

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 компании «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 Найк**, директор по маркетингу и развитию представительства «Dr. Reddy's» в Украине, попригласив всех присутствующих и поблагодарив их за то, что они, несмотря на занятость, нашли время принять участие в мероприятии. Р. Найк 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 «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компании «Proxima Research».

Клиническая онкология, № 3 (23), 2016



Гематосаммит продолжил **Сергей Клименко**, доктор медицинских наук, профессор, главный гематолог и трансфузиолог Министерства здравоохранения Украины, который 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 клональной гетерогенности.



Ирина Крячок, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела химиотерапии гемобластозов Национального института рака, во вступительном слове напомнила аудитории о недавно проходившем 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 улучшению результатов 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-годовая 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 исследовании 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 анонсировав 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 недостаточно 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-годовой и 5-летней выживаемости Украина значительно отстает от западных стран.

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

комендаций. 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 трансплантациях 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.



Опытom 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, рассказал 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 бортезомиб + бендамустин + 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 плазмобластной 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 в 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. Няк перedal слово **Олегу Гнатенко**, руководителю онкодепартамента представительства «Dr. Reddy's» в Украине, который рассказал об этапах поставок препарата



Брецер (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 (BREXER). Состав. Бортезомиб. **Лекарственная форма.** Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций по 3,5 мг во флаконе № 1. **Фармакологическая группа.** Антинеопластические средства. **Код АТХ L01X.X32. 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 пептированным 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 перикардиальные 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 миалгия. 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 Лабораторис Лтд», Индия. За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди'с Лабораторис Лимитед», Столичный 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.**