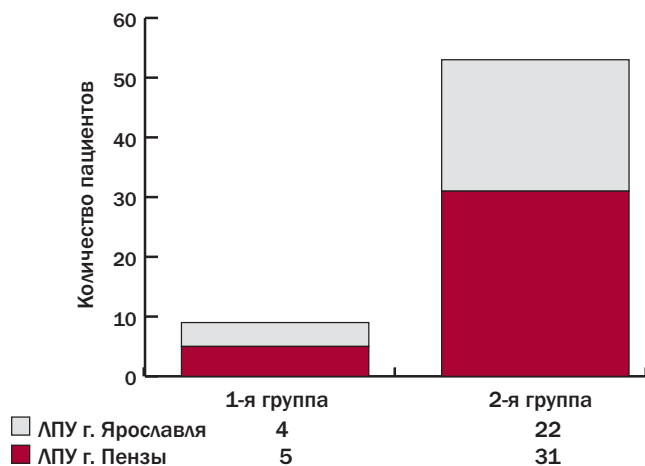


Рис. 1. Распределение пациентов по группам ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение.

Во 2-ю группу включены пациенты, ранее получавшие Гливек® ($n = 53$; 85,5 %). Длительность предшествующей терапии Гливек® составляла от 5 до 120 мес. (медиана 39,5 мес., SD 42,6 мес.). В данной группе Генфатиниб® в дозе 400 мг/сут получало 44 (83 %) пациента, 600 мг/сут — 5 (9 %), 800 мг/сут — 4 (8 %).

Показатели клинических и биохимических анализов крови, а также результаты повторных цитогенетических и молекулярно-генетических исследований и их динамика вносились в электронные формы компьютерного приложения Excel версии 2010. Для анализа полученных данных использовались методы описательной статистики.

В 1-й группе ($n = 9$) ПГО был достигнут:

- у 6 пациентов к 3-му месяцу терапии;
- у 2 пациентов к 5-му месяцу.

ПГО не достигнут:

- у 1 пациента; отмечалась лишь нормализация показателей крови.

У 3 пациентов 1-й группы через 3 мес. лечения Генфатинибом® констатирован полный цитогенетический ответ (ПЦО), у 1 пациентки через 6 мес. терапии ЦО не получен, у 5 пациентов ко времени написания статьи цитогенетическое исследование только планировалось.

Во 2-й группе ($n = 53$) ко времени перевода на терапию Генфатинибом® зарегистрированы:

- ПГО у 53 (100 %) больных;
- ПЦО — у 48 (90,5 %);
- частичный цитогенетический ответ (ЧЦО) — у 3 (5,7 %);
- отсутствие ЦО — у 3 (5,7 %);
- ПМО — у 28 (52,8 %);
- БМО — у 16 (30,2 %);
- отсутствие молекулярного ответа — у 10 (18,7 %).

Через 5–7 мес. от начала терапии Генфатинибом® проведены контрольные цитогенетические и молекулярно-генетические исследования:

- ПЦО сохранялся у 48 (90,5 %) больных;
- ЧЦО констатирован у 3 (5,7 %) больных;
- отсутствие ЦО — у 3 (5,7 %);
- ПМО — у 29 (54,7 %);
- БМО — у 16 (30,2 %);
- отсутствие молекулярного ответа — у 9 (16,9 %).

Таким образом, в динамике ПМО был получен у 29 пациентов, изменение молекулярно-генетического ответа наблюдалось только у 1 пациента (с ПМО до БМО).

Представленные в работе данные свидетельствуют об эффективности Генфатиниба®, сопоставимой с Гливек® (рис. 2). На фоне терапии Генфатинибом® не отмечалось потери полного клинико-гематологического и цитогенетического ответов ни у одного пациента. Ко времени начала терапии Генфатинибом® ПМО достигнут у 28 (52,8 %) пациентов, получавших Гливек®. По прошествии 7 мес. терапии Генфатинибом® ПМО констатирован у 29 (54,7 %) больных ХМЛ (ПМО установлен у 1 пациента с отсутствием молекулярного ответа).

Переносимость терапии Генфатинибом® врачами обеих клиник оценена в целом как хорошая. Тем не менее на фоне терапии Генфатинибом® были отмечены следующие побочные эффекты, которые проявлялись отдельно или сочетанно и не требовали снижения дозы препарата или полной его отмены (кроме одного пациента) (рис. 3):

- тошнота I–II степени ($n = 7$; 11,2 %);
- гематологическая токсичность — лейкопения, тромбоцитопения I–II степени, анемия, нейтропения ($n = 6$; 9,7 %);

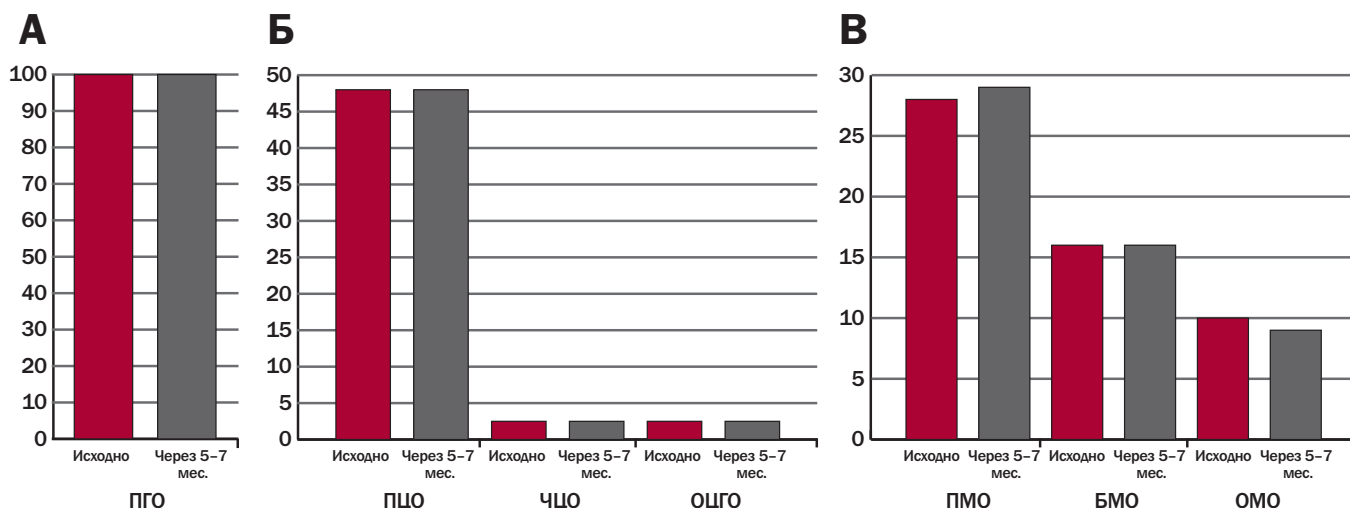


Рис. 2. Динамика гематологического (А), цитогенетического (Б) и молекулярного (В) ответов при лечении Генфатинибом® ПГО — полный гематологический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ; ОЦГО — отсутствие цитогенетического ответа; ПМО — полный молекулярный ответ; БМО — большой молекулярный ответ; ОМО — отсутствие молекулярного ответа.

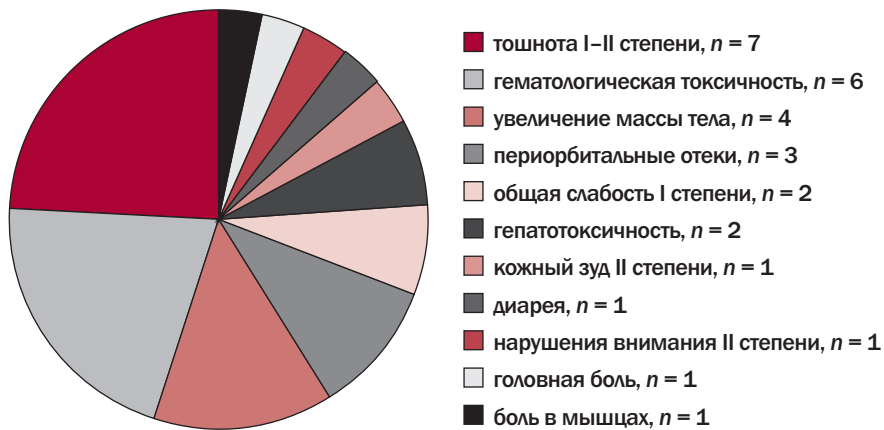


Рис. 3. Спектр нежелательных явлений Генфатиниба®

- увеличение массы тела ($n = 4$; 6,5 %);
- периорбитальные отеки ($n = 3$; 4,8 %);
- общая слабость I степени ($n = 2$; 3,2 %);
- гепатотоксичность — повышение билирубина, аламинотрансферазы, аспаратаминотрансферазы I–II степени ($n = 2$; 3,2 %);
- кожный зуд II степени ($n = 1$; 1,6 %);
- диарея ($n = 1$; 1,6 %);
- нарушения внимания II степени ($n = 1$; 1,6 %);
- головная боль ($n = 1$; 1,6 %);
- боль в мышцах нижних конечностей ($n = 1$; 1,6 %).

У 1 пациентки 1-й группы с учетом ее возраста (80 лет) при снижении числа лейкоцитов до $2,5 \times 10^9/\text{л}$ терапия Генфатинибом® была приостановлена на 1 нед. с последующим возобновлением лечения в той же дозе после восстановления количества лейкоцитов до нормальных значений.

У 7 пациентов 2-й группы отмечалась тошнота, не потребовавшая дополнительной терапии. У 1 пациента — боль в мышцах, больше нижних конечностей, потребовавшая назначения нестероидных противовоспалительных средств.

У 10 пациентов 2-й группы с тошнотой, головной болью и общей слабостью на фоне приема Генфатиниба® в дозе 400 мг/сут (4 таблетки по 100 мг/сут) отмечено исчезновение перечисленных побочных эффектов после перевода на прием 1 таблетки 400 мг/сут.

Спектр нежелательных явлений на фоне приема Генфатиниба® соответствует таковому при лечении Гливеком® [9].

По результатам собственных наблюдений можно заключить, что Генфатиниб® — эффективный препарат для лечения больных ХМЛ. Препарат безопасен и характеризуется приемлемым профилем токсичности.

ВЫВОДЫ

1. Генфатиниб® и Гливек® вполне сопоставимы по эффективности и безопасности при использовании у больных ХМЛ ХФ.
2. Перевод пациентов на Генфатиниб® не сопровождается ухудшением ранее полученных гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических результатов терапии Гливеком®.
3. У пациентов с ХМЛ ХФ, получавших Генфатиниб® в качестве первичного лечения, достигнут полный клинико-гематологический ответ к 3–5 мес. лечения, а цитогенетический и молекулярный ответы — к 3–6 мес.

4. Наблюдается уменьшение побочных эффектов при переводе пациентов на Генфатиниб® 1 таблетка 400 мг по сравнению с 4 таблетками по 100 мг.
5. Генфатиниб® в дозе 400 мг в 1 таблетке более удобен и лучше переносится.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

П.А. Боркина и Н.А. Пряникова являются представителями частной компании с ограниченной ответственностью «ГЕНФА ЛТД» (Великобритания) в Москве.

Другие авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Туркина А.Г. Хронический миелолейкоз. Руководство по гематологии. М.: Ньюмед, 2003: 251–64.
2. Туркина А.Г. Хронический миелолейкоз. Руководство по гематологии [Chronic myeloid leukemia. Manual on hematology]. М.: Ньюмед, 2003: 251–64.
3. Хронический миелоидный лейкоз у взрослых. Национальный клинический протокол. Кишинев, 2009: 7.
4. Туркина Г.А., Виноградова О.Ю., Хорошко Н.Д., Воробьев А.И. Достижения в диагностике и лечении больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации (2004–2008 гг.). Бюлл. сибир. мед. 2008; 3: 76–80. Федерации (2004–2008 гг.). Бюлл. сибир. мед. 2008; 3: 76–80.
5. Туркина Г.А., Виноградова О.Ю., Хорошко Н.Д., Воробьев А.И. Достижения в диагностике и лечении больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации (2004–2008 гг.). [Achievements in diagnosis and management of patients with chronic myeloid leukemia in Russian Federation (2004–2008)]. In: Bull. of Siber. med.]. Byull. sibir. med. 2008; 3: 76–80
6. Виноградова О.Ю. Клиническая эволюция хронического миелолейкоза в процессе лечения ингибиторами тирозинкиназ: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011: 7.
7. Виноградова О.Ю. Клиническая эволюция хронического миелолейкоза в процессе лечения ингибиторами тирозинкиназ: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011: 7.
8. Виноградова О.Ю., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Организация терапии хронического миелолейкоза. Первый общероссийский регистр больных хроническим миелолейкозом: анализ и перспективы. Журн. ONCOLOGY.RU® (Период. науч.-практ., реценз. электр. изд.) 2009: 1–17.
9. Виноградова О.Ю., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Организация терапии хронического миелолейкоза. Первый общероссийский регистр больных хроническим миелолейкозом: анализ и перспективы [Organization of therapy for chronic myeloid leukemia. First all-Russian register of patients with chronic myeloid leukemia: analysis and prospects. In: Journ. ONCOLOGY.RU® (Period. scientif-and-pract. peer-reveiwed ed.]. Zhurn. ONCOLOGY.RU® (Period. nauch.-prakt., retsenz. elektr. izd.) 2009: 1–17.
10. Куцев С.И. Генетический мониторинг таргетной терапии хронического миелоидного лейкоза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009: 3.
11. Куцев С.И. Генетический мониторинг таргетной терапии хронического миелоидного лейкоза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук [Genetic monitoring of target therapy for chronic myeloid leukemia: Author's summary of dissertation for the degree of DSci]. М., 2009: 3.

7. Стахина О.В., Туркина А.Г., Гусарова Г.А. и др. Отдаленные результаты выживаемости больных в поздней хронической фазе Ph+ хронического миелолейкоза при лечении иматиниба мезилатом (Гливек®). Вестн. гематол. 2009; 5(2): 42.

Stakhina O.V., Turkina A.G., Gusarova G.A. i dr. Otdalennyye rezultaty vyzhivayemosti bolnykh v pozdney khronicheskoy faze Ph+ khronicheskogo miyeloleukoza pri lechenii иматиниба мезилатом (Glivek®) [Long-term survival of patients with late-stage chronic phase Ph+ chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate (Gleevek®). In: Bull. of hematol.]. Vestn. gematol. 2009; 5(2): 42.

8. Куцев С.И., Шатохин Ю.В. Влияние перерывов терапии иматинибом на достижение цитогенетического и молекулярного ответов у больных хроническим миелолейкозом. Казан. мед. журн. 2009; 90(6): 827–31.

Kutsev S.I., Shatokhin Yu.V. Vliyaniye pereryvov terapii иматинибом na dostizheniye tsitogeneticheskogo i molekulyarnogo otvetov u bolnykh khronicheskim miyeloleukozom [Impact of interruptions in imatinib therapy on achievement of cytogenetic and molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia. In: Kazan. med. journ.]. Kazan. med. zhurn. 2009; 90(6): 827–31.

9. Ковалева Л.Г., Соколова М.А., Виноградова О.Ю. и др. Результаты многоцентрового исследования терапии гливеком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе. Гематол. и трансфузиол. 2007; 52(2): 13–7.

Kovaleva L.G., Sokolova M.A., Vinogradova O.Yu. i dr. Rezultaty mnogotsentrovogo issledovaniya terapii гливеком bolnykh khronicheskim miyeloleukozom v khronicheskoy faze [Results of multicenter study of Gleevek therapy in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. In: Hematol. & transfuziol.]. Gematol. i transfuziol. 2007; 52(2): 13–7.

