

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**БОЗУЛИФ/ BOSULIF
(БОЗУТИНИБ/ BOSUTINIB)****(информация для специалистов)****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Бозулиф, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Бозулиф, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Бозулиф, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг бозутиниба (в виде моногидрата).
Бозулиф, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг бозутиниба (в виде моногидрата).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1 «Перечень вспомогательных веществ».

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой.

Таблетки 100 мг - желтые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «100» - на другой стороне.
Таблетки 500 мг - от светло-красного с коричневатым оттенком до красного овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «500» - на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Бозулиф показан для терапии взрослых пациентов с:

- впервые выявленным положительным по филадельфийской хромосоме хроническим миелоидным лейкозом (Ph+ ХМЛ) в хронической фазе (ХФ);
- Ph+ ХМЛ в ХФ, фазе акселерации (ФА) и бластной фазе (БФ), по поводу которого пациенты ранее получали терапию одним или несколькими ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) и для которых схемы с применением иматиниба, нилотиниба и дазатиниба не считаются приемлемыми вариантами терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт диагностики и лечения пациентов с ХМЛ.

Режим дозирования

Впервые выявленный Ph+ ХМЛ в ХФ

Рекомендуемая доза бозутиниба составляет 400 мг один раз в сутки.

Ph+ ХМЛ в ХФ, ФА или БФ при резистентности к предшествующей терапии или ее непереносимости

Рекомендуемая доза бозутиниба составляет 500 мг один раз в сутки.

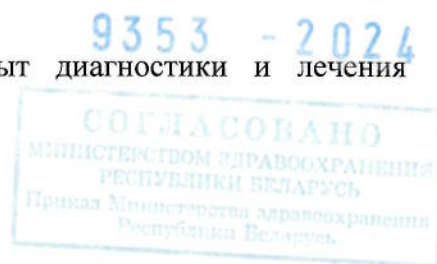
В ходе клинических исследований при применении препарата по обоим показаниям лечение бозутинибом продолжалось до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока у пациента не развивалась непереносимость препарата.

Коррекция дозы

В клиническом исследовании 1/2 фазы у пациентов с ХМЛ, у которых наблюдалась резистентность к предшествующей терапии или ее непереносимость, увеличение дозы препарата с 500 мг до 600 мг один раз в сутки при приеме препарата с пищей разрешалось для тех пациентов, у которых не наблюдался полный гематологический ответ (ПГО) к 8-ой неделе или полный цитогенетический ответ (ПЦО) к 12-ой неделе, и у которых не было выявлено нежелательных явлений 3 степени тяжести или выше, возможно связанных с исследуемым препаратом. В клиническом исследовании 3 фазы у пациентов с впервые выявленным ХМЛ в ХФ, получавших бозутиниб в дозе 400 мг, увеличение дозы с шагом 100 мг до максимальной дозы 600 мг один раз в сутки при приеме препарата с пищей разрешалось, если у пациента не удалось достичь уровня транскрипт BCR ABL (breakpoint cluster region-Abelson) $\leq 10\%$ через 3 месяца, не было зарегистрировано нежелательных реакций 3 или 4 степеней тяжести на момент увеличения дозы препарата и 2-ая степень тяжести всех негематологических токсических реакций уменьшилась по меньшей мере до степени тяжести 1. В клиническом исследовании 4 фазы у пациентов с Ph+ ХМЛ, ранее получавших 1 или более ИТК, было разрешено повышение дозы с 500 мг до 600 мг 1 раз в сутки во время еды у пациентов с неудовлетворительным ответом или с признаками прогрессирования заболевания при отсутствии любых нежелательных явлений 3 или 4 степени или стойких нежелательных явлений 2 степени.

В исследовании 1/2 фазы у пациентов с ХМЛ с резистентностью к предшествующей терапии или ее непереносимостью, у которых лечение было начато с дозы ≤ 500 мг, у 93 (93/558; 16,7%) пациентов доза препарата была увеличена до 600 мг в сутки.

В исследовании 3 фазы у пациентов с впервые выявленным ХМЛ в ХФ, у которых было начато лечение бозутинибом в дозе 400 мг, в общей сложности у 58 пациентов (21,6%) доза препарата была увеличена до 500 мг в сутки. Кроме того, у 10,4% пациентов в группе лечения бозутинибом имело место дальнейшее увеличение дозы до 600 мг в сутки.



В исследовании 4 фазы у пациентов с Ph+ ХМЛ, ранее получавших 1 или более ИТК и начавших лечение бозутинибом в дозе 500 мг в сутки, у 1 пациента (0,6%) доза была увеличена до 600 мг в сутки.

Дозы, превышающие 600 мг/сут, не изучались, следовательно, их не следует назначать.

Коррекция дозы в случае нежелательных реакций

Коррекция дозы в случае нежелательных реакций негематологического характера

В случае развития клинически значимой негематологической токсичности умеренной или тяжелой степени прием бозутиниба должен быть прерван и может быть возобновлен в дозе на 100 мг меньше один раз в сутки, как только токсичность разрешилась. В случае клинической необходимости следует рассматривать увеличение дозы до той дозы, которую пациент получал до ее снижения, с приемом один раз в сутки (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»). У пациентов использовались дозы менее 300 мг/сутки, однако их эффективность не установлена.

Повышенные уровни печеночных трансаминаз: в случае повышения печеночных трансаминаз до уровня более чем в 5 раз превосходящего верхнюю границу нормы (ВГН) прием бозутиниба должен быть прерван до восстановления уровня $\leq 2,5 \times \text{ВГН}$ и после этого может быть возобновлен в дозе 400 мг один раз в сутки. Если восстановление занимает более 4 недель, следует рассмотреть необходимость прекращения терапии бозутинибом. Если повышение уровня трансаминаз $\geq 3 \times \text{ВГН}$ возникает одновременно с повышением уровня билирубина $> 2 \times \text{ВГН}$ и понижением уровня щелочной фосфатазы $< 2 \times \text{ВГН}$, терапия бозутинибом должна быть отменена (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Диарея: в случае диареи 3–4 степеней тяжести по общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE) Национального института онкологии США (NCI) лечение бозутинибом следует прервать и возобновить в дозе 400 мг один раз в сутки после восстановления до степени тяжести ≤ 1 (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Коррекция дозы в случае нежелательных реакций гематологического характера

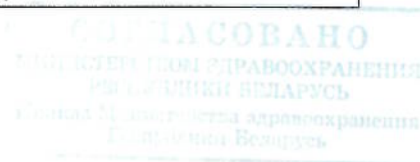
При тяжелой или устойчивой нейтропении и тромбоцитопении рекомендовано снижение дозы, как описано в таблице 1.

Таблица 1. Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении

АКН ^a $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или	Следует прекратить терапию бозутинибом до достижения АКН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.
Количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$	Возобновляют лечение бозутинибом в той же дозе, если в течение 2 недель произошло восстановление показателей. Если показатели анализа крови остаются низкими в течение > 2 недель, то после их восстановления снижают дозу на 100 мг и возобновляют лечение. При рецидиве цитопении снижают дозу на

	дополнительные 100 мг после восстановления показателей крови и возобновляют лечение.
	Дозы ниже 300 мг/сутки использовались; однако их эффективность не оценивалась.

^a АКН — абсолютное количество нейтрофилов



Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Для лиц пожилого возраста отсутствуют рекомендации специальной дозы. В связи с ограниченной информацией по применению препарата у лиц пожилого возраста следует проявлять осторожность в отношении этих пациентов.

Нарушение функции почек

Пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови, составляющим $>1,5 \times \text{ВГН}$, были исключены из исследований ХМЛ. В исследованиях наблюдалось повышение показателей воздействия (AUC - площадь под кривой зависимости концентрации от времени) у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек.

Впервые выявленный Rh+ ХМЛ в ХФ

Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина [КК] от 30 до 50 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба составляет 300 мг в сутки во время еды (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Для пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба составляет 200 мг в сутки во время еды (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Можно рассмотреть возможность увеличения дозы до 400 мг один раз в сутки во время еды для пациентов с умеренным нарушением функции почек или до 300 мг один раз в сутки для пациентов с тяжелым нарушением функции почек, если у них не наблюдались тяжелые или длительные умеренные нежелательные реакции и если у них не достигался адекватный гематологический, цитогенетический или молекулярный ответ.

Rh+ ХМЛ в ХФ, ФА или БФ при резистентности к предшествующей терапии или ее непереносимости

Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина [КК] от 30 до 50 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба составляет 400 мг в сутки (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Для пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта) рекомендуемая доза бозутиниба составляет 300 мг в сутки (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Можно рассмотреть возможность увеличения дозы до 500 мг один раз в сутки для пациентов с умеренным нарушением функции почек или 400 мг один раз в сутки для пациентов с тяжелым нарушением функции почек, если у них не наблюдались тяжелые

или длительные умеренные нежелательные реакции и если у них не достигался адекватный гематологический, цитогенетический или молекулярный ответ.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Из клинических исследований были исключены пациенты с неконтролируемыми или значимыми заболеваниями сердца (например, недавно перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность или нестабильная стенокардия). Следует проявлять осторожность в отношении пациентов с соответствующими заболеваниями сердца (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Недавнее или продолжающееся клинически значимое нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта

Из клинических исследований были исключены пациенты с недавними или продолжающимися клинически значимыми нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тяжелая рвота и/или диарея). Следует проявлять осторожность в отношении пациентов с недавними или продолжающимися клинически значимыми нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Дети

Безопасность и эффективность бозутиниба у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Бозулиф следует принимать перорально один раз в сутки во время еды (см. раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства»). При пропуске дозы пациенту не следует принимать дополнительную дозу, если с надлежащего времени приема прошло более 12 часов. Он должен принять обычную назначенную дозу на следующий день.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 «Перечень вспомогательных веществ».

Нарушение функции печени (см. разделы 5.1 «Фармакодинамические свойства» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отклонения от нормы функции печени

Лечение бозутинибом может быть связано с повышением уровней трансаминаз в сыворотке (аланинаминотрансферазы [АЛТ] и аспартатаминотрансферазы [АСТ]).

Повышение уровней трансаминаз обычно происходило на ранней стадии лечения (из числа пациентов, у которых наблюдалось повышение уровней трансаминаз любой степени тяжести, у >80% из них первое явление возникло в течение первых 3 месяцев). Пациенты, получающие бозутиниб, должны сдать анализы на биохимические показатели функции печени перед началом лечения, а затем ежемесячно в течение первых 3-х месяцев лечения и по клиническим показаниям.

Пациентам с повышенными концентрациями трансаминаз следует временно приостановить прием бозутиниба (с последующим снижением дозы после восстановления показателей до степени тяжести 1 или исходного уровня) и/или прекратить прием бозутиниба. Повышение концентраций трансаминаз, особенно при условии одновременного повышения концентрации билирубина, может быть ранним показателем поражения печени, вызванного препаратом, при этом лечение этих пациентов следует проводить соответствующим образом (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и 4.8 «Нежелательные реакции»).

Диарея и рвота

Лечение бозутинибом сопровождается диареей и рвотой, следовательно, пациенты с недавними или продолжающимися клинически значимыми нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта должны применять данный лекарственный препарат с осторожностью и только после тщательной оценки соотношения пользы и риска, поскольку соответствующие пациенты были исключены из клинических исследований. Лечение пациентов с диареей и рвотой следует проводить с применением стандартов ухода, включая применение противодиарейных или противорвотных лекарственных средств и/или восстановление объема потерянной жидкости. Кроме того, при этих явлениях также можно временно приостановить прием препарата, снизить дозу и/или прекратить терапию бозутинибом (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и 4.8 «Нежелательные реакции»). Противорвотное средство домперидон может удлинять интервал QT (QTc) и вызывать пируэтную тахикардию - аритмию. Таким образом, следует избегать одновременного назначения с домперидоном. Данный препарат должен использоваться только в том случае, если другие лекарственные препараты не эффективны. В таких ситуациях индивидуальная оценка соотношения пользы и риска является обязательной, а за пациентами следует вести наблюдение на предмет удлинения интервала QTc.

Миелосупрессия

Лечение бозутинибом может сопровождаться миелосупрессией, которая определяется как анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Общий анализ крови следует проводить один раз в неделю в течение первого месяца, а затем ежемесячно или по клиническим показаниям. При миелосупрессии необходимо/может назначаться временная приостановка приема бозутиниба, снижение дозы и/или прекращение терапии бозутинибом (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и 4.8 «Нежелательные реакции»).

Задержка жидкости

Лечение бозутинибом может сопровождаться задержкой жидкости, включая перикардиальный выпот, плевральный выпот, отек легких и периферический отек. За пациентами следует вести наблюдение и проводить лечение с применением стандартных методов лечения. Кроме того, при этих явлениях также можно временно приостановить прием препарата, снизить дозу и/или прекратить терапию бозутинибом (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и 4.8 «Нежелательные реакции»).

Липаза сыворотки крови

Наблюдалось повышение значений сывороточной липазы. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с панкреатитом в анамнезе. В случае если повышение липазы сопровождается абдоминальными симптомами, лечение бозутинибом следует прервать и рассмотреть соответствующие диагностические

мероприятия для того, чтобы исключить возможность панкреатита (см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения»).

Инфекции

Бозутиниб может вызвать предрасположенность пациентов к бактериальным, грибковым, вирусным или протозойным инфекциям.

Проаритмический потенциал

При использовании автоматизированного прибора для измерения было отмечено удлинение интервала QTc без сопутствующей аритмии. Пациентам с предрасположенностью к удлинению интервала QTc в анамнезе, пациентам, у которых наблюдались неконтролируемые или значимые сердечно-сосудистые заболевания, включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически значимую брадикардию, или пациентам, принимающим лекарственные средства, о которых известно, что они удлиняют интервал QTc (например, антиаритмические лекарственные средства и другие вещества, которые могут удлинить интервал QTc [см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»]), бозутиниб следует принимать с осторожностью. Наличие гипокалиемии и гипомagneмии у пациента может в дальнейшем усилить этот эффект.

Рекомендуется проводить мониторинг влияния приема препарата на QTc, а до начала лечения бозутинибом и по клиническим показаниям рекомендуется сделать исходную электрокардиограмму (ЭКГ). Необходимо провести коррекцию гипокалиемии или гипомagneмии до применения бозутиниба и периодически проводить их мониторинг во время лечения.

Нарушение функции почек

Лечение бозутинибом может привести к клинически значимому снижению функции почек у пациентов с ХМЛ. В клинических исследованиях у пациентов, получавших лечение бозутинибом, с течением времени наблюдалось снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKF). У пациентов с впервые выявленным ХМЛ в ХФ, которые получали препарат в дозе 400 мг, медианное снижение pCKF по сравнению с исходным уровнем составило 11,1 мл/мин/1,73 м² через 1 год и 14,1 мл/мин/1,73 м² через 5 лет нахождения на лечении. У пациентов с впервые выявленным ХМЛ, получавших препарат в дозе 500 мг, отмечалось медианное снижение pCKF составившее 9,2 мл/мин/1,73 м² через 1 год, 12,0 мл/мин/1,73 м² через 5 лет и 16,6 мл/мин/1,73 м² через 10 лет нахождения на лечении. У ранее получавших лечение пациентов в ХФ и с распространенными стадиями ХМЛ, получавших препарат в дозе 500 мг, медианное снижение pCKF составило 7,6 мл/мин/1,73 м² через 1 год, 12,3 мл/мин/1,73 м² через 5 лет и 15,9 мл/мин/1,73 м² через 10 лет нахождения на лечении. У пациентов с Ph⁺ ХМЛ, ранее получавших 1 или более ИТК в дозе 500 мг, медиана отклонения pCKF по сравнению с исходным уровнем составила 9,2 мл/мин/1,73 м² через 1 год и 14,5 мл/мин/1,73 м² через 4 года для пациентов на лечении.

Важно, чтобы до начала лечения оценивалась функция почек, а в ходе лечения бозутинибом проводилась периодическая оценка функции почек. Особое внимание должно уделяться пациентам с уже существующим снижением функции почек или пациентам с факторами риска дисфункции почек, включая сопутствующее применение лекарственных препаратов, которые могут вызвать нефротоксичность, например, диуретики, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

В исследовании нарушения функции почек воздействие бозутиниба возрастало у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек. Для пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек рекомендуется снижение дозы (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови, составляющим $>1,5 \times \text{ВГН}$, были исключены из исследований ХМЛ. На основе популяционного фармакокинетического анализа было отмечено повышение показателей воздействия (AUC) у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек в начале лечения во время исследования (см. разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Клинические данные весьма ограничены ($n=3$) для пациентов с ХМЛ с умеренным и тяжелым нарушением функции почек, получающих увеличенную дозу 600 мг бозутиниба.

Монголоидная раса

По данным популяционного фармакокинетического анализа, у представителей монголоидной расы наблюдались более низкие значения клиренса креатинина, что приводило к повышению экспозиции. Поэтому этих пациентов следует тщательно контролировать на предмет развития нежелательных реакций, особенно в случае повышения дозы.

Тяжелые кожные реакции

Бозутиниб может вызвать тяжелые кожные реакции, такие как синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Применение бозутиниба должно быть окончательно прекращено для пациентов, у которых наблюдаются тяжелые кожные реакции во время лечения.

Синдром лизиса опухоли

Вследствие возможного возникновения синдрома лизиса опухоли (СЛО) коррекция клинически значимого обезвоживания и лечение в связи с повышением уровня мочевой кислоты рекомендуются до начала лечения бозутинибом (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»).

Реактивация вируса гепатита В

Имеются сообщения о реактивации вируса гепатита В (HBV) у пациентов, являющихся хроническими носителями этого вируса, возникшей у этих пациентов после применения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) BCR-ABL. Некоторые случаи привели к острой печеночной недостаточности или фульминантному гепатиту, которые потребовали пересадки печени или стали причиной летального исхода.

Перед началом терапии бозутинибом пациентов следует проверять на наличие инфекции HBV. Следует проконсультироваться со специалистами, имеющими опыт в диагностике и лечении заболеваний печени и HBV, до начала лечения пациентов с положительным анализом крови на HBV (в том числе с активной формой заболевания) и пациентов, у которых получен положительный анализ на HBV во время лечения. За носителями HBV, которым требуется лечение бозутинибом, следует вести пристальное наблюдение с целью выявления признаков и симптомов активной инфекции HBV в

течение всего периода терапии и нескольких месяцев после ее прекращения (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»).

НД РБ

Фоточувствительность

Следует избегать или минимизировать воздействие прямых солнечных лучей или ультрафиолета (УФ) в связи с риском развития фоточувствительности на фоне терапии бозутинибом. Пациентам следует рекомендовать использовать такие средства защиты от солнца, как ношение одежды или применение солнцезащитных средств с высоким коэффициентом защиты от ультрафиолетового излучения (SPF).

Ингибиторы цитохрома Р 450 СYP3A

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с сильными или умеренными ингибиторами СYP3A, поскольку произойдет увеличение концентрации бозутиниба в плазме крови (см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

При необходимости одновременного применения других препаратов рекомендуется, если возможно, подбирать альтернативные лекарственные препараты, не ингибирующие СYP3A или ингибирующие его незначительно.

Если имеется необходимость в применении сильного или умеренного ингибитора СYP3A во время лечения бозутинибом, то следует рассмотреть приостановку лечения бозутинибом или снижение дозы бозутиниба.

Индукторы СYP3A

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с сильными или умеренными индукторами СYP3A, поскольку произойдет снижение концентрации бозутиниба в плазме крови (см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Влияние приема пищи

Следует избегать употребления грейпфрутсодержащих продуктов, включая сок грейпфрута и другие продукты, которые являются известными ингибиторами СYP3A (см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Натрий

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку 100 мг или 500 мг. Пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления натрия, должны быть проинформированы о том, что данный препарат практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на бозутиниб

Ингибиторы СYP3A

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с сильными ингибиторами СYP3A (включая, помимо прочих, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, мибефрадил, индинавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, боцепревир, талапревир,

грейпфрутсодержащие продукты, включая грейпфрутовый сок) или умеренными ингибиторами CYP3A (включая, помимо прочих, флуконазол, ципрофлоксацин, эритромицин, дилтиазем, верапамил, ампренавир, атазанавир, дарунавир/ритонавир, фосампренавир, апрепитант, кризотиниб, иматиниб), поскольку произойдет увеличение концентрации бозутиниба в плазме крови.

Необходимо проявлять осторожность, если одновременно с бозутинибом применяются слабые ингибиторы CYP3A.

При необходимости одновременного применения других препаратов рекомендуется, если возможно, подбирать альтернативные лекарственные препараты, не ингибирующие фермент CYP3A или ингибирующие его незначительно.

Если имеется необходимость в применении сильного или умеренного ингибитора CYP3A во время лечения бозутинибом, то следует рассматривать приостановку лечения бозутинибом или снижение дозы бозутиниба.

В исследовании у 24 здоровых добровольцев, которые принимали 5 суточных доз кетоконазола по 400 мг (сильный ингибитор CYP3A) одновременно с однократной дозой бозутиниба 100 мг натощак, кетоконазол увеличил значение $C_{\max}$ бозутиниба в 5,2 раза, а значение AUC бозутиниба в плазме крови увеличилось в 8,6 раза, по сравнению с монотерапией бозутинибом.

В исследовании 20 здоровых участников, которые принимали однократную дозу апрепитанта 125 мг (умеренный ингибитор CYP3A) одновременно с однократной дозой бозутиниба 500 мг после еды, апрепитант увеличивал значение $C_{\max}$ бозутиниба в 1,5 раза, а значение AUC бозутиниба в плазме крови увеличивалось в 2,0 раза, по сравнению с монотерапией бозутинибом.

Индукторы CYP3A

Следует избегать одновременного применения бозутиниба с сильными индукторами CYP3A (включая, помимо прочего, карбамазепин, фенитоин, рифампицин, зверобой) или умеренными индукторами CYP3A (включая, помимо прочего, бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил, нафциллин), поскольку произойдет снижение концентрации бозутиниба в плазме крови.

На основании значительного снижения воздействия бозутиниба, которое возникает при одновременном приеме бозутиниба с рифампицином, повышения дозы бозутиниба при одновременном его приеме с сильными или умеренными индукторами CYP3A вероятно недостаточно, чтобы компенсировать снижение уровня его воздействия.

Необходимо проявлять осторожность, если одновременно с бозутинибом используются слабые индукторы CYP3A.

После одновременного применения одной дозы бозутиниба с 6-ю суточными дозами рифампицина по 600 мг у 24 здоровых добровольцев после приема пищи воздействие бозутиниба ($C_{\max}$ и AUC в плазме крови) снизилось на 14% и 6%, соответственно, относительно значений, когда бозутиниб 500 мг применялся в качестве монотерапии.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Необходимо проявлять осторожность при одновременном применении бозутиниба с ИПП. Антациды короткого действия должны рассматриваться как альтернатива ИПП;

время приема бозутиниба и антацидов по возможности не должно совпадать (т.е., утренний прием бозутиниба и вечерний прием антацидов). Бозутиниб проявляет pH зависимую растворимость в воде *in vitro*. Когда однократная пероральная доза бозутиниба (400 мг) была применена одновременно с несколькими пероральными дозами лансопризола (60 мг) в исследовании у 24 здоровых добровольцев натошак, значения $C_{\max}$ и AUC бозутиниба снизились до 54% и 74%, соответственно, относительно значений, когда бозутиниб (400 мг) применялся в качестве монотерапии.

Влияние бозутиниба на другие лекарственные препараты

В исследовании на 27 здоровых добровольцах, у которых однократная доза бозутиниба 500 мг применялась одновременно с однократной дозой 150 мг дабигатрана этексилата мезилата (субстрат Р гликопротеина [P gp]) после приема пищи, бозутиниб не увеличил значение $C_{\max}$ или значение AUC дабигатрана в плазме крови по сравнению с применением дабигатрана этексилата мезилата в качестве монотерапии. Результаты исследования показывают, что бозутиниб не проявляет клинически значимых Р gp ингибирующих эффектов.

Исследование *in vitro* показывает, что маловероятно возникновение межлекарственных взаимодействий, вызванных терапевтическими дозами бозутиниба, которые индуцируют метаболизм лекарственных препаратов, являющихся субстратами CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Исследования *in vitro* показали, что в клинических условиях маловероятны межлекарственные взаимодействия, вызванные терапевтическими дозами бозутиниба, которые ингибируют метаболизм препаратов, являющихся субстратами CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5.

Исследования *in vitro* указывают на низкую способность бозутиниба к ингибированию белка резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP, системно), транспортного полипептида органических анионов (OATP)1B1, OATP1B3, транспортера органических анионов (OAT)1, OAT3, транспортера органических катионов (OCT)2 при его концентрациях, наблюдаемых в клинической практике, однако бозутиниб способен ингибировать активность BCRP в ЖКТ и активность OCT1.

Антиаритмические лекарственные препараты и другие вещества, которые могут увеличить интервал QT

Пациентам, у которых наблюдается или может развиваться удлинение интервала QT, включая пациентов, которые принимают антиаритмические лекарственные препараты, такие как амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол, или другие лекарственные препараты, которые могут привести к удлинению интервала QT, такие как хлорохин, галофантрин, кларитромицин, домперидон, галоперидол, метадон и моксифлоксацин (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»), бозутиниб следует применять с осторожностью.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом: методы контрацепции

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии и по меньшей мере в течение 1 месяца после приема последней дозы препарата и исключить возможность беременности во время лечения

бозутинибом. Кроме того, пациентам следует сообщать, что рвота или диарея могут снизить эффективность пероральных контрацептивов, предотвращая полное всасывание.

Беременность

Данные о применении бозутиниба у беременных женщин ограничены. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность препарата (см. раздел 5.3 «Данные доклинической безопасности»). Бозутиниб не рекомендуется применять во время беременности или у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию. Если бозутиниб применяется во время беременности, или если пациентка забеременеет во время приема бозутиниба, то она должна быть проинформирована о потенциальном риске для плода.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли бозутиниб или его метаболиты в женское грудное молоко. Исследование [14С] бозутиниба, меченного радиоактивным изотопом, на крысах продемонстрировало экскрецию связанной с бозутинибом радиоактивности через грудное молоко (см. раздел 5.3 «Данные доклинической безопасности»). Нельзя исключить потенциальный риск препарата для грудных детей. В период лечения бозутинибом грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

По данным доклинических исследований бозутиниб обладает возможностью ослабления репродуктивной функции и фертильности у человека (см. раздел 5.3 «Данные доклинической безопасности»). Мужчинам, получающим лечение бозутинибом, рекомендуется обращаться за консультацией по консервации спермы до начала лечения в связи с возможностью снижения фертильности по причине терапии бозутинибом.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Бозутиниб не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, пациентам, принимающим бозутиниб, которые испытывают головокружение, повышенную утомляемость, ухудшение зрения или другие нежелательные реакции с возможным влиянием на способность безопасно управлять автотранспортными средствами или работать с механизмами, следует отказаться от этих видов деятельности, пока сохраняются эти нежелательные реакции.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В общей сложности 1372 пациента с лейкозом получили по меньшей мере 1 дозу бозутиниба в качестве монотерапии. Медиана продолжительности лечения составила 26,30 месяца (диапазон: от 0,03 до 170,49 месяца). У этих пациентов был впервые диагностирован ХМЛ в ХФ, либо у них имелся ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации или бластной фазе или Ph+ острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) с резистентностью к предшествующей терапии или ее непереносимостью. Из этих

пациентов 268 пациентов (начальная доза 400 мг) и 248 пациентов (начальная доза 500 мг) были пациентами из 2-х исследований 3 фазы, с диагнозом ХМЛ, ранее не получавшими лечение, 60 пациентов (начальная доза 400 мг) с ранее не леченным ХМЛ были из исследования 2 фазы, 570 пациентов и 63 (фаза 2: начальная доза 500 мг) пациента были из 2-х исследований фазы 1/2, страдали Ph⁺ лейкозом и ранее получали лечение, и 163 (начальная доза 500 мг) ранее получавших лечение пациента с ХМЛ были из исследований фазы 4. Медиана продолжительности лечения составила 55,1 месяца (диапазон: от 0,2 до 60,05 месяца), 61,6 месяца (от 0,03 до 145,86 месяца), 15,3 месяца (диапазон: от 0,3 до 21,8 месяца), 11,1 месяца (диапазон: от 0,03 до 170,49 месяца), 30,2 месяца (диапазон: от 0,2 до 85,6 месяца) и 37,80 месяца (диапазон: от 0,16 до 50,0), соответственно. Анализ данных по безопасности включал данные из завершеного дополнительного исследования.

Имеется сообщение об одной нежелательной реакции, по меньшей мере, любой степени токсичности у 1349 пациентов (98,3%). Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными у $\geq 20\%$ пациентов, были: диарея (80,4%), тошнота (41,5%), боль в животе (35,6%), тромбоцитопения (34,4%), рвота (33,7%), сыпь (32,8%), повышение активности АЛТ (28,0%), анемия (27,2%), пирексия (23,4%), повышение активности АСТ (22,5%), повышенная утомляемость (32,0%) и головная боль (20,3%). По меньшей мере, 1 нежелательная реакция 3 или 4 степени тяжести была зарегистрирована у 943 пациентов (68,7%). Нежелательными реакциями 3 или 4 степени тяжести, зарегистрированными у $\geq 5\%$ пациентов, были: тромбоцитопения (19,7%), повышение активности АЛТ (14,6%), нейтропения (10,6%), диарея (10,6%), анемия (10,3%), повышение уровня липазы (10,1%), АСТ (6,7%), и сыпь (5,0%).

Список нежелательных реакций в виде таблицы

Имеются сообщения о следующих нежелательных реакциях у пациентов в рамках клинических исследований бозутиниба (таблица 2). Они представляют оценку данных по нежелательным реакциям, полученных у 1372 пациентов, у которых был впервые выявлен ХМЛ в ХФ, или которые страдали ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации или бластной фазе с резистентностью к лечению или его непереносимостью, или которые страдали Ph⁺ ОЛЛ, получивших по меньшей мере 1 дозу бозутиниба в виде монотерапии. Эти нежелательные реакции представлены по системно-органным классам и частоте возникновения. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $1/1000$), очень редко ($<1/10\ 000$) и неизвестно (оценка не может быть сделана на основании доступных данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции расположены в порядке понижения степени их серьезности.



Таблица 2. Нежелательные реакции на бозутиниб

Инфекции и инвазии	
Очень часто	Инфекция дыхательных путей (включая инфекцию нижних дыхательных путей, вирусную инфекцию дыхательных путей, инфекцию верхних дыхательных путей, вирусную инфекцию верхних дыхательных путей), назофарингит
Часто	Пневмония (включая атипичную пневмонию, бактериальную пневмонию, грибковую пневмонию, некротизирующую пневмонию, стрептококковую пневмонию), грипп (включая грипп H1N1), бронхит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Нечасто	Синдром лизиса опухоли**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Тромбоцитопения (включая уменьшение количества тромбоцитов), нейтропения (включая уменьшение количества нейтрофилов), анемия (включая снижение уровня гемоглобина, уменьшение количества эритроцитов)
Часто	Лейкопения (включая уменьшение количества лейкоцитов)
Нечасто	Фебрильная нейтропения, гранулоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	
Часто	Лекарственная гиперчувствительность
Нечасто	Анафилактический шок
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	Снижение аппетита
Часто	Обезвоживание, гиперкалиемия (включая повышение содержания калия в крови), гипофосфатемия (включая снижение содержания фосфора в крови)
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головокружение, головная боль
Часто	Дисгевзия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Часто	Шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	
Часто	Перикардальный выпот
Нечасто	Перикардит
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Артериальная гипертензия (включая повышение артериального давления, повышение систолического артериального давления, эссенциальную гипертензию, гипертонический криз)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто	Плевральный выпот, одышка, кашель
Часто	Легочная гипертензия (включая легочную артериальную гипертензию, повышение легочного артериального давления), дыхательная недостаточность
Нечасто	Острый отек легких (включая отек легких)
Неизвестно	Интерстициальная болезнь легких
Желудочно-кишечные нарушения	
Очень часто	Диарея, рвота, тошнота, боли в животе (включая дискомфорт в животе, боль в нижней части живота, боль в верхней части живота,

	болезненность при пальпации живота, гастроинтестинальная боль)
Часто	Желудочно-кишечное кровотечение (включая кровотечение из анального канала, желудочное кровотечение, кишечное кровотечение, кровотечение в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, ректальное кровотечение, кровотечение в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта), панкреатит (включая острый панкреатит), гастрит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	Гепатотоксичность (включая гепатит, токсический гепатит, нарушение функции печени), отклонение от нормы функции печени (включая повышение активности печеночных ферментов, отклонение от нормы биохимических показателей функции печени, повышение биохимических показателей функции печени, повышение уровня трансаминаз)
Нечасто	Повреждение печени (включая медикаментозное поражение печени, гепатоцеллюлярное повреждение)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	Сыпь (включая макулярную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь и зудящую сыпь), зуд
Часто	Реакция фоточувствительности (включая полиморфную световую сыпь), крапивница, акне
Нечасто	Многоформная эритема, эксфолиативная сыпь, лекарственная сыпь
Неизвестно	Синдром Стивенса-Джонсона**, токсический эпидермальный некролиз**
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Очень часто	Артралгия, боль в спине
Часто	Миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто	Острое поражение почек, почечная недостаточность, нарушение функции почек
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	Отек (включая отек век, отек лица, генерализованный отек, локализованный отек, периферический отек, периорбитальный отек, периорбитальную припухлость, периферическую припухлость, припухлость, припухлость века), пирексия, повышенная утомляемость (включая астению, недомогание)
Часто	Боль в грудной клетке (включая чувство дискомфорта в грудной клетке), боль

СОГЛАСОВАНО
 Министр здравоохранения
 Республики Беларусь
 Подпись Министра здравоохранения
 Республики Беларусь

Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	Повышение активности липазы (включая гиперлипаземию), повышение уровня аланинаминотрансферазы (включая отклонения от нормы аланинаминотрансферазы), повышение уровня аспаратаминотрансферазы, повышение уровня креатинина в крови
Часто	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (включая синдром удлиненного интервала QT) повышение уровня амилазы (включая гиперамилаземию), повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, повышение гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня билирубина в крови (включая гипербилирубинемия, повышение уровня конъюгированного билирубина, повышение уровня неконъюгированного билирубина в крови)

** Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе пострегистрационного периода.

Описание отдельных нежелательных реакций

Ниже приведены описания, основанные на оценке безопасности в популяции, включавшей 1372 пациента, которые получили по меньшей мере 1 дозу бозутиниба и имели либо впервые выявленный ХМЛ в ХФ, или у которых наблюдалась резистентность к предшествующему лечению или его непереносимость по поводу ХМЛ в ХФ, ФА или БФ либо Ph+ ОЛЛ.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Из числа 372 пациентов (27,1%) с зарегистрированной анемией у 6 пациентов было прекращено лечение бозутинибом по причине анемии. Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 95 пациентов (25,5%), степень тяжести 2 - у 135 пациентов (36,3%), степень тяжести 3 наблюдалась у 113 пациентов (30,4%) и степень тяжести 4 отмечалась у 29 пациентов (7,8%). Среди этих пациентов медиана времени до первого явления составляла 29 дней (диапазон: от 1 до 3999 дней) и медиана продолжительности явления составляла 22 дня (диапазон: от 1 до 3682 дней).

Из числа 209 пациентов (15,2%) с зарегистрированной нейтропенией у 19 пациентов было прекращено лечение бозутинибом по причине нейтропении. Максимальный уровень токсичности 1 степени тяжести отмечался у 19 пациентов (9,1%), 2 степень - у 45 пациентов (21,5%), 3 степень тяжести наблюдалась у 95 пациентов (45,5%), а 4 степень тяжести была у 50 пациентов (23,9%). Среди этих пациентов медиана времени до первого явления составляла 56 дней (диапазон: от 1 до 1769 дней) и медиана продолжительности явления составляла 15 дней (диапазон: от 1 до 913 дней).

Из числа 472 пациентов (34,4 %) с зарегистрированной тромбоцитопенией 42 пациента прекратили принимать бозутиниб по причине тромбоцитопении. Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 114 пациентов (24,2%), 2 степень тяжести - у 88 (18,6%), степень тяжести 3 наблюдалась у 172 пациентов (36,4%), а степень тяжести 4 - у 98 пациентов (20,8%). Среди этих пациентов медиана времени до первого явления составляла 28 дней (диапазон: от 1 до 1688 дней), а медиана продолжительности каждого явления составляла 15 дней (диапазон: от 1 до 3921 дня).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Среди пациентов с зарегистрированным повышением уровня АЛТ или АСТ (все степени тяжести) медиана времени до возникновения составляла 29 дней с диапазоном возникновения от 1 до 3995 дней для АЛТ и АСТ. Средняя продолжительность явления составляла 17 дней (диапазон: от 1 до 1148 дней) и 15 дней (диапазон: от 1 до 803 дня) для АЛТ и АСТ, соответственно.

Два случая, соответствующих критериям лекарственного поражения печени (определяемых как одновременное повышение АЛТ или АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ с общим билирубином $> 2 \times \text{ВГН}$ и со щелочной фосфатазой $< 2 \times \text{ВГН}$), произошли без альтернативных причин у 2/1711 участников (0,1%), получавших лечение бозутинибом.

Реактивация вируса гепатита В

Реактивация гепатита В была зарегистрирована в связи с приемом ИТК BCR-ABL. Некоторые случаи привели к острой печеночной недостаточности или фульминантному гепатиту, которые вызвали необходимость пересадки печени или стали причиной летального исхода (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Из 1103 пациентов (80,4%), у которых наблюдалась диарея, у 14 пациентов было прекращено лечение бозутинибом вследствие этого явления. Сопутствующие препараты были применены для лечения диареи у 756 пациентов (68,5%). Максимальная токсичность 1 степени тяжести наблюдалась у 575 пациентов (52,1%), 2 степени тяжести - у 383 пациентов (34,7%), 3 степени тяжести - у 144 пациентов (13,1%). У 1 пациента (0,1%) наблюдалось явление со степенью тяжести 4. Среди пациентов с диареей медиана времени до первого явления составляло 2 дня (диапазон: от 1 до 2702 дней), а медиана продолжительности явления составляла 2 дня (диапазон: от 1 до 4247 дней).

Среди 1103 пациентов с диареей 218 пациентам (19,8%) было приостановлено лечение, из числа этих пациентов у 208 (95,4%) было возобновлено лечение бозутинибом. Из числа пациентов, для которых было возобновлено лечение, у 201 пациентов (96,6%) не наблюдалось последующих явлений, или для них не было прекращено лечение бозутинибом вследствие последующей диареи.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

У 7 пациентов (0,5%) наблюдалось удлинение QTcF (более 500 мс). У 11 пациентов (0,8%) наблюдалось увеличение QTcF > 60 мс по сравнению с исходным уровнем. Пациенты с неконтролируемыми или значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая удлинение интервала QTc по сравнению с исходным уровнем, не были включены в клинические исследования (см. разделы 5.1 «Фармакодинамические свойства» и 5.3 «Данные доклинической безопасности»).

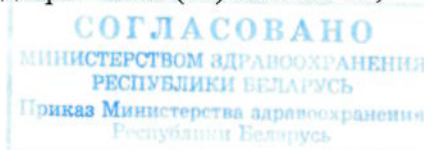
Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях при приеме лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by, <http://www.rceth.by>.



4.9. Передозировка

Опыт наблюдения передозировки бозутиниба в клинических исследованиях ограничен отдельными случаями. Пациентов, которые превысили назначенную дозу бозутиниба, следует обследовать и обеспечить им соответствующее поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназы.

Код АТХ: L01EA04.

Механизм действия

Бозутиниб относится к фармакологическому классу лекарственных препаратов, называемых ингибиторами киназ. Бозутиниб ингибирует активность патологической киназы BCR-ABL, стимулирующей развитие ХМЛ. Исследования с моделированием показывают, что бозутиниб связывается с киназным доменом BCR-ABL. Бозутиниб также является ингибитором киназ семейства Src, в том числе Src, Lyn и Hck. Бозутиниб минимально ингибирует рецептор тромбоцитарного фактора роста (ТФР) и c-Kit.

В исследованиях *in vitro* бозутиниб подавляет пролиферацию и выживание устойчивых клеточных линий ХМЛ, клеточных линий Ph⁺ ОЛЛ и взятых у пациентов примитивных клеток-предшественников ХМЛ. Бозутиниб ингибировал 16 из 18 иматиниб устойчивых форм BCR-ABL, экспрессируемых в миелоидных клеточных линиях мыши. Лечение бозутинибом приводит к уменьшению размеров опухолей ХМЛ, растущих у бестимусных мышей, и к ингибированию роста мышинных миелоидных опухолей, экспрессирующих иматиниб устойчивые формы BCR-ABL. Бозутиниб также ингибирует рецептор тирозинкиназ c-Fms, EphA и B-рецепторы, киназы семейства Trk, киназы семейства Axl, киназы семейства Tec, некоторые киназы семейства ErbB, нерецепторную тирозинкиназу Csk, серин/треонинкиназы семейства Ste20 и 2 кальмодулин-зависимые протеинкиназы.

Фармакодинамические эффекты

В рандомизированном с применением однократной дозы двойном слепом (в отношении бозутиниба) перекрестном исследовании на здоровых добровольцах с контролем плацебо и моксифлоксацином в открытом режиме оценивался эффект бозутиниба 500 мг на скорректированный интервал QTc.

Данные, полученные в ходе данного исследования, показывают, что бозутиниб не удлиняет интервал QTc у здоровых добровольцев при рекомендуемой дозе 500 мг ежедневно во время приема пищи и в условиях, которые приводят к увеличению концентрации в плазме крови, превышающей терапевтическую. После перорального приема однократной дозы бозутиниба 500 мг (терапевтическая доза) и бозутиниба 500 мг с кетоконазолом 400 мг (для достижения концентрации бозутиниба,

превышающей терапевтическую) у здоровых добровольцев верхняя граница 1-стороннего 95% доверительного интервала (ДИ) вокруг среднего изменения в интервале QTc составляла меньше 10 мс во всех временных точках после применения препарата, а нежелательных явлений, указывающих на удлинение интервала QTc, не наблюдалось.

В исследовании у пациентов с нарушениями со стороны печени наблюдалось увеличение частоты удлинения интервала QTc >450 мс со снижением функции печени. В клиническом исследовании фазы 1/2 у пациентов, получавших предшествующее лечение бозутинибом 500 мг по поводу Ph+ лейкозов у 9 (1,6%) из 570 пациентов наблюдалось увеличение QTcF >60 мс по сравнению с исходным уровнем. В клиническом исследовании фазы 3 у пациентов с впервые выявленным ХМЛ в ХФ, получавших лечение бозутинибом в дозе 400 мг, в группе лечения бозутинибом (N=268) не было пациентов с увеличением QTcF на >60 мс от значения на исходном уровне. В клиническом исследовании фазы 3 у пациентов с впервые выявленным Ph+ ХМЛ в ХФ, получавших лечение бозутинибом в дозе 500 мг, увеличение QTcF на >60 мс от значения на исходном уровне было выявлено у 2 (0,8%) из 248 пациентов, получавших бозутиниб. В клиническом исследовании 4 фазы у пациентов с Ph+ ХМЛ, ранее получавших 1 или более ИТК, получавших бозутиниб в дозе 500 мг (N=163), не было пациентов с увеличением QTcF > 60 мс от значения на исходном уровне. Нельзя исключать проаритмический потенциал бозутиниба.

Клиническая эффективность

Клиническое исследование у пациентов с ХМЛ в ХФ, ранее не получавших лечение

Исследование с применением бозутиниба в дозе 400 мг

Было проведено открытое многоцентровое исследование 3 фазы с 2-мя группами с целью проверки гипотезы о превосходстве эффективности и безопасности бозутиниба в дозе 400 мг один раз в сутки в виде монотерапии по сравнению с иматинибом в дозе 400 мг один раз в сутки в виде монотерапии у взрослых пациентов с впервые выявленным Ph+ ХМЛ в ХФ. В исследование было рандомизировано 536 пациентов (по 268 в каждой группе лечения) с Ph+ или Ph- впервые выявленным ХМЛ в ХФ (выборка «все пациенты, которым назначено лечение» [ITT]), включая 487 пациентов с Ph+ ХМЛ с транскриптами b2a2 и(или) b3a2 и количеством копий BCR-ABL >0 на исходном уровне (модифицированная выборка «пациенты, которым назначено лечение» [mITT]).

Первичной конечной точкой была доля пациентов с большим молекулярным ответом (БМО) через 12 месяцев (48 недель) в группе бозутиниба по сравнению с таковой в группе иматиниба в выборке mITT. БМО определяли как соотношение BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ по международной шкале (соответствует ≥ 3 -порядковому уменьшению по сравнению со стандартизированным исходным уровнем) с по меньшей мере 3000 транскриптов ABL по оценке центральной лаборатории.

Ключевые вторичные конечные точки включали полный цитогенетический ответ (ПЦО) к 12-ому месяцу, длительность ПЦО, длительность БМО, безсобытийную выживаемость (БСВ) и общую выживаемость (ОВ). ПЦО к 12-ому месяцу определяли как отсутствие Ph+ клеток в стадии метафазы при анализе исчерченности хромосом из ≥ 20 клеток в стадии метафазы, полученных из аспирата костного мозга, или БМО, если адекватные результаты цитогенетического исследования были недоступны. Р-значения для конечных точек, помимо БМО к 12-ому месяцу и ПЦО к 12-ому месяцу, не корректировали с учетом множественности сравнений.

Характеристики пациентов из выборки mITT на исходном уровне были хорошо сбалансированы между 2 группами лечения в отношении возраста (медиана возраста составляла 52 года для группы бозутиниба и 53 года для группы иматиниба, при этом 19,5% и 17,4% пациентов имели возраст 65 лет или старше, соответственно); пола (женщин 42,3% и 44,0%, соответственно); расы (европеоидная раса 78,0% и 77,6%, монголоидная раса 12,2% и 12,4%, негроидная раса или афроамериканцы 4,1% и 4,1%, другая расовая принадлежность 5,7% и 5,4%, соответственно, и по 1 пациенту с неустановленной расовой принадлежностью в группе иматиниба); индекс риска по индексу Sokal (низкий риск 35,0% и 39,4%, средний риск 43,5% и 38,2%, высокий риск 21,5% и 22,4%, соответственно).

Через 60 месяцев последующего наблюдения в выборке mITT 60,2% пациентов, получавших лечение бозутинибом (N = 246), и 59,8% пациентов, получавших лечение иматинибом (N = 239), по-прежнему получали терапию первой линии.

Через 60 месяцев последующего наблюдения в выборке mITT прекращение лечения по причине перехода ХМЛ в ФА или БФ имело место у 0,8% пациентов, получавших бозутиниб, по сравнению с 1,7% пациентов, получавших иматиниб. У 6 (2,4%) пациентов в группе бозутиниба и у 7 (2,9%) пациентов в группе иматиниба имел место переход ХМЛ в ФА или БФ. Прекращение лечения по причине субоптимального ответа или неудачи лечения по оценке исследователя имело место у 5,3% пациентов в группе лечения бозутинибом по сравнению с 15,5% пациентов в группе лечения иматинибом. 12 (4,9%) пациентов в группе бозутиниба и 14 (5,8%) пациентов в группе иматиниба умерли в ходе исследования. Дополнительных переходов в выборке ITT не отмечалось, в выборке ITT в группе пациентов, получающих бозутиниб, было зарегистрировано два летальных исхода.

Результаты оценки эффективности БМО и ПЦО обобщены в таблице 3.

Таблица 3. Сводные данные по БМО к месяцу 12 и месяцу 18 и ПЦО к месяцу 12 по группе лечения в выборке mITT

Ответ	Бозутиниб (N = 246)	Иматиниб (N = 241)	Отношение шансов (95% ДИ) ^a
Большой молекулярный ответ			
БМО к 12-ти месяцам, (n, %) (95 % ДИ)	116 (47,2) ^b (40,9; 53,4)	89 (36,9) (30,8; 43,0)	1,55 (1,07; 2,23)
1-стороннее р-значение	0,0100 ^b		
БМО к 18-ти месяцам (95 % ДИ)	140 (56,9) (50,7; 63,1)	115 (47,7) (41,4; 54,0)	1,45 (1,02; 2,07)
1-стороннее р-значение	0,0208 ^b		
Полный цитогенетический ответ			
ПЦО к 12-ти месяцам (n, %) (95 % ДИ)	190 (77,2) ^b (72,0; 82,5)	160 (66,4) (60,4; 72,4)	1,74 (1,16; 2,61)
1-стороннее р-значение	0,0037 ^b		

Примечание. БМО определяли как соотношение BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ по международной шкале (соответствует ≥ 3 -порядковому уменьшению по сравнению со стандартизированным исходным уровнем) с по меньшей мере 3000 транскриптов ABL по оценке центральной лаборатории. Полный цитогенетический ответ определяли как отсутствие Ph⁺ клеток в стадии метафазы при анализе исчерченности хромосом из ≥ 20 клеток в стадии метафазы, полученных из аспирата костного мозга, или БМО, если адекватные результаты цитогенетического исследования были недоступны.

Сокращения: BCR-ABL — breakpoint cluster region-Abelson; ДИ — доверительный интервал; КМГ — критерий Кохрана-Мантеля-Гензеля; ПЦО — полный цитогенетический ответ; mITT — модифицированная выборка «все пациенты, которым назначено лечение»; БМО — большой молекулярный ответ; N/n — количество пациентов; Ph⁺ — положительный по филадельфийской

хромосоме.

^a Скорректировано по географическому региону и индексу Sokal при рандомизации.

^b Статистически значимое сравнение при предварительно установленном уровне значимости; на основании критерия КМГ, стратифицированного по географическому региону и индексу Sokal при рандомизации.

^a На основании критерия КМГ, стратифицированного по географическому региону и индексу Sokal при рандомизации.

К месяцу 12 частота МО⁴ (определенная как BCR-ABL $\leq 0,01\%$ [что соответствует ≥ 4 -порядковому уменьшению по сравнению со стандартизированным исходным уровнем]) с по меньшей мере 9800 транскриптов ABL) была выше в группе лечения бозутинибом, чем в группе лечения иматинибом в выборке mITT (20,7% [95% ДИ: 15,7%; 25,8%] по сравнению с 12,0% [95% ДИ: 7,9%; 16,1%], соответственно, отношение шансов (ОШ) 1,88 [95% ДИ: 1,15; 3,08], 1-стороннее р-значение = 0,0052).

К месяцам 3, 6 и 9 доля пациентов с БМО была выше в группе лечения бозутинибом, чем в группе лечения иматинибом (таблица 4).

Таблица 4. Сравнение БМО к месяцам 3, 6 и 9 по группе лечения в выборке mITT

Время	Количество (%) пациентов с БМО		Отношение шансов (95% ДИ) ^a
	Бозутиниб (N = 246)	Иматиниб (N = 241)	
Месяц 3 (95 % ДИ)	10 (4,1) (1,6; 6,5)	4 (1,7) (0,0; 3,3)	2,48 (0,77; 7,98)
1-стороннее р-значение ^b	0,0578		
Месяц 6 (95 % ДИ)	86 (35,0) (29,0; 40,9)	44 (18,3) (13,4; 23,1)	2,42 (1,59; 3,69)
1-стороннее р-значение ^b	<0,0001		
Месяц 9 (95 % ДИ)	104 (42,3) (36,1; 48,4)	71 (29,5) (23,7; 35,2)	1,78 (1,22; 2,60)
1-стороннее р-значение ^b	0,0015		

Примечание. Процентные значения рассчитаны по количеству пациентов в каждой группе лечения. БМО определяли как соотношение BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ по международной шкале (соответствует ≥ 3 -порядковому уменьшению по сравнению со стандартизированным исходным уровнем) с по меньшей мере 3000 транскриптов ABL по оценке центральной лаборатории.

Сокращения: BCR-ABL — breakpoint cluster region-Abelson; ДИ — доверительный интервал; КМГ — критерий Кохрана-Мантеля-Гензеля; mITT — модифицированная выборка «пациенты, которым назначено лечение»; БМО — большой молекулярный ответ; N=количество пациентов.

^a Скорректировано по географическому региону и индексу Sokal при рандомизации.

^b Основаны на критерии КМГ, стратифицированном по географическому региону и индексу Sokal при рандомизации.

К месяцу 60 в выборке mITT количество пациентов с БМО, МО⁴ и МО^{4,5} было выше в группе бозутиниба по сравнению с группой иматиниба (Таблица 5). Частота БМО к месяцу 60 среди подгрупп Sokal приведена в таблице 6.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Таблица 5 – Сводные данные по молекулярному ответу к месяцу 60 в выборке mITT

Ответ	Бозутиниб (N=246)	Иматиниб (N=241)	Отношение шансов (95% ДИ) ^a
Молекулярный ответ к месяцу 60, n (%) (95% ДИ)			
БМО	182 (74,0) (68,5; 79,5)	158 (65,6) (59,6; 71,6)	1,52 (1,02; 2,25)
МО ⁴	145 (58,9) (52,8; 65,1)	120 (49,8) (43,5; 56,1)	1,46 (1,02; 2,09)
МО ^{4,5}	119 (48,4) (42,1; 54,6)	93 (38,6) (32,4; 44,7)	1,50 (1,05; 2,16)

Примечание: БМО/МО⁴/МО^{4,5} определяли как соотношение $\leq 0,1/0,01/0,0032\%$ BCR-ABL/ABL по международной шкале (соответствует $\geq 3/4/4,5$ порядковому уменьшению по сравнению со стандартизированным исходным уровнем) с по меньшей мере 3000/9800/30990 транскриптов ABL по оценке центральной лаборатории.

Сокращения: BCR-ABL — breakpoint cluster region-Abelson; ДИ — доверительный интервал; mITT — модифицированная выборка «пациенты, которым назначено лечение»; БМО — большой молекулярный ответ; МО — молекулярный ответ; N/n=количество пациентов.

^a Скорректировано по географическому региону и индексу Sokal при рандомизации.

Таблица 6 - Сводные данные по БМО к месяцу 60 по индексу Sokal в выборке mITT

Ответ	Бозутиниб	Иматиниб	Отношение шансов (95% ДИ)
Низкий индекс Sokal БМО, n (%) (95% ДИ)	N=86 67 (77,9) (69,1; 86,7)	N=95 68 (71,6) (62,5; 80,6)	1,40 (0,71; 2,76)
Средний индекс Sokal БМО, n (%) (95% ДИ)	N=107 79 (73,8) (65,5; 82,2)	N=92 62 (67,4) (57,8; 77,0)	1,37 (0,74; 2,52)
Высокий индекс Sokal БМО, n (%) (95% ДИ)	N=53 36 (67,9) (55,4; 80,5)	N=54 28 (51,9) (38,5; 65,2)	1,97 (0,90; 4,32)

Примечание. Процентные значения рассчитаны по количеству пациентов в каждой группе лечения. БМО определяли как соотношение BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ по международной шкале (соответствует ≥ 3 -порядковому уменьшению по сравнению со стандартизированным исходным уровнем) с по меньшей мере 3000 транскриптов ABL по оценке центральной лаборатории.

Сокращения: BCR-ABL — breakpoint cluster region-Abelson; ДИ — доверительный интервал; mITT — модифицированная выборка «пациенты, которым назначено лечение»; БМО — большой молекулярный ответ; N/n — количество пациентов.

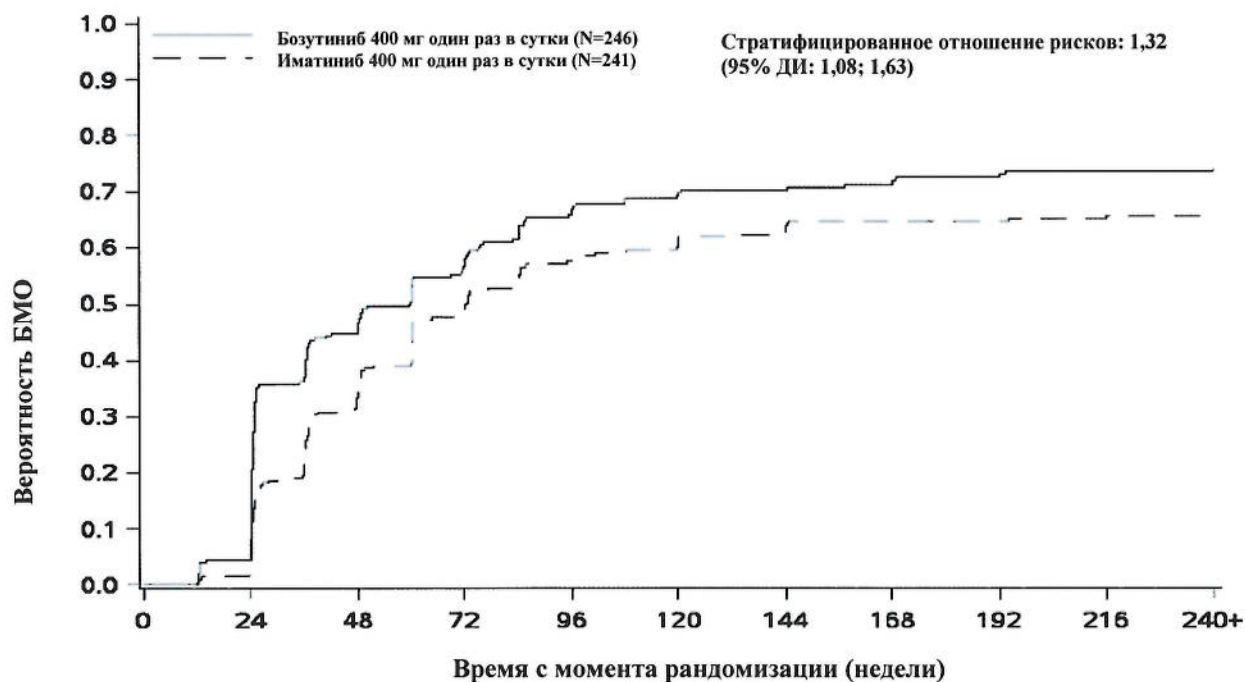
Совокупная частота ПЦО с поправкой на конкурирующий риск прекращения лечения без ПЦО была выше в группе лечения бозутинибом, чем в группе лечения иматинибом в выборке mITT (83,3% [95% ДИ: 78,1%; 87,4%] по сравнению с 76,8% [95% ДИ: 70,9%; 81,6%] во время месяца 60; отношение рисков (ОР), полученное с помощью стратифицированной субраспределительной модели пропорциональных рисков: 1,35, [95% ДИ: 1,11; 1,64]; 1-стороннее р-значение=0,0003). Медиана времени до ПЦО (только пациенты с ответом) составляла 24,0 (диапазон от 11,4 до 120,7) недели в группе бозутиниба по сравнению с 24,3 недели (диапазон от 11,4 до 96,6) в группе иматиниба.

Медиана времени до БМО, МО⁴ и МО^{4,5} (только пациенты с ответом) составляла 36,1 недели (диапазон: от 11,9 до 241,9), 83,7 недель (диапазон от 12,4 до 244,3) и 108,0 недель (диапазон от 24,1 до 242,1), соответственно для групп пациентов, получавших

бозутиниб в отличие от 47,7 недель (диапазон от 12,1 до 216,1), 84,4 недели (диапазон от 23,6 до 241,9) и 120,4 недели (диапазон от 24,6 до 240,7), соответственно в группе пациентов, получавших иматиниб в выборке mITT.

Совокупная частота БМО, MO^4 и $MO^{4,5}$ с поправкой на конкурирующий риск прекращения лечения без событий была выше в группе лечения бозутинибом, чем в группе лечения иматинибом, как показано на рисунках 1-3.

Рисунок 1 – Совокупная частота БМО (выборка mITT)

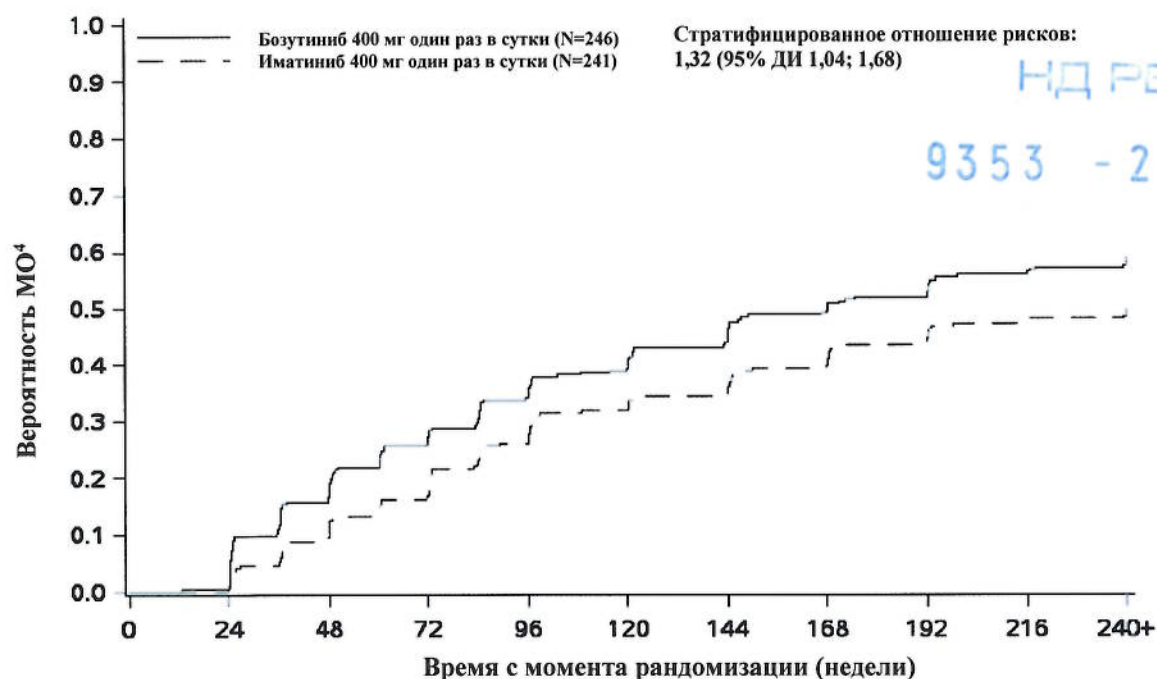


Количество пациентов, подверженных риску (совокупные события):

Бозутиниб:	246(0)	206(20)	94(111)	58(139)	30(162)	19(170)	12(173)	10(175)	6(179)	4(181)	3(182)
Иматиниб:	241(0)	204(11)	116(81)	62(116)	29(139)	23(145)	16(153)	10(156)	10(156)	8(157)	5(158)



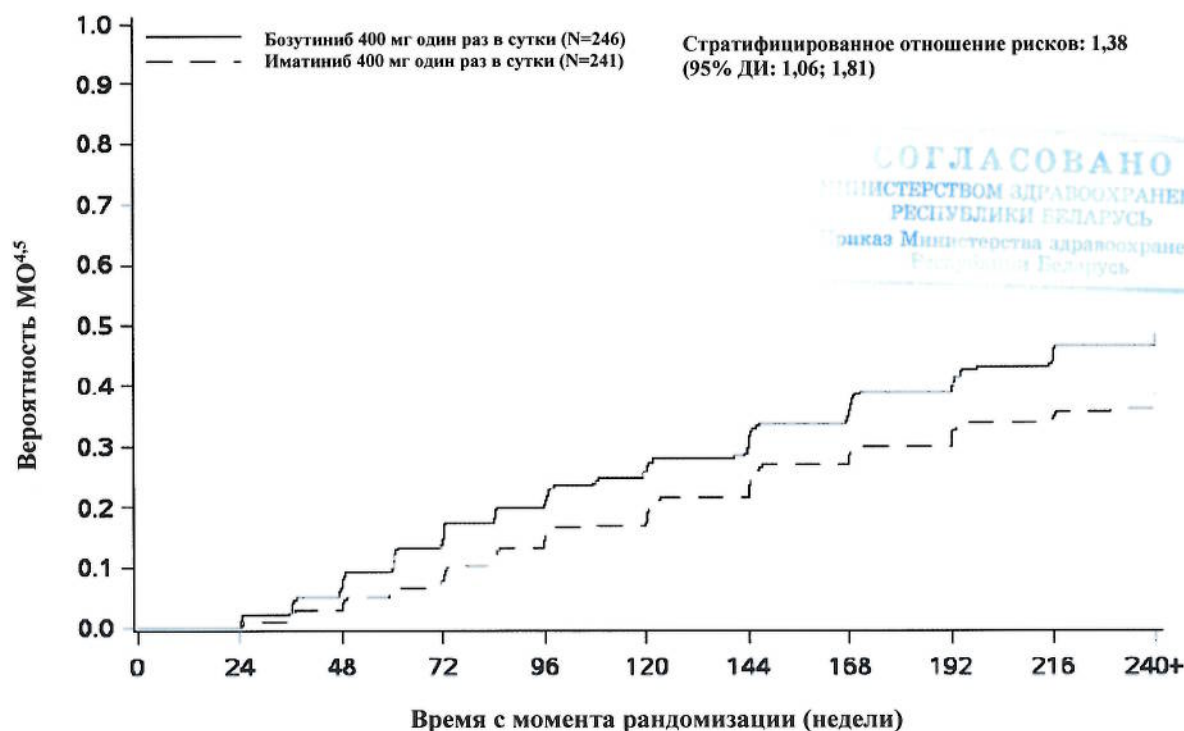
Рисунок 2 – Совокупная частота MO^4 (выборка mITT)



Количество пациентов, подверженных риску (совокупные события):

Бозутиниб:	246(0)	216(2)	160(42)	127(67)	104(85)	86(97)	70(112)	56(122)	50(129)	39(138)	28(145)
Иматиниб:	241(0)	209(3)	172(25)	133(41)	101(65)	86(77)	78(85)	61(96)	49(107)	39(115)	28(120)

Рисунок 3 – Совокупная частота $MO^{4,5}$ (выборка mITT)



Количество пациентов, подверженных риску (совокупные события):

Бозутиниб:	46(0)	218(0)	185(16)	159(36)	138(50)	116(64)	103(76)	89(88)	76(98)	65(108)	50(119)
Иматиниб:	41(0)	210(0)	188(8)	155(19)	128(35)	118(42)	107(54)	86(69)	79(73)	67(83)	47(93)

В выборке mITT, среди пациентов, достигших ПЦО, сохранение ответа при оценке по методу Каплана-Мейера на году 4 составляло 97,4 % (95% ДИ: 93,9%; 98,9%) и 93,7% (95% ДИ: 88,9%; 96,5%) в группах бозутиниба и иматиниба (ОР 0,39 [95% ДИ: 0,14;

1,13]), соответственно. Среди пациентов, достигших БМО, сохранение ответа при оценке по методу Каплана-Мейера на году 4 составляло 92,2% (95% ДИ: 86,8%; 95,4%) и 92,0% (95% ДИ: 85,9%; 95,5%) в группах бозутиниба и иматиниба (ОР 1,09 [95% ДИ: 0,49; 2,44]), соответственно.

К месяцу 60 43,9% (95% ДИ: 37,7%; 50,1%) и 38,6% (95% ДИ: 32,4%; 44,7%) пациентов, получавших лечение бозутинибом и иматинибом (общий показатель 1,24 [95% ДИ: 0,87; 1,78]) в выборке mITT, соответственно, показывали выдержанный МО⁴, определенный по следующим критериям: терапия в течение как минимум 3 лет с хотя бы МО⁴ во всех оценках во время периода длительностью 1 год.

Совокупная частота БСВ в месяц 60 в выборке mITT составляла 6,9% (95% ДИ: 4,2%; 10,5%) в группе бозутиниба и 10,4% (ДИ 95%: 6,9%; 14,6%) в группе иматиниба (ОР 0,64, 95% ДИ: 0,35; 1,17).

ОВ при оценке по методу Каплана-Мейера в месяц 60 для пациентов в выборке mITT, получавших бозутиниб и иматиниб, составляла 94,9% (95% ДИ: 91,1%; 97,0%) и 94,0% (95% ДИ: 90,1%; 96,4%), соответственно (ОР 0,80, 95% ДИ: 0,37; 1,73).

В ретроспективном анализе среди оцениваемых пациентов в выборке ITT, больше пациентов в группе бозутиниба 200/248 (80,6%) достигли раннего молекулярного ответа (BCR-ABL транскрипты $\leq 10\%$ через 3 месяца) по сравнению с пациентами из группы иматиниба 153/253 (60,5%), общий показатель 2,72 (95% ДИ: 1,82; 4,08). БМО и БСВ в месяц 60 у пациентов, получавших бозутиниб с или без раннего молекулярного ответа, показаны в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты к месяцу 60 у пациентов, получающих бозутиниб с BCR-ABL $\leq 10\%$ против $> 10\%$ к месяцу 3 в выборке ITT

Бозутиниб (N=248)	Пациенты с BCR-ABL $\leq 10\%$ через 3 месяца (N=200)	Пациенты с BCR-ABL $> 10\%$ через 3 месяца (N=48)	Отношение рисков (95% ДИ) ^a
Совокупная частота БМО, % (95% ДИ)	84,0 (78,1; 88,4)	56,5 (41,1; 69,4)	2,67 (1,90; 3,75)
Совокупная частота случаев БСВ, % (95% ДИ)	5,5 (2,9; 9,3)	12,5 (5,1; 23,4)	0,40 (0,14; 1,17)

Сокращения: BCR-ABL — breakpoint cluster region-Abelson; ДИ — доверительный интервал; ITT — выборка «все пациенты, которым назначено лечение»; БМО — большой молекулярный ответ; БСВ — безсобытийная выживаемость; N=количество пациентов с ≥ 3000 копиями ABL в месяц 3.

^a Скорректировано по географическому региону и индексу Sokal при рандомизации.

У небольшого количества пациентов в группе бозутиниба [6 (2,4%) бозутиниба и 12 (5,0%) иматиниба] отмечали новые регистрируемые мутации через 60 месяцев в выборке mITT.

Клиническое исследование 1/2 фазы у пациентов с ХМЛ в ХФ, ФА и БФ с резистентностью к терапии иматинибом или ее непереносимостью

Было проведено открытое многоцентровое исследование 1/2 фазы с одной группой с целью оценки эффективности и безопасности бозутиниба в дозе 500 мг один раз в сутки среди пациентов с ХМЛ, проявлявших устойчивость или непереносимость в отношении иматиниба, с отдельными когортами для хронической фазы, фазы акселерации или бластной фазы заболевания, которые ранее получали 1 ИТК (иматиниб) или более одного ИТК (иматиниб с последующим приемом дазатиниба и/или нилотиниба).

Данное исследование включало 570 пациентов, получавших лечение бозутинибом, в том числе пациентов с ХМЛ в ХФ, получавших предшествующее лечение только 1 ИТК (иматинибом), пациентов с ХМЛ в ХФ, получавших предшествующее лечение иматинибом и, по меньшей мере, 1 дополнительным ИТК (дазатинибом и (или) nilотинибом), пациентов с ХМЛ в ФА или БФ, получавших предшествующее лечение, по меньшей мере 1 ИТК (иматинибом), и пациентов с Ph+ ОЛЛ, получавших предшествующее лечение, по меньшей мере 1 ИТК (иматинибом).

Первичной конечной точкой оценки эффективности в исследовании была частота большого цитогенетического ответа (БЦО) на неделе 24 у пациентов с резистентным к иматинибу ХМЛ в ХФ, получавших предшествующее лечение только 1 ИТК (иматинибом). Другие конечные точки оценки эффективности включают кумулятивную частоту цитогенетического и молекулярного ответа, время и продолжительность цитогенетического и молекулярного ответа, ответ на исходные мутации, переход в ФА/БФ, выживаемость без прогрессирования заболевания и ОВ для всех когорт.

Пациенты, которые все еще получали бозутиниб в конце исследования фазы 1/2 и по оценке исследователя получали пользу от лечения бозутинибом, а также те пациенты, которые уже прекратили прием бозутиниба в рамках исследования фазы 1/2 и находились под долгосрочным наблюдением по выживаемости или завершили фазу 1/2 исследования, имели право на участие в расширенном исследовании. Каждый пациент оставался в расширенном исследовании либо на лечении бозутинибом, либо под долгосрочным наблюдением по выживаемости до тех пор, пока последний пациент не достиг 10-летнего периода наблюдения, рассчитанного с даты его/ее первой дозы бозутиниба, введенной в фазе 1/2 исследования.

Конечные точки эффективности расширенного исследования включали продолжительность цитогенетических и молекулярных ответов, трансформацию в ФА/БФ, выживаемость без прогрессирования и ОВ.

Анализ эффективности включал данные этого завершеного расширенного исследования.

Пациенты с ХМЛ в ХФ

Результаты оценки эффективности для пациентов с Ph+ ХМЛ в ХФ, получавших предшествующее лечение иматинибом и по меньшей мере 1 дополнительным ИТК (минимальный период последующего наблюдения — 120 месяцев, медианная продолжительность лечения — 9 месяцев (диапазон: от 0,23 до 164,28 месяца), 20,2 % и 7,6% пациентов продолжали получать лечение по прошествии 60 и 120 месяцев, соответственно), и результаты для пациентов с Ph+ ХМЛ в ХФ, получавших предшествующее лечение только иматинибом (минимальный период последующего наблюдения — 120 месяцев, медианная продолжительность лечения — 26 месяцев (диапазон: от 0,16 до 170,49 месяца) и 40,5 % и 19,4% пациентов продолжали получать лечение через 60 и 120 месяцев, соответственно), представлены в таблице 8.

Пациенты с ХМЛ в ФА и БФ

Результаты оценки эффективности лечения у пациентов с Ph+ ХМЛ в ФА (минимальный период последующего наблюдения - 120 месяцев, медиана продолжительности лечения - 10 месяцев (диапазон: от 0,10 до 156,15 месяцев), 12,7% и 7,6% пациентов продолжали получать лечение по прошествии 60 и 120 месяцев, соответственно) и в БФ (минимальный период последующего наблюдения — 120 месяцев, медиана продолжительности лечения — 2,8 месяца (диапазон: от 0,03 до 71,38 месяца), 3,1% и 0% пациентов продолжали получать лечение по прошествии 60 и 120 месяцев, соответственно) представлены в таблице 8.

Таблица 8. Результаты оценки эффективности у пациентов с ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации, получавших предшествующее лечение*

	Rh+ ХМЛ в ХФ с предшествующим лечением только иматинибом	Rh+ ХМЛ в ХФ с предшествующим лечением иматинибом и дазатинибом или нилотинибом	Фаза акселерации с предшествующим лечением по меньшей мере иматинибом	Бластная фаза с предшествующим лечением по меньшей мере иматинибом
Совокупный цитогенетический ответ ^а БЦО, % (95% ДИ) ПЦО, % (95% ДИ)	N = 262 59,9 (53,7; 65,9) 49,6 (43,4; 55,8)	N = 112 42 (32,7; 51,7) 32,1 (23,6; 41,6)	N = 72 40,3 (28,9; 52,5) 30,6 (20,2; 42,5)	N = 54 37,0 (24,3; 51,3) 27,8 (16,5; 41,6)
Кумулятивный молекулярный ответ БМО, % (95% ДИ) МО ⁴ , % (95% ДИ)	N=197 42,1 (35,1; 49,4) 37,1 (30,3; 44,2)	N=107 17,8 (11,0; 26,3) 15,0 (8,8; 23,1)	N=54 16,7 (7,9; 29,3) 13,0 (5,4; 24,9)	N=48 10,4 (3,5; 22,7) 10,4 (3,5; 22,7)
Время до БЦО только пациентов с ответом на лечение ^б , медиана (диапазон), недели	12,3 (4,0; 346,0)	12,3 (3,9; 550,6)	12,0 (3,9; 144,7)	8,2 (3,9; 25,1)
Продолжительность БЦО ^б Оценка по методу К — М в год 5, % (95 % ДИ) Оценка по методу К — М в год 10, % (95 % ДИ) Медиана, недели (95 % ДИ)	N = 157 70,7 (63,1; 78,3) 65,3 (56,6; 74,0) НД	N = 47 66,6 (51,5; 81,7) 55,3 (36,3; 74,4) НД	N = 29 40,8 (20,9; 60,7) 40,8 (20,9; 60,7) 84,0 (24,0; НПР)	N = 20 21,2 (0,1; 42,3) НПР 29,1 (11,9; 38,3)
Время до ПЦО только для пациентов с ответом на лечение ^б , медиана (диапазон), недели	24,0 (7,7; 240,6)	24,0 (11,6; 216,0)	23,8 (4,1; 120,0)	8,4 (3,9; 25,1)
Продолжительность ПЦО ^б К - М на 5 год, % (95% ДИ) К - М на 10 год, % (95% ДИ) Медиана, недели (95% ДИ)	N=130 69,7 (61,3; 78,2) 63,4 (54,0; 72,8) НД	N=36 54,4 (36,7; 72,1) 40,8 (22,0; 59,6) 252,0 (24,0; НПР)	N=22 40,0 (18,5; 61,5) 40,0 (18,5; 61,5) 72,0 (36,1; НПР)	N=15 24,9 (0,9; 48,9) НПР 20,0 (9,1; 29,6)
Время до БМО только для пациентов с ответом на лечение ^б , медиана (диапазон), недели	35,6 (3,1; 367,1)	12,4 (4,0; 171,7)	36,1 (12,1; 144,1)	4,7 (3,9; 168,9)
Продолжительность БМО ^б К - М на 5 год, % (95% ДИ) К - М на 10 год, % (95% ДИ) Медиана, недели (95% ДИ)	N=83 74,1 (64,2; 83,9) 63,4 (50,2; 76,6) НД	N=19 70,0 (47,5; 92,5) 70,0 (47,5; 92,5) НД	N=9 66,7 (35,9; 97,5) 66,7 (35,9; 97,5) НД	N=5 60,0 (17,1; 100,0) НПР НД
Время до МО ⁴ только для пациентов с ответом на лечение ^б , медиана (диапазон), недели	28,0 (3,1; 583,1)	23,8 (4,0; 240,1)	24,1 (22,9; 96,0)	4,7 (3,9; 284,9)
Продолжительность МО ^{4б,д} К - М на 5 год, % (95% ДИ) К - М на 10 год, % (95% ДИ) Медиана, недели (95% ДИ)	N=73 74,7 (64,2; 85,2) 60,8 (46,1; 75,4) НД	НП	НП	НП

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Переход в ФА/БФ ^а	N = 284 15	N = 119 5	N = 79 3	НП
Переход во время лечения, п				
Выживаемость без прогрессирования заболевания ^а				
Оценка по методу CumInc в год 5, % (95 % ДИ) ^г	N = 284 19,7 (15,6; 24,9)	N = 119 24,4 (17,8; 33,4)	N = 79 41,8 (32,2; 54,2)	N = 64 67,2 (56,6; 79,7)
Оценка по методу CumInc в год 10, % (95 % ДИ) ^г	23,9 (19,5; 29,5)	26,9 (20,0; 36,2)	41,8 (32,2; 54,2)	НПР
Общая выживаемость ^в	N = 284	N = 119	N = 79	N = 64
Оценка по методу К — М в год 5, % (95 % ДИ)	83,5 (78,7; 88,3)	74,1 (64,8; 83,4)	58,5 (46,9; 70,2)	22,5 (7,1; 37,9)
Оценка по методу К — М в год 10, % (95 % ДИ)	71,5 (64,4; 78,74)	60,4 (47,2; 73,7)	50,7 (36,5; 65,0)	22,5 (7,1; 37,9)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	НД	НД	НД	10,9 (8,7; 19,7)

Дата среза базы данных: исследование 1/2 фазы - 02 октября 2015 г., расширенное исследование - 02 сентября 2020 г.

Критерии цитогенетического ответа: БЦО включал полный [0% Ph+ клеток в стадии метафазы из костного мозга или <1% положительных клеток, определенных методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH)] или частичные цитогенетические ответы (1–35%). Цитогенетические ответы основывались на доле Ph+ клеток в стадии метафазы из ≥20 клеток в стадии метафазы в каждом образце костного мозга. Для цитогенетической оценки после оценки исходного состояния мог применяться анализ FISH (≥200 клеток), если ≥20 клеток в стадии метафазы были недоступны. В расширенном исследовании ПЦО рассчитывался на основе БМО, если на конкретную дату не было достоверной цитогенетической оценки.

Критерии молекулярного ответа: в исследовании 1/2 фазы БМО /МО⁴ определяли как ≤0,1/0,01% транскриптов BCR-ABL по оценке центральной лаборатории (не по международному шкале). В расширенном исследовании респонденты с БМО /МО⁴ были обозначены в форме отчета о случае как оцененные местной лабораторией.

Сокращения: ФА - фаза акселерации; БФ - бластная фаза; Ph+ - положительный по филаделфийской хромосоме ХФ - хроническая фаза; ХМЛ - хронический миелоидный лейкоз; К - М — метод Каплана-Мейера; N/n - количество пациентов; НП - не применимо; НД - не достигнуто при минимальной длительности последующего наблюдения; НПР - не поддается расчету; ДИ - доверительный интервал; БЦО - большой цитогенетический ответ; ПЦО - полный цитогенетический ответ; ОГО - общий гематологический ответ; ПГО - полный гематологический ответ; CumInc - кумулятивная заболеваемость; БМО - большой молекулярный ответ; BCR ABL - breakpoint cluster region-Abelson.

^аВключает пациентов (N) с действительными результатами оценки на исходном уровне для цитогенетического ответа и пациентов не из Китая, Южной Африки, Индии или России для молекулярных, поскольку образцы не могли быть экспортированы для молекулярной оценки в этих странах. Эти анализы позволяют относить пациентов с ответом на лечение на исходном уровне, у которых сохранялся ответ после исходного уровня, к пациентам с ответом на лечение. Минимальное время последующего наблюдения (время от получения последним пациентом первой дозы препарата до даты среза базы данных) составляло 120 месяцев.

^б Включает пациентов (N), у которых был достигнут или сохранялся ответ.

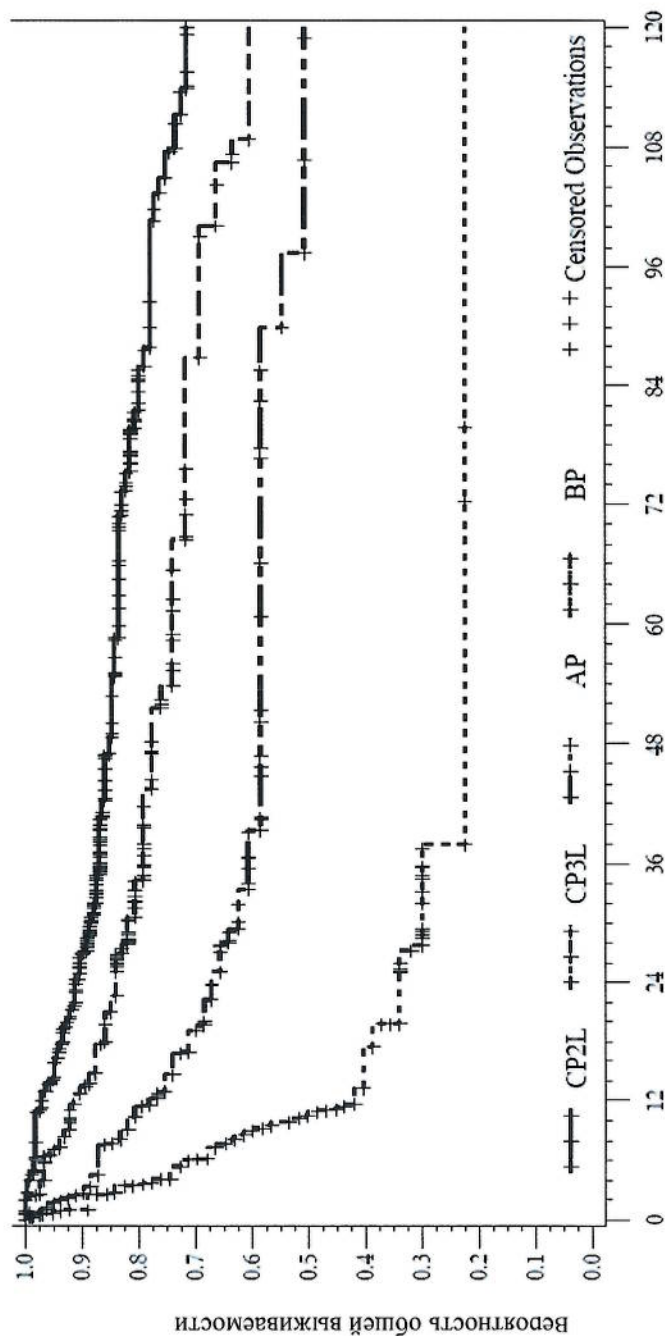
^в Включая пациентов (N), которые получили по крайней мере 1 дозу бозутиниба.

^г Кумулятивный анализ заболеваемости с поправкой на конкурирующий риск прекращения лечения без события.

^д Не исследован для групп с ограниченным количеством.



Общая выживаемость в когортах с ХП, ФА или БФ представлена графически на рисунке 4.
Рисунок 4 – Оценка Каплана-Мейера общей выживаемости (ОВ) при ХП2L, ХП3L, ФА и БФ



Время до летального исхода (месяцы)

Количество пациентов, подверженных риску (совокупные события):

CP2L	2840	2668	239/24	176/34	147/37	134/40	122/41	85/47	79/52	71/54
CP3L	1190	10110	91/18	55/22	45/23	36/25	29/26	26/27	21/29	20/30
AP	790	60/17	46/25	32/29	23/30	21/30	19/30	14/31	12/32	11/32
BP	640	26/36	21/41	5/43	3/44	3/44	3/44	1/44	1/44	1/44

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Генерал-директор Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Таблица 9. Ответ по статусу мутации BCR-ABL на исходном уровне в выборке пациентов с ХМЛ в ХФ, поддающихся оценке ответа: предшествующая терапия иматинибом и дазатинибом и (или) нилотинибом (терапия третьей линии)

Статус мутации BCR-ABL на исходном уровне	Частота на исходном уровне п (%) ^a	Пациенты, у которых был достигнут или сохранился БЦО Пац. с отв./подд. оценке пац. ^b (%) N = 112
Оцененная мутация	98 (100,0)	36/92 (39,1)
Отсутствие мутации	59 (60,2)	23/55 (41,8)
Минимум 1 мутация	39 (39,8)	13/37 (35,1)
Мутации, обеспечивающие резистентность к дазатинибу	10 (10,2)	1/9 (11,1)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F317L	8 (8,2)	1/7 (14,3)
Мутации, обеспечивающие резистентность к нилотинибу ^b	13 (13,3)	8/13 (61,5)
Y253H	6 (6,1)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,0)	0/2
F359C/L/V	7 (7,1)	5/7 (71,4)

Дата среза базы данных: исследование 1/2 фазы - 02 октября 2015 г., расширенное исследование - 02 сентября 2020 г.

Примечание. Перед применением пациентом первой дозы исследуемого препарата были определены мутации на исходном уровне.

Сокращения: BCR-ABL — breakpoint cluster region-Abelson; ХФ — хроническая фаза; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; БЦО — большой цитогенетический ответ; N/n — количество пациентов; пац. с отв. — пациенты с ответом; подд. оценке пац. — поддающиеся оценке пациенты.

^a Процент рассчитан исходя из количества пациентов с оценкой мутации на исходном уровне.

^b Выборка пациентов, поддающаяся оценке, включает пациентов, для которых была проведена достоверная оценка заболевания на исходном уровне.

^b У 2 пациентов было более 1 мутации в этой категории.

Один пациент с мутацией E255V, получавший предшествующее лечение нилотинибом, достиг ПГО в качестве лучшего ответа.

Испытание *in vitro* показало, что бозутиниб обладал ограниченной активностью при мутациях T315I или V299L. Таким образом, у пациентов с этими мутациями не ожидается клинической активности препарата.

Клиническое исследование 4 фазы при Ph+ ХМЛ, ранее получавших 1 или более ИТК

Одногрупповое, открытое, нерандомизированное, многоцентровое исследование 4 фазы было проведено для оценки эффективности и безопасности бозутиниба в дозе 500 мг 1 раз в сутки у пациентов с ХМЛ с резистентностью к ИТК или непереносимостью ИТК, с разделением на когорты с заболеванием в ХФ, ФА или БФ, ранее получавших лечение одним или более ИТК.

В этом исследовании принимали участие 163 пациента, получавших бозутиниб, включая 46 пациентов с Ph+ ХМЛ в ХФ, ранее получавших лечение одним ИТК (иматиниб или дазатиниб или нилотиниб), 61 пациента с Ph+ ХМЛ в ХФ, ранее получавших 2 ИТК (иматиниб и/или дазатиниб и /или нилотиниб), 49 пациентов с Ph+ ХМЛ в ХФ, ранее получавших лечение тремя ИТК (иматиниб и дазатиниб и нилотиниб), 4 пациента с Ph+ ХМЛ в ФА, ранее получавших по меньшей мере 1 ИТК (2 пациента, получавших предшествующее лечение 2-мя ИТК, и 2 пациента, получавших 3 ИТК) и 3 пациента с Ph-ХМЛ, ранее получавших лечение как минимум одним ИТК.

Первичной конечной точкой эффективности был кумулятивный подтвержденный БЦО к 1 году (неделя 52) у пациентов с Rh+ ХМЛ в ХФ, ранее получавших лечение одним или двумя ИТК, и пациентов с Rh+ ХМЛ в ХФ, ранее получавших 3 ИТК. Для пациентов с Rh+ ХМЛ в ФА и БФ, ранее получавших любую терапию ИТК, первичной конечной точкой эффективности был кумулятивный подтвержденный общий гематологический ответ (ОГО) к 1 году (неделя 52). Другие конечные точки эффективности у пациентов с Rh+ ХМЛ в ХФ включают кумулятивный цитогенетический и молекулярный ответ, продолжительность цитогенетического и молекулярного ответов, ответ на исходные мутации, трансформацию в ФА/БФ, выживаемость без прогрессирования и ОВ. Дополнительные конечные точки в когорте с Rh+ в ФА/БФ включают кумулятивную частоту цитогенетических и молекулярных ответов, выживаемость без прогрессирования и ОВ.

Пациенты с ХМЛ в ХФ

Первичная конечная точка кумулятивной подтвержденной частоты БЦО (95% ДИ) через 1 год (52 недели) составила 76,5% (66,9; 84,5) у пациентов, ранее получавших 1 или 2 ИТК, и 62,2% (46,5; 76,2) у пациентов, ранее получавших 3 ИТК.

Дополнительные результаты эффективности при закрытии исследования после минимального периода 3-летнего наблюдения у пациентов с Rh+ ХМЛ в ХФ, ранее получавших лечение одним (медиана продолжительности лечения 47,5 месяцев (диапазон: от 0,9 до 50,1 месяца) и 60,9% все еще на лечении), 2-мя (медиана продолжительности лечения 41,9 месяца (диапазон: от 0,4 до 48,9 месяцев) и 45,9% продолжают лечение) и 3-мя ИТК (медиана продолжительности лечения 20,0 месяцев (диапазон: от 0,2 до 48,9 месяцев) и 38,8% продолжают лечение) представлены в Таблице 10.

Таблица 10. Результаты эффективности у ранее леченных пациентов с Rh+ ХМЛ в хронической фазе

	Rh+ ХМЛ в ХФ с предшествующим лечением 1 ИТК	Rh+ ХМЛ в ХФ с предшествующим лечением 2 ИТК	Rh+ ХМЛ в ХФ с предшествующим лечением 3 ИТК	Общая когорта Rh+ ХМЛ в ХФ
Кумулятивно подтвержденные БЦО^а к 1 году, % (95% ДИ)	N=43 83,7 (69,3; 93,2)	N=55 70,9 (57,1; 82,4)	N=45 62,2 (46,5; 76,2)	N=143 72,0 (63,9; 79,2)
Кумулятивный цитогенетический ответ^{а,б}	N=43	N=55	N=45	N=143
БЦО, % (95% ДИ)	88,4 (74,9; 96,1)	85,5 (73,3; 93,5)	77,8 (62,9; 88,8)	83,9 (76,9; 89,5)
ПЦО, % (95% ДИ)	86,0 (72,1; 94,7)	83,6 (71,2; 92,2)	73,3 (58,1; 85,4)	81,1 (73,7; 87,2)
Кумулятивный молекулярный ответ^{а,б}	N=46	N=55	N=48	N=149
БМО, % (95% ДИ)	82,6 (68,6; 92,2)	76,4 (63,0; 86,8)	56,3 (41,2; 70,5)	71,8 (63,9; 78,9)
МО^д, % (95% ДИ)	73,9 (58,9; 85,7)	63,6 (49,6; 76,2)	41,7 (27,6; 56,8)	59,7 (51,4; 67,7)
МО^{д,е}, % (95% ДИ)	58,7 (43,2; 73,0)	50,9 (37,1; 64,6)	35,4 (22,2; 50,5)	48,3 (40,1; 56,6)

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь				
Время до цитогенетического ответа только для пациентов с ответом на лечение ^б , медиана (диапазон), месяцы				
БЦО	3,0 (1,0; 11,8)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 11,8)
ПЦО	3,0 (1,0; 17,6)	2,9 (0,3; 6,4)	3,0 (1,8; 8,8)	3,0 (0,3; 17,6)
Продолжительность цитогенетического ответа ^б				
БЦО, К-М 3 год, % (95% ДИ)	96,6 (77,9; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	96,9 (79,8; 99,6)	95,6 (88,7; 98,4)
ПЦО, К-М 3 год, % (95% ДИ)	96,4 (77,2; 99,5)	94,4 (79,2; 98,6)	100,0 (100,0; 100,0)	96,5 (89,5; 98,9)
Время до молекулярного ответа только для пациентов с ответом на лечение ^б , медиана (диапазон), месяцы.				
БМО	3,0 (2,8; 23,3)	3,0 (1,0; 35,9)	3,1 (1,8; 9,3)	3,0 (1,0; 35,9)
МО ⁴	6,0 (2,8; 47,4)	3,1 (1,0; 36,1)	3,2 (1,8; 47,9)	5,5 (1,0; 47,9)
МО ^{4.5}	9,2 (2,8; 47,6)	6,0 (2,8; 36,2)	5,8 (1,8; 18,0)	6,0 (1,8; 47,6)
Продолжительность молекулярного ответа ^б				
БМО, К-М 3 год, % (95% ДИ)	90,7 (73,9; 96,9)	81,5 (63,2; 91,3)	90,2 (65,9; 97,5)	87,2 (78,0; 92,7)
МО ⁴ , К-М 3 год, % (95% ДИ)	89,5 (70,9; 96,5)	68,7 (48,0; 82,5)	85,2 (51,9; 96,2)	80,7 (69,4; 88,1)

Дата среза данных: 23 ноября 2020 г.

Сокращения: Ph+= положительный по филадельфийской хромосоме; ХФ - хроническая фаза; ХМЛ - хронический миелоидный лейкоз; К-М — метод Каплана-Мейера; N=количество пациентов;

ДИ - доверительный интервал; БЦО - большой цитогенетический ответ; ПЦО - полный цитогенетический ответ; БМО = большой молекулярный ответ; МО⁴=≥4-порядковое уменьшение по сравнению со стандартизированным исходным уровнем; МО^{4.5}=≥4,5-порядковое уменьшение по сравнению со стандартизированным исходным уровнем.

Кумулятивно подтвержденные БЦО критерии: ответ подтверждается двумя последовательными оценками с интервалом не менее 28 дней. Чтобы считаться пациентом с ответом на лечение, у пациента должен быть сохраняющийся исходный ответ в течение как минимум 52 недель или улучшенный по сравнению с исходным уровнем ответ. Пациенты с частичным цитогенетическим ответом (ЧЦО) на исходном уровне должны достичь ПЦО на фоне лечения, чтобы считаться цитогенетическими ответчиками. Пациенты с как минимум БМО и более глубоким молекулярным ответом, чем исходный уровень, считаются пациентами с подтвержденным ПЦО.

Критерии кумулятивного цитогенетического ответа: большой цитогенетический ответ включал полный [0% метафаз Ph+ из костного мозга или <1% положительных клеток в результате флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH)] или частичный (1%-35%) цитогенетический ответ. Цитогенетические ответы основывались на проценте Ph+ метафаз среди ≥ 20 метафазных клеток в каждом образце костного мозга. Анализ FISH (≥ 200 клеток) можно использовать для оценки ПЦО, если ≥ 20 метафаз недоступны. Пациенты без достоверной оценки костного мозга или FISH и по крайней мере с БМО учитываются как ПЦО.

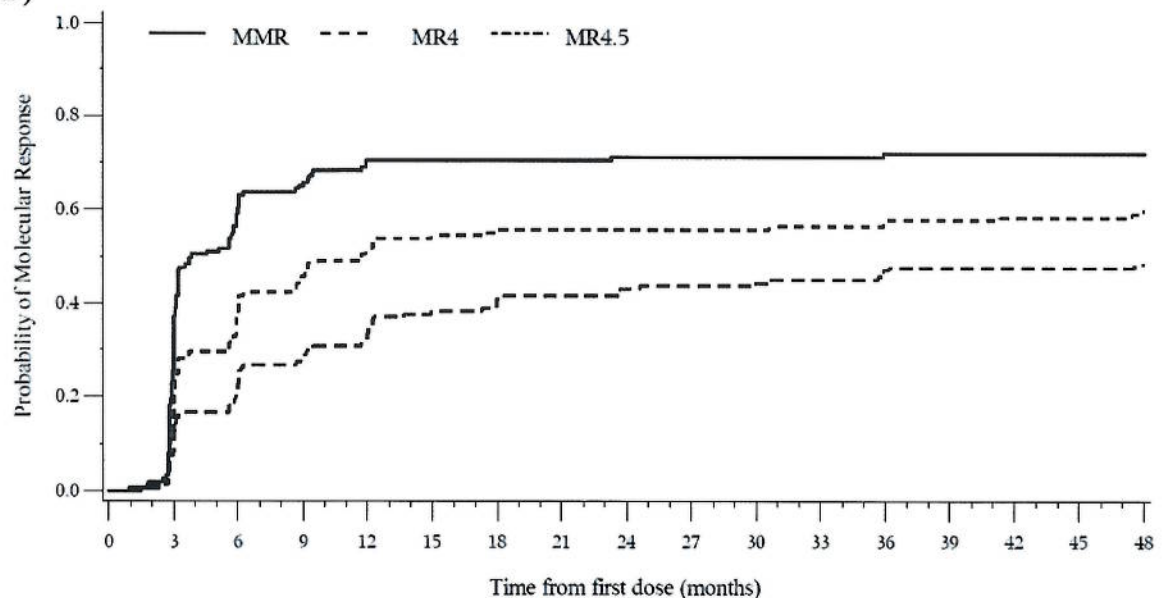
Критерии кумулятивного молекулярного ответа: БМО, МО⁴ и МО^{4.5} определялись как ≤ 0,1%, ≤ 0,01% и ≤ 0,0032% отношения BCR-ABL/ABL по международной шкале, соответственно (соответствует ≥ 3, ≥ 4 и ≥ 4,5-порядковому уменьшению по сравнению со стандартизированным исходным уровнем) с минимум 10 000, 10 000 и 32 000 транскриптов ABL, оцененных центральной лабораторией соответственно.

^а Включает пациентов (N) с достоверной исходной оценкой. Минимальное время наблюдения (время от первой дозы последнего пациента до даты среза данных) 36 месяцев.

⁶ Включает пациентов (N), которые достигли или сохранили ответ.

Кумулятивная заболеваемость БМО, МО⁴ и МО^{4,5} с поправкой на конкурирующий риск прекращения лечения без события показана на рисунке 5.

Рисунок 5 – Кумулятивная частота молекулярного ответа (оцениваемая популяция ХФ)



	Subject at Risk / Cumulative Event (n)														
MMR	149/0	95/42	35/90	22/98	8/105	7/105	7/105	7/105	6/106	6/106	6/106	6/106	5/107	5/107	5/107
MR4	149/0	115/21	66/57	47/68	31/76	25/81	23/83	22/83	21/83	21/83	21/83	20/84	19/85	18/86	16/87
MR4.5	149/0	122/13	87/34	69/43	54/50	46/57	42/61	38/62	35/64	34/65	32/66	31/67	27/70	26/71	25/71

Достигнутые молекулярные ответы по линиям лечения показаны в таблице 11.

Таблица 11 – Достигнутые молекулярные ответы

	Ph+ ХМЛ в ХФ с предшествующим лечением 1 ИТК	Ph+ ХМЛ в ХФ с предшествующим лечением 2 ИТК	Ph+ ХМЛ в ХФ с предшествующим лечением 3 ИТК	Общая когорта Ph+ ХМЛ в ХФ
Пациенты без БМО на исходном уровне^a	N=25	N=28	N=26	N=79
БМО, % (95% ДИ)	76,0 (54,9; 90,6)	64,3 (44,1; 81,4)	38,5 (20,2; 59,4)	59,5 (47,9; 70,4)
Пациенты без МО⁴ на исходном уровне^a	N=37	N=38	N=37	N=112
МО⁴, % (95% ДИ)	70,3 (53,0; 84,1)	55,3 (38,3; 71,4)	32,4 (18,0; 49,8)	52,7 (43,0; 62,2)
Пациенты без МО^{4,5} на исходном уровне^a	N=42	N=46	N=43	N=131
МО^{4,5}, % (95% ДИ)	54,8 (38,7; 70,2)	43,5 (28,9; 58,9)	30,2 (17,2; 46,1)	42,7 (34,1; 51,7)
Пациенты с БМО на исходном уровне^a	N=21	N=27	N=22	N=70

Более глубокий МО, % (95% ДИ)	85,7 (63,7; 97,0)	66,7 (46,0; 83,5)	63,6 (40,7; 82,8)	71,4 (59,4; 81,6)
----------------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

Дата среза данных: 23 ноября 2020 г.

Сокращения: Rh+= положительный по филадельфийской хромосоме; ХФ - хроническая фаза; ХМЛ - хронический миелоидный лейкоз; N=количество пациентов; ДИ - доверительный интервал; БМО - большой молекулярный ответ; МО - молекулярный ответ; $MO^4 \geq 4$ -порядковое уменьшение по сравнению со стандартизированным исходным уровнем; $MR^{4.5} \geq 4,5$ -порядковое уменьшение по сравнению со стандартизированным исходным уровнем.

^a Включает пациентов (N) с достоверной исходной оценкой. Чтобы считаться пациентом с ответом на лечение, пациент должен достичь улучшенного ответа по сравнению с исходным уровнем. Критерии молекулярного ответа: БМО, MO^4 и $MO^{4.5}$ определялись как $\leq 0,1\%$, $\leq 0,01\%$ и $\leq 0,0032\%$ отношения BCR-ABL/ABL по международной шкале, соответственно (соответствует ≥ 3 , ≥ 4 и $\geq 4,5$ -порядковому уменьшению по сравнению со стандартизированным исходным уровнем) с минимум 10 000, 10 000 и 32 000 транскриптов ABL, оцененных центральной лабораторией соответственно.

У пациентов с ХФ на фоне лечения не было прогрессирования ФА или БФ ХМЛ.

Пациенты с ХМЛ в ФА

У пациентов с Rh+ ХМЛ в ФА медиана продолжительности лечения составила 22,1 мес (диапазон: от 1,6 до 50,1 мес), кумулятивно подтвержденный ОГО к 1 году (52 недели) составил 75,0% (95% ДИ: 19,4; 99,4), как и кумулятивная частота ПЦО, все 3 пациента сохранили их ПЦО на лечении.

Ответ при наличии мутаций BCR-ABL на исходном уровне

Десять пациентов в когорте ХФ имели исходные мутации (A365V, E453K, E255K, E255V, Q252H, L298V [n=1 каждый], Y253F и G250E [n=2 каждый]). У 1 пациента в когорте ХФ была мутация F359I, идентифицированная на 8-й день исследования. У одного пациента в когорте ФА было 2 мутации (F311L и L387F) на исходном уровне. В когорте ХФ среди пациентов с мутациями молекулярные ответы наблюдались у 4/11 (36,4%) пациентов, 1 пациент с мутацией E255V достиг БМО и 3 пациента с F359I, Y253F и A365V соответственно достигли $MO^{4.5}$. Пациент с мутациями в когорте ФА не добился никакого ответа.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило выполнение обязательства о предоставлении результатов исследований применения препарата Бозулиф в одной или нескольких субпопуляциях пациентов детского возраста с ХМЛ (сведения о применении у детей см. в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения»).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного приема бозутиниба (500 мг) во время еды у здоровых испытуемых его абсолютная биодоступность составляла 34%. Всасывание было относительно медленным, при этом медиана времени до достижения максимальной концентрации (t_{max}) составляла 6 часов. Бозутиниб демонстрирует пропорциональное дозе увеличение AUC и C_{max} в диапазоне доз от 200 до 600 мг. Прием пищи увеличивал C_{max} бозутиниба в 1,8 раза и AUC бозутиниба в 1,7 раза по сравнению с приемом натощак. У пациентов с ХМЛ в равновесном состоянии значение C_{max} (геометрическое среднее, коэффициент вариации [KB]%) составляло 145 (14) нг/мл и значение AUC_{ss} (геометрическое среднее, KB%) составляло 2700 (16) нг•ч/мл после ежедневного приема бозутиниба в дозе 400 мг с пищей. После приема бозутиниба в дозе 500 мг с пищей значение C_{max} составляло 200 (6) нг/мл и значение AUC_{ss} составляло 3640 (12) нг•ч/мл. Растворимость бозутиниба

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

является рН-зависимой, а всасывание снижается при увеличении рН желудочного сока (см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Распределение

После однократного внутривенного введения бозутиниба в дозе 120 мг у здоровых испытуемых средний (% коэффициента вариации [КВ]) объем распределения бозутиниба составлял 2331 (32) л, что позволяет предположить, что бозутиниб активно распределяется во внесосудистые ткани.

Бозутиниб активно связывался с белками плазмы крови *in vitro* (94%) и *ex vivo* у здоровых пациентов (96%), а связывание не зависело от концентрации.

Биотрансформация

Исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что у человека бозутиниб (исходное соединение) преимущественно подвергается метаболизму в печени. После применения одной дозы или нескольких доз бозутиниба (400 или 500 мг) у людей, основными циркулирующими метаболитами, по-видимому, являются оксид хлорированный (М2) и N-дезметилированный (М5) бозутиниб с бозутинибом N-оксид (М6) в качестве незначительного циркулирующего метаболита. Системное воздействие N-дезметилированного метаболита составляла 25% от исходного соединения, в то время как содержание оксид хлорированного метаболита составляло 19% от исходного соединения. Все три метаболита проявили активность, которая составляла $\leq 5\%$ в отношении бозутиниба в Src-преобразованном фибробласте фидер-независимого анализа пролиферации клеточной линии. В кале бозутиниб и N-дезметил бозутиниба были основными компонентами, связанными с препаратом. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что основным изоферментом цитохрома Р450, участвующего в метаболизме бозутиниба, является СYP3A4, а исследования межлекарственных взаимодействий показали, что кетоконазол и рифампицин оказывали выраженное воздействие на фармакокинетику бозутиниба (см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). Метаболизма бозутиниба с цитохромами (СYP) 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A5 не наблюдалось.

Элиминация

У здоровых испытуемых, получивших однократно внутривенно бозутиниб в дозе 120 мг, среднее значение (% КВ) терминального периода полувыведения составляло 35,5 (24) часа и среднее значение (% КВ) клиренса составляло 61,9 (26) л/ч. В исследовании баланса масс с пероральным приемом бозутиниба в среднем 94,6% от общей дозы выводилось в течение 9 дней. Выведение с калом (91,3%) было основным путем выведения, при этом 3,29% дозы выводилось с мочой. Семьдесят пять процентов дозы выводилось в течение 96 часов. Выведение неизмененного бозутиниба с мочой было низким и составляло приблизительно 1% от дозы у здоровых добровольцев и у пациентов с распространенными солидными злокачественным опухолями.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени

Доза бозутиниба 200 мг, принимаемая во время приема пищи, оценивалась в когорте из 18 пациентов с нарушениями функции печени (стадии А, В и С по классификации Чайлда-Пью) и 9 сопоставимых здоровых добровольцев. C_{max} бозутиниба в плазме крови увеличилось в 2,4 раза, в 2 раза и в 1,5 раза, соответственно, на стадиях А, В и С по классификации Чайлда-Пью. AUC бозутиниба в плазме крови увеличилось в 2,3 раза, в 2

раза и 1,9 раза, соответственно. Значение $t_{1/2}$ бозутиниба увеличилось у пациентов с нарушениями функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами.

Нарушение функции почек

В исследовании нарушения функции почек 26 пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции почек и 8 подходящих здоровых добровольцев принимали однократную дозу 200 мг бозутиниба во время приема пищи. Нарушения почек основывались на значениях КК (рассчитанных по формуле Кокрофта-Голта) <30 мл/мин (тяжелое нарушение функции почек), $30 \leq \text{КК} \leq 50$ мл/мин (умеренное нарушение функции почек) или $50 < \text{КК} \leq 80$ мл/мин (легкое нарушение функции почек). У участников с умеренным и тяжелым нарушением функции почек наблюдалось увеличение AUC по сравнению с AUC здоровых добровольцев, которое составляло 35% и 60%, соответственно. Максимальное воздействие в виде $C_{\max}$ увеличилось на 28% и 34% в группах умеренной степени и тяжелой степени, соответственно. Воздействие бозутиниба не увеличилось у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести. Период полувыведения бозутиниба у пациентов с нарушениями функции почек был аналогичным периоду полувыведения бозутиниба у здоровых добровольцев.

Рекомендации по коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек основаны на результатах этого исследования и известной линейной фармакокинетики бозутиниба при его применении в диапазоне доз от 200 до 600 мг.

Возраст, пол и раса

Официальные исследования по оценке воздействия этих демографических факторов не проводились. Популяционные фармакокинетические анализы пациентов с Rh+ лейкозом или солидной злокачественной опухолью и у здоровых добровольцев показали, что отсутствует клинически значимое влияние возраста, пола или массы тела. Популяционный фармакокинетический анализ выявил, что у представителей монголоидной расы значение клиренса ниже на 18 %, что соответствует приблизительно 25 % повышению экспозиции бозутиниба (AUC).

Пациенты детского возраста

Бозулиф еще не изучен у детей и подростков младше 18 лет.

5.3. Данные доклинической безопасности

Бозутиниб оценивался в исследованиях фармакологической безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности, репродуктивной токсичности и фототоксичности.

Фармакологическая безопасность

Бозутиниб не оказывал влияния на дыхательные функции. В исследовании центральной нервной системы (ЦНС) у крыс, получающих бозутиниб, наблюдалось уменьшение размера зрачка и нарушение походки. Уровень дозы, не вызывавший наблюдаемый эффект (NOEL) в отношении размера зрачка, не был установлен, но NOEL в отношении походки наблюдался при воздействии в 11 раз превышавшем воздействие у пациентов, получавших клиническую дозу 400 мг, и в 8 раз превышавшем воздействие у пациентов, получавших клиническую дозу 500 мг. Активность бозутиниба *in vitro* в анализах ген специфических калиевых каналов сердца (hERG) показала потенциал к удлинению интервала сердечной желудочковой реполяризации (QTc). В пероральном исследовании бозутиниба на собаках бозутиниб не вызывал изменений артериального давления, атипичных аритмий предсердий или желудочковых аритмий или удлинения интервалов PR, QRS или QTc ЭКГ при воздействии, превышавшем до 3 раз воздействие у пациентов,

получавших клиническую дозу 400 мг, и воздействию, превышавшем до 2 раз воздействие у пациентов, получавших клиническую дозу 500 мг (при сравнении значения $C_{\max}$ и на основе несвязанной фракции у соответствующих видов). Наблюдалось замедленное увеличение частоты сердечных сокращений. В исследовании с внутривенным введением на собаках временное увеличение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления и минимальное удлинение интервала QTc (<10 мс) наблюдались при воздействии, которое варьировалось от 6 до 20-кратного относительно клинического воздействия после дозы в 400 мг и от 4 до 15-кратного относительно клинического воздействия после дозы 500 мг (на основании значения $C_{\max}$ несвязанного вещества у соответствующих видов). Отсутствуют убедительные данные о взаимосвязи между наблюдаемыми эффектами и лечением лекарственным препаратом.

Токсичность многократных доз

Исследования токсичности многократных доз на крысах, продолжительностью до 6 месяцев, и на собаках, продолжительностью до 9 месяцев, показали, что желудочно-кишечный тракт является основным органом-мишенью токсического воздействия бозутиниба. Клинические признаки токсичности включали изменения дефекации и были связаны со сниженным потреблением пищи, а также включали потерю массы тела, которая периодически приводила к смерти или плановой эвтаназии.

С точки зрения гистопатологии, наблюдались увеличение просвета, гиперплазия бокаловидной клетки, кровотечение, эрозия и отеки кишечного тракта, синусовый эритроцитоз и кровотечение в брыжеечных лимфоузлах. Печень также была определена в качестве органа-мишени у крыс. Токсичность характеризовалась увеличением массы печени в корреляции с гепатоцеллюлярной гипертрофией, которая возникла в связи с отсутствием повышения активности печеночных ферментов или микроскопических признаков гепатоцеллюлярной цитотоксичности, а ее значимость для людей является неизвестной. Сравнение воздействия у разных видов указывает, что воздействие, которое не вызывает нежелательных явлений в 6 и 9-месячных исследованиях токсичности на крысах и собаках, соответственно, было похоже на воздействие у человека после приема нескольких доз по 400 мг или 500 мг или слегка превышало его (при сравнении значения AUC на основе несвязанной фракции у соответствующих видов).

Генотоксичность

Исследования генотоксичности в бактериальных *in vitro* системах и *in vitro* и *in vivo* системах млекопитающих, с и без метаболической активации, не выявили каких-либо проявлений мутагенного потенциала бозутиниба.

Репродуктивная и эмбриофетальная токсичность

В исследовании фертильности на крысах фертильность немного снижалась у самцов. У самок наблюдалось увеличение количества случаев резорбций эмбрионов, а также снижение количества имплантаций и жизнеспособных эмбрионов. Доза, при которой не наблюдалось нежелательных репродуктивных эффектов у самцов (30 мг/кг/сутки) и самок (3 мг/кг/сутки), обеспечивала воздействие, которое составляло 0,6 и 0,3 соответственно от воздействия у человека при применении препарата в клинической дозе 400 мг и составляло 0,5 и 0,2 соответственно от воздействия у человека при применении препарата в клинической дозе 500 мг (на основании значения AUC несвязанного вещества у соответствующих видов). Влияние препарата на фертильность у мужчин нельзя исключить (см. раздел 4.6 «Фертильность, беременность и лактация»).

Воздействие связанной с бозутинибом радиоактивности на плод во время беременности было продемонстрировано в исследовании трансплацентарного переноса на беременных

крысах линии Спрег-Доули. В исследовании внутриутробного и послеродового развития на крысах наблюдалось снижение числа рожденных детенышей при применении доз ≥ 30 мг/кг/сутки, а также увеличение частоты полной потери помета и замедление развития потомства после рождения при применении дозы 70 мг/кг/сутки. Доза, при которой не наблюдалось каких-либо неблагоприятных эффектов развития (10 мг/кг/сутки), составила 1,3 и 1,0 от экспозиции в организме человека, возникающей при применении клинической дозы 400 мг и 500 мг, соответственно (на основании значения AUC препарата в несвязанной форме у соответствующих видов).

В исследовании репродуктивной токсичности у кроликов, получавших препарат в токсичной для материнского организма дозе, были выявлены пороки развития у плодов (сращение сегментов грудины, а также различные пороки развития внутренних органов у 2 плодов) и небольшое уменьшение массы тела плодов. Воздействие самых высоких доз, испытанных на кроликах (10 мг/кг/сутки), которые не оказывали нежелательного воздействия на плод, составляло 0,9 и 0,7 от воздействия у человека при применении препарата в клинической дозе 400 мг или 500 мг, соответственно (на основании значения AUC несвязанного вещества у соответствующих видов).

После однократного перорального (10 мг/кг) применения меченного радиоактивным изотопом [C^{14}] бозутиниба у лактирующих крыс линии Спрег-Доули, радиоактивность легко выделялась в грудное молоко уже через 0,5 ч после дозирования. Концентрация радиоактивности в молоке была до 8 раз выше, чем в плазме. Это позволило концентрациям, которые поддавались измерению радиоактивности, появиться в плазме крови у детенышей.

Канцерогенность

В 2-годичном исследовании канцерогенности на крысах и 6-месячном исследовании на мышцах gasH2 бозутиниб не оказывал канцерогенного действия.

Фототоксичность

Было показано, что бозутиниб поглощает свет в диапазоне УФ-В и УФ-А, а также проникает в кожу и увеальный тракт пигментированных крыс. Тем не менее, бозутиниб не продемонстрировал потенциала к фототоксичности кожи или глаз у пигментированных крыс, подверженных при наличии УФ-излучения воздействию бозутиниба, превышавшем до 3 и 2 раз воздействие у человека при клинической дозе 400 мг или 500 мг, соответственно (на основании значения C_{max} несвязанного вещества у соответствующих видов).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая (E460)

Кроскармеллоза натрия (E468)

Полоксамер

Повидон (E1201)

Магния стеарат (E470b)

Пленочная оболочка

«Бозулиф» 100 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой

Поливиниловый спирт
Титана диоксид (E171)
Макрогол/ полиэтиленгликоль 3350
Тальк (E553b)
Краситель железа оксид желтый (E172)

«Бозулиф» 500 мг в таблетках, покрытых пленочной оболочкой

Поливиниловый спирт
Титана диоксид (E171)
Макрогол/ полиэтиленгликоль 3350
Тальк (E553b)
Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Этот лекарственный препарат следует хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/Аклар/ПВХ и алюминиевой фольги.
По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. Держатель регистрационного удостоверения

Соединенные Штаты Америки
Пфайзер Инк.
66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192
+1 (212) 733-23-23
<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь
Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00
Факс: +375 (17) 309-38-19
Эл. почта: belarusro@pfizer.com

НД РБ
9353 - 2024

Производитель: Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия / Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бозулиф доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства - члена Евразийского Союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <http://www.rceth.by/>

Дата пересмотра 27.12.2023
SmPC v. 133.0 date 16.05.2023

