

ПРЕСС-РЕЛИЗ КОМПАНИИ ASTRAZENECA**ASTRAZENECA COMPANY PRESS-RELEASE**

- ✓ Препарат акалабрутиниб зарегистрирован в США для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом.
- ✓ Два исследования III фазы препарата акалабрутиниб показали высокую выживаемость без прогрессирования на фоне удовлетворительной переносимости.
- ✓ В исследовании ELEVATE-TN препарат акалабрутиниб в комбинации с обинутузумабом и в качестве монотерапии снижал риск прогрессирования заболевания или летального исхода на 90 и 80 % соответственно.

Компания «АстраЗенека» объявила, что Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) зарегистрировало препарат акалабрутиниб для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) или мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой (МЛЛ) [1]. Регистрационное удостоверение в США было выдано в рамках программы FDA по обзору данных при регистрации противоопухолевых препаратов в режиме реального времени и новой программы «Проект Орбис».

Препарат зарегистрирован на основании положительных результатов промежуточных анализов 2 клинических исследований III фазы: ELEVATE-TN с участием пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения, и ASCEND с участием пациентов с рецидивирующим или резистентным ХЛЛ. В совокупности исследования показали, что препарат акалабрутиниб в комбинации с обинутузумабом или в режиме монотерапии значительно снижал относительный риск прогрессирования заболевания или летального исхода по сравнению с другими препаратами как в рамках терапии первой линии, так и при рецидивирующем или резистентном ХЛЛ. В обоих исследованиях безопасность и переносимость акалабрутиниба соответствовали ранее полученным данным [1].

Дейв Фредриксон, исполнительный вице-президент и руководитель подразделения онкологии в компании «АстраЗенека», сообщил: «Учитывая более 20 000 новых случаев, прогнозируемых в этом году только в США, регистрация препарата акалабрутиниб дает новую надежду пациентам с одним из самых распространенных типов лейкоза у взрослых с учетом его эффективности и благоприятного профиля безопасности. Как известно, для пациентов с ХЛЛ характерно наличие множественной сопутствующей пато-

логии и переносимость является ключевым фактором в их лечении».

Джефф Шарман, руководитель научно-исследовательского отдела Онкологического института долины Вилламетт, медицинский руководитель исследований в области гематологии Онкологической сети США и ведущий автор исследования ELEVATE-TN, заявил: «Переносимость остается проблемой современных методов лечения ХЛЛ — заболевания, которое может потребовать непрерывной терапии в течение многих лет. В исследованиях ELEVATE-TN и ASCEND, в которых препарат акалабрутиниб сравнивается со стандартными режимами терапии, акалабрутиниб показал клинически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с ХЛЛ с сохранением удовлетворительной переносимости и благоприятного профиля безопасности».

Результаты промежуточного анализа исследования ELEVATE-TN были представлены на прошедшем конгрессе Американского общества гематологов [2].

Исследование показало статистически и клинически значимое улучшение ВБП у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с обинутузумабом или в режиме монотерапии, по сравнению с хлорамбуцилом в комбинации с обинутузумабом, применявшимся в контрольной группе [1, 2].

В группе комбинированной терапии акалабрутинибом риск прогрессирования заболевания или летального исхода снизился на 90 % (отношение рисков [ОР] 0,10; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,06–0,17; $p < 0,0001$), а в группе монотерапии — на 80 % (ОР 0,20; 95% ДИ 0,13–0,30; $p < 0,0001$) [2].

Медиана времени до развития прогрессирования заболевания у пациентов, получающих препарат акалабрутиниб

Обзор безопасности в исследовании ELEVATE-TN (наиболее частые нежелательные лекарственные реакции $\geq 15\%$) [1]

Нежелательная лекарственная реакция	Акалабрутиниб + обинтузумаб (n = 178)		Акалабрутиниб в монотерапии (n = 179)		Хлорамбуцил + обинтузумаб (n = 169)	
	Любая степень	Степень \geq III	Любая степень	Степень \geq III	Любая степень	Степень \geq III
Инфекция*	69 %	22 %	65 %	14 %	46 %	13 %
Нейтропения*	53 %	37 %	23 %	13 %	78 %	50 %
Анемия*	52 %	12 %	53 %	10 %	54 %	14 %
Тромбоцитопения*	51 %	12 %	32 %	3,4 %	61 %	16 %
Головная боль	40 %	1,1 %	39 %	1,1 %	12 %	0 %
Диарея	39 %	4,5 %	35 %	0,6 %	21 %	1,8 %
Скелетно-мышечная боль*	37 %	2,2 %	32 %	1,1 %	16 %	2,4 %
Утомляемость	34 %	2,2 %	23 %	1,1 %	24 %	1,2 %
Гематомы*	31 %	0 %	21 %	0 %	5 %	0 %
Сыпь*	26 %	2,2 %	25 %	0,6 %	9 %	0,6 %
Артралгия	22 %	1 %	16 %	0,6 %	4,7 %	1,2 %
Головокружение	20 %	0 %	12 %	0 %	7 %	0 %
Кровотечение*	20 %	1,7 %	20 %	1,7 %	6 %	0 %
Тошнота	20 %	0 %	22 %	0 %	31 %	0 %
Лимфоцитоз*	12 %	11 %	16 %	15 %	0,6 %	0,6 %

* Включены различные термины, описывающие нежелательные лекарственные реакции.

в комбинации с обинтузумабом или в качестве монотерапии, еще не достигнута, тогда как в группе хлорамбуцила в сочетании с обинтузумабом она составила 22,6 мес. (95% ДИ 20–28) [1].

В группе комбинированной терапии акалабрутинибом и обинтузумабом нежелательные лекарственные реакции (НЛР) привели к отмене терапии у 11 % пациентов и к снижению дозы акалабрутиниба у 7 % пациентов; в группе монотерапии — у 10 и 4 % пациентов соответственно [1]. В контрольной группе НЛР привели к отмене терапии у 14 % пациентов и к снижению дозы хлорамбуцила — у 28 %. Случаев снижения дозы обинтузумаба не зарегистрировано [1].

В группе из 1029 больных с гемобластозами, получавших препарат акалабрутиниб в дозе 100 мг приблизительно каждые 12 ч в многочисленных клинических исследованиях, из которых 88 % пациентов получали лечение в течение минимум 6 мес., а 79 % — в течение минимум 1 года, серьезные инфекции или инфекции \geq III степени тяжести развились у 19 % участников, а фибрилляция или трепетание предсердий III степени тяжести — у 1,1 %. В той же выборке больных массивные кровотечения отмечены у 3 % пациентов (массивное кровотечение, \geq III степени тяжести или любое кровотечение в центральной нервной системе), а кровотечения с летальным исходом — у 0,1 %. Вторые первичные злокачественные новообразования (любой степени), включая рак кожи, развились у 12 % пациентов [1].

Регистрационное удостоверение в США стало одним из первых, выданных в рамках «Проекта Орбис» — инициативы Инновационного онкологического центра FDA, которая создает основу для одновременной подачи на рассмотрение и обзора данных по противоопухолевым препаратам регуляторными органами разных стран. В рамках данного обзора взаимодействуют FDA, Управление по контролю за оборотом лекарственных средств и медицинских изделий Австралии и Министерство здравоохранения Канады [3].

О препарате акалабрутиниб

Акалабрутиниб был одобрен FDA для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ/МЛЛ, а также пациентов с мантийноклеточной лимфомой (МКЛ), которые получили по меньшей

мере одну линию предшествующей терапии. Окончательное одобрение по показанию МКЛ у пациентов, ранее получавших терапию, является условным до верификации и подтверждения клинического преимущества в исследованиях.

Акалабрутиниб является селективным ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТК) следующего поколения. Препарат ковалентно связывается с ВТК, тем самым подавляя ее активность [4, 5]. В В-клетках сигнализация ВТК приводит к активации путей, необходимых для пролиферации В-клеток, их миграции, хемотаксиса и адгезии [1].

В настоящее время компании «АстраЗенека» и «Асерта Фарма» оценивают препарат акалабрутиниб в 23 спонсируемых клинических исследованиях в рамках обширной программы клинических разработок. Акалабрутиниб оценивается в лечении ряда В-клеточных гемобластозов, включая ХЛЛ, МКЛ, диффузную В-крупноклеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, фолликулярную лимфому, множественную миелому и другие гематологические злокачественные новообразования. Помимо исследований III фазы ASCEND и ELEVATE-TN продолжаются и другие исследования III фазы при ХЛЛ, в т. ч. ELEVATE-RR (ACE-CL-006), в котором акалабрутиниб сравнивается с ибрутинибом у пациентов с ранее леченным ХЛЛ высокого риска, и ACE-CL-311, в котором акалабрутиниб оценивается в комбинации с венетоклаксом и с обинтузумабом или без него у пациентов с ранее не леченным ХЛЛ без делеции 17p или мутации TP53.

Об исследовании ELEVATE-TN

ELEVATE-TN (ACE-CL-007) — это рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы по оценке безопасности и эффективности препарата акалабрутиниб в режиме монотерапии или в комбинации с обинтузумабом (моноклональное антитело vs CD20) по сравнению с хлорамбуцилом в комбинации с обинтузумабом у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения. В этом исследовании 535 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в три группы. Пациенты в 1-й группе получали хлорамбуцил в комбинации с обинтузумабом, во 2-й группе — акалабрутиниб (по 100 мг 2 раза в сутки

до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности) в комбинации с обинутузумабом, в 3-й группе — акалабрутиниб в качестве монотерапии (по 100 мг 2 раза в сутки до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности) [1, 6].

Первичной конечной точкой является ВБП в группе акалабрутиноба в комбинации с обинутузумабом по сравнению с группой хлорамбуцила в комбинации с обинутузумабом по оценке независимого наблюдательного комитета (ННК), а ключевой вторичной конечной точкой — ВБП в группе монотерапии акалабрутинибом по сравнению с группой хлорамбуцила в комбинации с обинутузумабом по оценке ННК. К другим вторичным конечным точкам относятся частота объективного ответа, время до начала следующей линии терапии и общая выживаемость (ОВ) [1, 6].

Об исследовании ASCEND

Исследование ASCEND (ACE-CL-309) — международное рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы, проводимое для оценки эффективности препарата акалабрутиниб у пациентов с ХЛЛ, ранее получавших терапию [7]. В этом исследовании 310 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. Пациенты в 1-й группе получали монотерапию препаратом акалабрутиниб (по 100 мг 2 раза в сутки до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности), во 2-й группе — ритуксимаб в комбинации с иделалисибом или ритуксимаб в комбинации с бендамустином по выбору исследователя [1, 7].

Первичной конечной точкой является ВБП по оценке ННК, ключевые вторичные конечные точки — ВБП по оценке врача, частота общего ответа, продолжительность ответа по оценке ННК и врача, ОВ, оценка результатов лечения пациентами и время до следующей терапии [1, 7].

О хроническом лимфоцитарном лейкозе

ХЛЛ является наиболее распространенным типом лейкоза у взрослых. Ежегодно в мире регистрируется порядка 105 000 новых случаев заболевания, из них 20 720 в 2019 г. в США. Ожидается, что распространенность будет расти параллельно с увеличением ОВ у пациентов с ХЛЛ благодаря достижениям в терапии [8]. При ХЛЛ избыточное количество стволовых клеток крови в костном мозге трансформируется в аномальные лимфоциты, и эти аномальные клетки не способны справляться с инфекциями [8]. По мере увеличения количества аномальных клеток остается меньше места для здоровых лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов [8]. Это может приводить к анемии, инфекциям и кровотечениям [8]. Передача сигналов В-клеточных рецепторов через ВТК является одним из основных путей развития ХЛЛ.

Опыт компании «АстраЗенека» в гематологии

Используя свои сильные стороны в онкологии, компания «АстраЗенека» выбрала гематологию в качестве одной из четырех ключевых онкологических областей. Гематологический портфель компании включает два препарата, одобренные FDA, а также надежную международную программу разработки обширного портфолио потенциальных препаратов для лечения гемобластозов. «Асерта Фарма» представляет собой научно-исследовательское подразделение компании «АстраЗенека» в области гематологии. «АстраЗенека» сотрудничает с инновационными компаниями-единомышленниками для ускорения поиска

и разработки методов лечения, позволяющих удовлетворить все возрастающие медицинские потребности.

В октябре 2018 г. «АстраЗенека» и «Иннейт Фарма» объявили о создании международного стратегического сотрудничества, включающего передачу коммерческих прав на моксетумомаб пасудотокс в США компании «Иннейт Фарма» и продолжение разработки и коммерциализации препарата при поддержке «АстраЗенека» в ожидании его регистрации в ЕС.

О работе компании «АстраЗенека» в области онкологии

Компания «АстраЗенека» имеет обширный опыт в области лечения онкологических заболеваний и предлагает быстро расширяющийся портфель новых лекарственных препаратов, которые могут изменить жизнь пациентов и будущее компании. В период с 2014 по 2020 г. на рынок будет выпущено не менее шести новых лекарственных препаратов. Также на стадии разработки находится широкий ряд малых молекул и биологических препаратов. Компания «АстраЗенека» стремится развивать онкологическое направление в качестве ключевого фактора роста компании с ориентацией на рак легкого, яичников, молочной железы и гемобластозы. Помимо основных возможностей компания «АстраЗенека» активно развивает инновационные партнерские отношения и расширяет инвестиции, которые ускоряют реализацию стратегии компании, о чем свидетельствует партнерство с компанией «Асерта Фарма» в области гематологии.

Используя возможности своих четырех научных платформ («иммуноонкология», «стимуляторы роста опухолей и резистентность к лечению», «ответ на повреждение ДНК» и «конъюгаты антител с лекарственными препаратами») и выступая за разработку персонализированных комбинаций препаратов, компания «АстраЗенека» намерена изменить методы лечения рака и ставит целью в будущем исключить онкологические заболевания из числа смертельных.

О компании «АстраЗенека»

«АстраЗенека» является международной научно-ориентированной биофармацевтической компанией, нацеленной на исследование, разработку и вывод на рынок рецептурных препаратов преимущественно в таких терапевтических областях, как онкология, кардиология, нефрология, метаболизм и респираторные заболевания. Компания «АстраЗенека» представлена более чем в 100 странах мира, а ее инновационные препараты используют миллионы пациентов во всем мире.

Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь:

Евгения Касьяненко

Руководитель отдела по корпоративным коммуникациям «АстраЗенека», Россия и Евразия
Тел.: +7 (495)799-56-99;

e-mail: evgeniya.kasyanenko@astrazeneca.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Available from: <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2019/calquence-approved-in-the-us-for-adult-patients-with-chronic-lymphocytic-leukaemia-21112019.html>. Accessed February, 2020.

2. Sharman JP, Banerji V, Fogliatto LM, et al. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Clb) in Patients (Pts) with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Abstract 31 at: American Society of Hematology 2019 Annual Meeting and Exposition.
 3. US Food and Drug Administration. Project Orbis. Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-orbis>. Accessed February, 2020.
 4. Wu J, Zhang M, Liu D. Acabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):1–4. doi: 10.1186/s13045-016-0250-9.
 5. Khan Y, O'Brien S. Acabrutinib and its use in treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Fut Oncol*. 2018;15(6):579–89. doi: 10.2217/fo-2018-0637.
 6. ClinicalTrials.gov. Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL. NCT02475681. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475681?id=NCT02475681&draw=2&rank=1>. Accessed February, 2020.
 7. ClinicalTrials.gov. A Study of Acabrutinib vs Investigator's Choice of Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in R/R CLL. NCT02970318. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02970318>. Accessed February, 2020.
 8. American Cancer Society. Key Statistics for Chronic Lymphocytic Leukemia. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html>. Accessed February, 2020.
-
- 