

Інноваційні стратегії в лікуванні хронічної лімфоцитарної лейкемії у пацієнтів групи високого ризику: роль таргетних препаратів

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) є одним з найпоширеніших типів лейкемії у дорослих. Незважаючи на досягнення в лікуванні ХЛЛ, наразі зберігаються певні проблеми у веденні пацієнтів цієї групи, зокрема, неефективність стандартних схем хіміоімунотерапії (ХІТ) у пацієнтів з несприятливим прогнозом, нетривалою відповіддю на застосування традиційних препаратів та швидким прогресуванням хвороби. Стратифікація пацієнтів на групи ризику та призначення індивідуалізованої терапії з використанням таргетних препаратів сьогодні є ключовим аспектом ведення пацієнтів з ХЛЛ на різних етапах захворювання. У рамках сателітного симпозиуму «Сучасні перспективи в лікуванні пацієнтів з В-клітинною хронічною лейкоцитарною лейкемією» провідні експерти галузі обговорили нагальні питання ведення пацієнтів з ХЛЛ, фокусуючи увагу на ефективності застосування таргетних препаратів.



визначення генетичних аномалій і мутацій є важливим для ідентифікації цих пацієнтів та розробки альтернативних терапевтичних стратегій, таких як використання таргетних препаратів. У клінічній практиці вибір терапії має ґрунтуватися на результатах аналізу щодо наявності або відсутності генетичних аномалій. Загальновідомо, що пацієнти з Del(17p)/мутацією TP53 погано відповідають на ХІТ, краще – на інгібітори ВТК, PI3K та BCL-2 (M. Hallek, 2018). Крім того, Del(17p)/мутації TP53 можуть сформуватися під час хвороби, тому генетичний аналіз необхідно виконувати перед кожною наступною лінією терапії.



Завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок

представила своє бачення проблем діагностики та лікування ХЛЛ

в Україні. – ХЛЛ – найпоширеніший тип лейкемії у дорослих, який є значною соціальною проблемою для активної та працездатної частини населення. Статистичні дані Великої Британії (2016-2018 рр.) свідчать, що ХЛЛ складає найбільшу частку у загальній структурі лейкемії – 38%, тоді як інші типи лейкемії менш поширені. Найбільша кількість випадків ХЛЛ реєструється в осіб старшої вікової групи – 70-74 роки (CRUK, 2022).

ХЛЛ визначається як гетерогенне захворювання, що пояснюється різними генетичними аберациями, виявленими у пацієнтів (E. Campo, 2018). При цьому генетичні аберації – одні з найсильніших прогностичних маркерів, які впливають на рішення щодо вибору лікування, оскільки їх наявність асоціюється з незадовільною відповіддю та нижчими показниками виживаності пацієнтів. Наприклад, пацієнти без цитогенетичних аномалій у середньому живуть близько 10,5 року, в той час як у пацієнтів з позитивним мутаційним статусом гена TP53 медіана загальної виживаності (ЗВ) складає 2,6 року.

Цитогенетичні аномалії в В-клітинах крові мають понад 80% первинних пацієнтів з ХЛЛ (H. Dohner, 2000; V. Eichhorst, 2021; T. Zenz, 2008). Відповідно до сучасних даних, частота окремих генетичних аберацій складає 57-60% у разі відсутності мутантного статусу IGHV, 17-20% – при Del(17p), 4-12% – при мутації TP53 та 4,0-8,5% – Del(17p) (J. Delgado, 2017; M. Grever, 2007). Міжнародні рекомендації регламентують, що генетичні маркери високого ризику визначені як фактори, які мають негативне прогностичне значення для пацієнтів з ХЛЛ, відповідно перед початком першої лінії терапії рекомендовано провести тести на їх виявлення (M. Hallek, 2018). Важливо також зазначити, що згідно з національним протоколом, тестування на наявність Del(17p) слід обов'язково виконувати перед початком

кожної лінії лікування, і від його результатів залежить вибір схеми терапії.

На вибір стратегії лікування пацієнта з ХЛЛ також впливає фізичний статус і коморбідність пацієнта, зокрема оцінюються вік, здатність до фізичної активності та функція нирок (K. Rai, 2007; NCCN, 2020; F. Salvi, 2008). Пацієнти із задовільним загальним станом можуть отримувати інтенсивну терапію, і ключовою метою лікування в такому випадку є досягнення глибокої ремісії захворювання. Пацієнтам з незадовільним фізичним станом може бути рекомендована паліативна допомога. Фізичний статус і наявність супутніх захворювань також можуть бути використані для прогнозування перебігу захворювання у пацієнтів з ХЛЛ. При аналізі цих показників рекомендовано використовувати Кумулятивну шкалу оцінки захворювань (CIRS; M.D. Miller, 2016; P. Cramer, 2011). Сучасні дані свідчать, що супутні хвороби підвищують токсичність лікування, а також смертність, пов'язану з лікуванням і захворюванням, і можуть вплинути на вибір та дотримання плану лікування (P. Thuniges, 2008; M.E. Namaker, 2012).

При веденні пацієнтів з ХЛЛ вкрай важливо також оцінити стадію ХЛЛ та визначити прогностичний індекс. Нині в усьому світі для встановлення стадії захворювання у пацієнтів з ХЛЛ використовують дві системи – Rai і Binet. Обидві системи є простими та ефективними методами для полегшення діагностики та стратифікації прогнозу ХЛЛ (P. Cramer, 2011; NCCN, 2016; V. Eichhorst, 2011). Ще одним важливим інструментом прогнозування ХЛЛ є Міжнародний прогностичний індекс (CLL-IPI), який включає оцінку віку, клінічної стадії, мутаційного статусу та цитогенетичних аномалій, а також рівня бета-2-мікроглобуліну.

В останні роки підходи до терапії ХЛЛ зазнали значних змін, що пов'язано з появою нових класів препаратів, які представлені інгібіторами тирозинкінази Брутона (Bcrton tyrosine kinase – ВТК), фосфоінозитид-3-кінази (phosphoinositide 3'-kinase – PI3K) та антиапоптозного білка В-клітинної лімфоми (anti-apoptotic B-cell lymphoma 2 protein – BCL-2). Важливо зазначити, що за рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (2022) ХІТ призначають лише пацієнтам за відсутності немутантного статусу IGHV, мутації TP53 та Del(17p), тоді як пацієнтам групи високого ризику із вказаними аномаліями рекомендована терапія таргетними препаратами.



Сучасний погляд на діагностику та диференційну діагностику ХЛЛ представив лікар-гематолог Медичного центру CitiDoktor, керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко.

– ХЛЛ має складний патогенетичний механізм розвитку та прогресування, що включає різні молекулярні та клітинні шляхи. Це відкриває можливості для вибору декількох варіантів терапевтичного впливу. Важливо вказати, що визначення точного прогнозу перебігу ХЛЛ може бути проблематичним, оскільки потребує врахування всіх супутніх факторів, а також побажань самого пацієнта. Відповідно до наявних рекомендацій, алгоритм діагностики ХЛЛ включає кілька етапів, які допомагають встановити правильний діагноз і вибрати оптимальну стратегію лікування. Перший етап – діагностика захворювання. ХЛЛ визначається як наявність ≥ 5000 В-лімфоцитів у периферичній крові протягом ≥ 3 міс. Наступним етапом є проведення іммунофенотипування – найважливіший аналіз для підтвердження діагнозу ХЛЛ, оскільки дає змогу виявити специфічні білки на клітинній поверхні (наприклад, CD6, CD19, CD20 та CD23), щоб диференціювати ХЛЛ від інших лейкемій.

Третій етап діагностики передбачає тестування на хромосомні аномалії та мутації генів. Мутаційний статус та цитогенетичні аномалії є важливими прогностичними показниками, оскільки не лише допомагають визначити відповідь на лікування, а й впливають на вибір терапії. Найбільш поширеними хромосомними аномаліями, що спостерігаються при ХЛЛ, є Del(17p), Del(11p), трисомія 12-ї хромосоми та Del(13p) (M. Hallek, 2018). Виявлення генетичних аберацій при ХЛЛ включає використання різних методів, таких як конвенційне каріотипування, флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH) та секвенування наступного покоління (NGS). FISH може бути використана для виявлення характерних генетичних змін, таких як делеції або трисомії. NGS, або секвенування нового покоління, дає можливість детально проаналізувати генетичну складову ХЛЛ та ідентифікувати точні мутації в специфічних генах, таких як p53, IGHV, що допомагає встановити ризик і відповідь на лікування.

За сучасними рекомендаціями визначення генетичних аномалій, зокрема Del(17p)/мутації генів TP53 та IGHV, слід проводити у всіх пацієнтів з ХЛЛ. Ці генетичні маркери важливі для оцінювання прогнозу захворювання та вибору оптимального підходу до лікування. Del(17p) або мутація гена TP53 вказують на гірший прогноз і скорочення виживаності пацієнтів з ХЛЛ. Пацієнти з цими аномаліями часто мають рефрактерність до стандартних терапевтичних режимів. Мутаційний статус IGHV також має прогностичне значення при ХЛЛ. Вони дають змогу розподілити пацієнтів на групи низького, проміжного або високого ризику прогресування захворювання. Отже,



На питанні стратифікації пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ХЛЛ у своїй доповіді зупинилася провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко.

– Завдяки успіхам сучасної медицини виживаність пацієнтів з ХЛЛ значно покращилася. Але найбільший прогрес у терапії стався за останні 20 років, коли після впровадження нових класів препаратів підвищилася не лише виживаність хворих молодого віку, а й старшого (≥ 74 роки), з численними супутніми захворюваннями. Покращення виживаності пацієнтів також відобразилося і на стратегіях їх ведення, зокрема на меті, яку клініцисти хочуть досягнути. У минулому головною метою був контроль захворювання, сьогодні ж терапія спрямована на досягнення мінімальної залишкової хвороби (minimal residual disease – MRD), яка є ознакою глибокої ремісії та пов'язана з кращим прогнозом, збереженням якості життя пацієнтів та низькою токсичністю. Крім того, в майбутньому очікується, що стратегія лікування ХЛЛ зміниться в напрямку досягнення повного одужання, передбачаючи не використання ХТ, а комбінацій нових препаратів.

Наразі в Україні при лікуванні первинних пацієнтів з ХЛЛ широко використовуються декілька опцій. Однією з них є комбінована ХТ із включенням ритуксимабу, циклофосфаміду і флударабіну (FCR). Ця схема протягом багатьох років була стандартом лікування молодих пацієнтів з ХЛЛ без супутньої патології, забезпечувала ЗВ у 85-95% залежно від включення ритуксимабу. При цьому повна молекулярна відповідь на фоні застосування FCR відзначалася лише у невеликої частини пацієнтів – від 27 до 52% (M. Hallek, 2010). Ще одна опція, яка зараз широко використовується при терапії ХЛЛ, – комбінація бендамустіну і ритуксимабу. Вона може бути менш ефективною за попередню схему, але й менш токсична (V. Eichhorst, 2016). Для пацієнтів похилого віку з коморбідною патологією часто використовується комбінація хлорамбуцилу з ритуксимабом або обінутузумабом, оскільки ця комбінація має меншу токсичність (V. Goede, 2018).

Важливо враховувати, що рецидиви ХЛЛ після лікування досить поширені – виникають майже у 70% хворих, особливо з цитогенетичними аномаліями. Відповідно до результатів сучасних досліджень, в перші 2 роки частота розвитку рецидиву складає близько 75-80% на тлі лікування ритуксимабом і хлорамбуцилом, 65-70% – на тлі терапії FCR (V. Goede, 2014; S. Stilgenbauer, 2014). Крім того, ЗВ у хворих із цитогенетичними аномаліями є нижчою порівняно з пацієнтами без таких аномалій (S. Stilgenbauer, 2014).

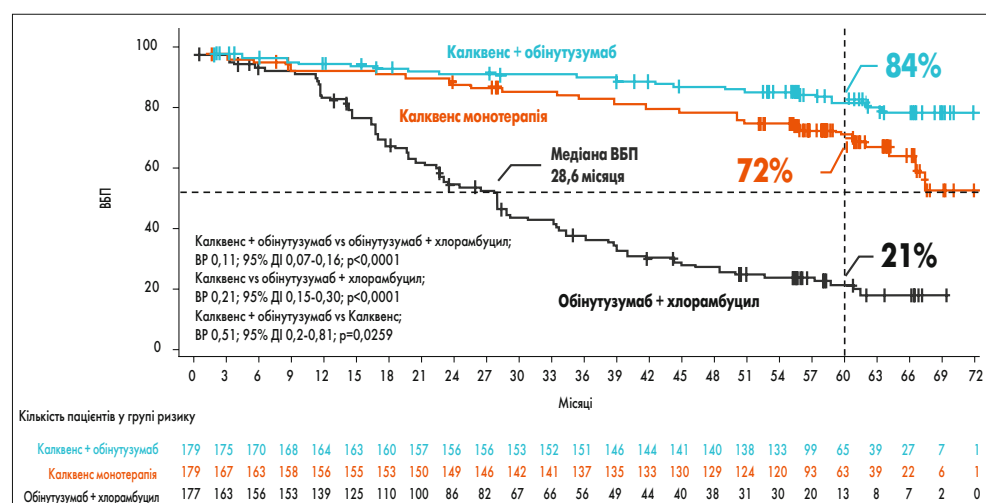


Рис. 1. ВБП у дослідженні ELEVATE-TN

Продовження на стор. 4.

Інноваційні стратегії в лікуванні хронічної лімфоцитарної лейкемії у пацієнтів групи високого ризику: роль таргетних препаратів

Продовження. Початок на стор. 3.

Використання нових таргетних препаратів та їх комбінацій значно покращило віддалені результати лікування ХЛЛ порівняно зі схемами ХТ, особливо у підгрупах пацієнтів високого ризику. Результати численних досліджень демонструють перевагу таргетних препаратів над стандартними схемами щодо виживаності без прогресування (ВБП), ЗВ, частоти повної відповіді і MRD (К. Fischer, 2019; С. Moreno, 2019; J.P. Sharman, 2020; J.A. Burger, 2015). З урахуванням доведеної ефективності та безпеки таргетних препаратів сьогодні схеми без застосування ХТ (chemo-free) включені до міжнародних протоколів лікування ХЛЛ. Вони стали альтернативою традиційним схемам із ХТ і рекомендуються для пацієнтів, які є придатними до такого лікування.

Однією з найпоширеніших chemo-free схем є таргетні препарати, зокрема інгібітори ВТК (наприклад, ібрутиніб, акалабрутиніб) чи інші таргетні засоби, спрямовані на конкретні молекулярні мішені в клітинах ХЛЛ. Ці препарати можуть бути ефективними для контролю хвороби і мають меншу токсичність порівняно з ХТ. Однак вибір оптимального режиму лікування для кожного пацієнта залежить від багатьох факторів, включаючи стадію хвороби, генетичні характеристики, наявність специфічних мутацій та інші індивідуальні чинники. Тому рішення про використання chemo-free схеми слід приймати з урахуванням конкретної ситуації.

В Україні схеми ХТ продовжують відігравати значну роль у лікуванні ХЛЛ через кращу доступність, але їх не слід застосовувати у пацієнтів з Del(17p), щоб не сприяти селекції резистентних клонів.

Препаратом нового покоління інгібіторів ВТК є акалабрутиніб (Калквенс, AstraZeneca Pharmaceuticals LP). Він відрізняється від інгібіторів ВТК першого покоління, таких як ібрутиніб, тим, що спрямовано пригнічує лише кінзи сімейства TEC, чим значно зменшує частоту побічних ефектів (J. Wu, 2016; T. Barf, 2017; K. Isaac, 2020).

Нещодавно було представлено результати дослідження ELEVATE-TN, у яке включали пацієнтів з раніше не лікованою ХЛЛ (n=535). Учасників рандомізували на три групи залежно від отриманої терапії: група акалабрутиніб + обінутузумаб (n=179), група монотерапії акалабрутинібом (n=179) та група обінутузумаб + хлорамбуцил (n=177). Характеристики пацієнтів, включених до дослідження: похилий вік, III або IV стадія за Rai та цитогенетичні аномалії/мутаційний статус (Del(17p), Del(11p), мутації TP53, IGHV). За отриманими результатами, на тлі монотерапії акалабрутинібом у 72% пацієнтів не було прогресування через 60 міс. При використанні комбінації акалабрутинібу з обінутузумабом ВБП складала 84% через 60 міс терапії (рис. 1). У групі порівняння (обінутузумаб + хлорамбуцил) тільки 21% хворих не мали рецидиву (J.P. Sharman, 2022). Результати оцінювання ВБП залежно від мутаційного статусу та цитогенетичних аномалій продемонстрували, що наявність факторів ризику у пацієнтів з ХЛЛ не знижує ефективність акалабрутинібу. Згідно

з отриманими даними, ефективність акалабрутинібу не залежить від мутаційного статусу IGHV, TP53, наявності/відсутності цитогенетичних аномалій (Del(17p)).

Препарат також продемонстрував сприятливий профіль безпеки. За даними дослідження ELEVATE-TN, при застосуванні акалабрутинібу реєстрували лише незначні побічні явища (ПЯ) 1 та 2 ступеня тяжкості, які включали головний біль, діарею, втому та ін. Отже, результати сучасних досліджень свідчать, що застосування акалабрутинібу (Калквенс) в першій лінії терапії у монорежимі у пацієнтів з ХЛЛ групи високого ризику забезпечує високу ВБП незалежно від мутаційного статусу та наявності цитогенетичних аномалій.



Про вибір терапії при рецидиві ХЛЛ або рефрактерності до попереднього лікування розповів провідний науковий співробітник відділення гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), кандидат медичних наук **Леся Миронович Лукавещкий**.

Клінічний досвід демонструє, що терапія ХЛЛ є складним завданням та може стати викликом для фахівців, оскільки дуже часто у пацієнтів розвивається рецидив захворювання. Цей процес є еволюційний, відомий як селекція клонів. Здебільшого рецидив захворювання виникає через недостатню ефективність або застарілу схему лікування. Накопичення мутацій спричиняє прогресування ХЛЛ, появу нових тяжких симптомів, а клінічний перебіг стає більш агресивним (F.T. Awan, 2018; G. Fabbri, 2016). Спроби пригнічувати клони, чутливі до попередньої лінії терапії, можуть виявитися марними, оскільки з'являються нові клони, що не реагують на другу лінію лікування. Цей процес може повторюватися з третьою, четвертою та подальшими лініями терапії, призводячи до поступового прогресування захворювання або навіть до його трансформації в більш агресивну форму лімфоми (синдром Ріхтера).

Завдяки напрацюванням сучасної медицини лікування ХЛЛ постійно вдосконалюється, спрямовуючись на покращення результатів та підвищення якості життя пацієнтів. Сьогодні існує три тренди в терапії ХЛЛ. Першим є уникнення ХТ, якщо це можливо, і використання альтернативних нецитостатичних препаратів. Другим трендом є відмова від стаціонарного лікування та його заміна на амбулаторне або денні стаціонарні процедури. Такий підхід має багато переваг, зокрема, зменшує навантаження на систему охорони здоров'я та покращує якість життя пацієнтів. Третім важливим трендом є розроблення таблетованих форм лікарських засобів, що сприяє зручності їх застосування та зменшенню необхідності в ін'єкціях та інших маніпуляціях, полегшує лікування і покращує дотримання режиму прийому препаратів.

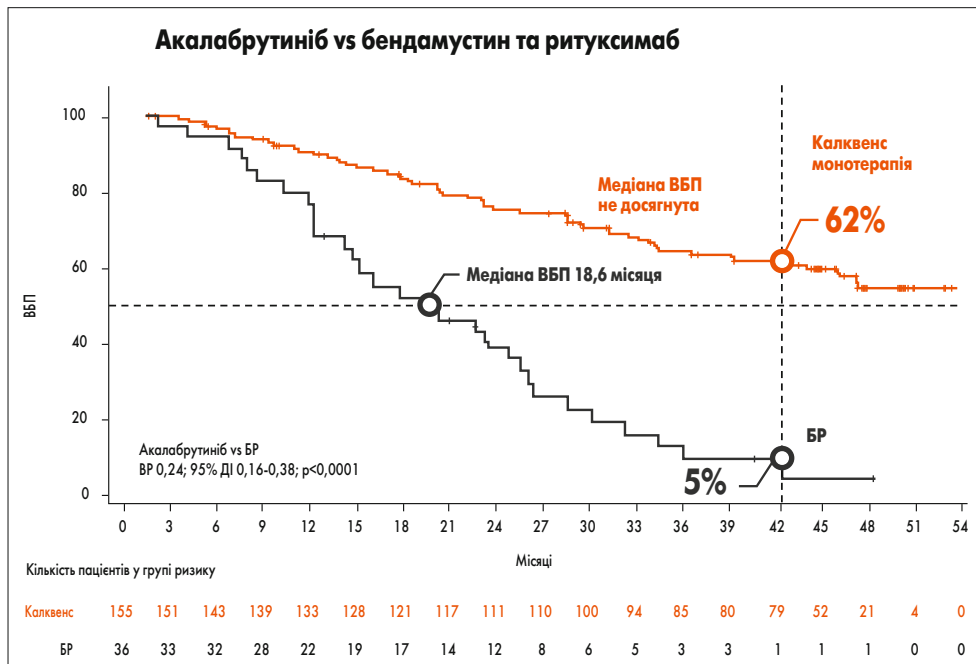


Рис. 3. ВБП у дослідженні ASCEND

БР – бендамустин + ритуксимаб.

Ефективні препарати для лікування ХЛЛ мають бути таргетними, максимально точно «влучати в ціль» і мінімізувати ПЯ. Сьогодні ібрутиніб, венетоклак і акалабрутиніб схвалені для використання при ХЛЛ, їх застосування демонструє значні перспективи. Однак, як і у багатьох інших лікарських засобах, у цих препаратів також є свої обмеження, в тому числі залежність ефективності від мутаційного статусу та наявних у пацієнта цитогенетичних аномалій, розвиток токсичності, а також частота відміни лікування.

У дослідженні ELEVATE-R/R оцінювали ефективність та безпеку застосування інгібіторів ВТК акалабрутинібу (друге покоління) та ібрутинібу (перше покоління) при рецидивуючій/рефрактерній (р/р) ХЛЛ. До дослідження включали пацієнтів з ХЛЛ, які попередньо отримували 1-3 лінії терапії, мали статус за ECOG 2 проти ≤1 та цитогенетичні аномалії (Del(17p)). Первинною кінцевою точкою дослідження була обрана ВБП, вторинні кінцеві точки включали фібриляцію передсердь будь-якого ступеня, частоту інфекцій ≥3 ступеня, частоту синдрому Ріхтера та ЗВ. Результати дослідження показали, що обидва препарати забезпечували зрівняну ВБП; медіана ЗВ не була досягнута в жодній з груп із 23,5% летальних випадків у групі акалабрутинібу та 27,5% в групі ібрутинібу. У контексті аналізу безпеки препаратів з'ясовано, що при застосуванні акалабрутинібу були нижчими ризик розвитку фібриляції передсердь, гіпертензії та кровотеч порівняно з ібрутинібом (рис. 2).

У рандомізованому відкритому дослідженні III фази MURANO оцінювали ефективність венетоклаксу в комбінації з ритуксимабом у пацієнтів з р/рХЛЛ (J.F. Sevmour, 2022). Згідно з отриманими результатами, відсутність мутацій IGHV, а також наявність Del(17p)/мутації TP53 впливає на показники ефективності венетоклаксу, що відповідно обмежує застосування препарату у пацієнтів групи високого

ризiku. Відзначено також високу частоту переривання лікування венетоклаксом через розвиток токсичності. Найчастішими ПЯ, які призводили до відміни терапії, були нейтропенія та тромбоцитопенія. Важливо зазначити, що передчасне припинення лікування венетоклаксом підвищує ризик прогресування захворювання або смерті в 6 разів (A.R. Mato, 2022).

В іншому рандомізованому багатогруповому відкритому дослідженні III фази ASCEND оцінювали безпеку й ефективність використання акалабрутинібу в пацієнтів із р/рХЛЛ (W. Jurczak, 2022). У дослідження включали дорослих пацієнтів з р/рХЛЛ, які попередньо отримали ≥1 ліній системної терапії ХЛЛ та не лікувалися інгібіторами BCL-2 (n=310). Пацієнтів було стратифіковано залежно від наявності Del(17p) (так або ні), статусу за ECOG (0-1 проти 2) і попередніх ліній терапії (1-3 проти ≥4) на дві групи. Перша група отримувала акалабрутиніб, друга – комбінацію ритуксимаб + бендамустин або іделалісіб. Кросовер був дозволений після прогресування захворювання.

Відповідно до отриманих результатів, медіана ВБП в групі монотерапії акалабрутинібом не була досягнута протягом 4 років. При цьому 62% пацієнтів з р/рХЛЛ не мали прогресування захворювання або смерті протягом 4 років у групі акалабрутинібу, тоді як у групах порівняння відносно зниження ризику було значно меншим: у групі бендамустин + ритуксимаб воно складало 5% (рис. 3), у групі іделалісіб + ритуксимаб – 23% (W. Jurczak, 2022). Отримані дані свідчать, що монотерапія акалабрутинібом асоціюється зі зниженням ризику прогресування або смерті на 76 та 70% порівняно зі схемою ритуксимаб + бендамустин або іделалісіб. Наявність цитогенетичних аномалій (мутації TP53, IGHV, Del(17p)) не впливала на показники ефективності акалабрутинібу. Акалабрутиніб має прийнятний профіль переносимості: частота переривання терапії становила 23%, а частота відміни препарату була низькою (P. Ghia, 2020).

Отже, ХЛЛ – хронічне захворювання, яке потребує тривалого лікування, тому переносимість є ключовим фактором успішності терапії. Новий представник інгібіторів ВТК другого покоління акалабрутиніб (Калквенс) демонструє високу ефективність як у першій лінії терапії ХЛЛ, так і при її рецидивних та рефрактерних формах. Препарат характеризується прийнятним профілем безпеки, в тому числі низькою частотою таких ПЯ, як нейтропенія, тромбоцитопенія та серцево-судинні події, що забезпечує кращу переносимість лікування та низьку частоту відміни. Крім того, ефективність акалабрутинібу не пов'язана з наявністю/відсутністю цитогенетичних аномалій і мутаційним статусом IGHV, що дозволяє застосовувати його у пацієнтів групи високого ризику.

Підготувала Анна Сочнева

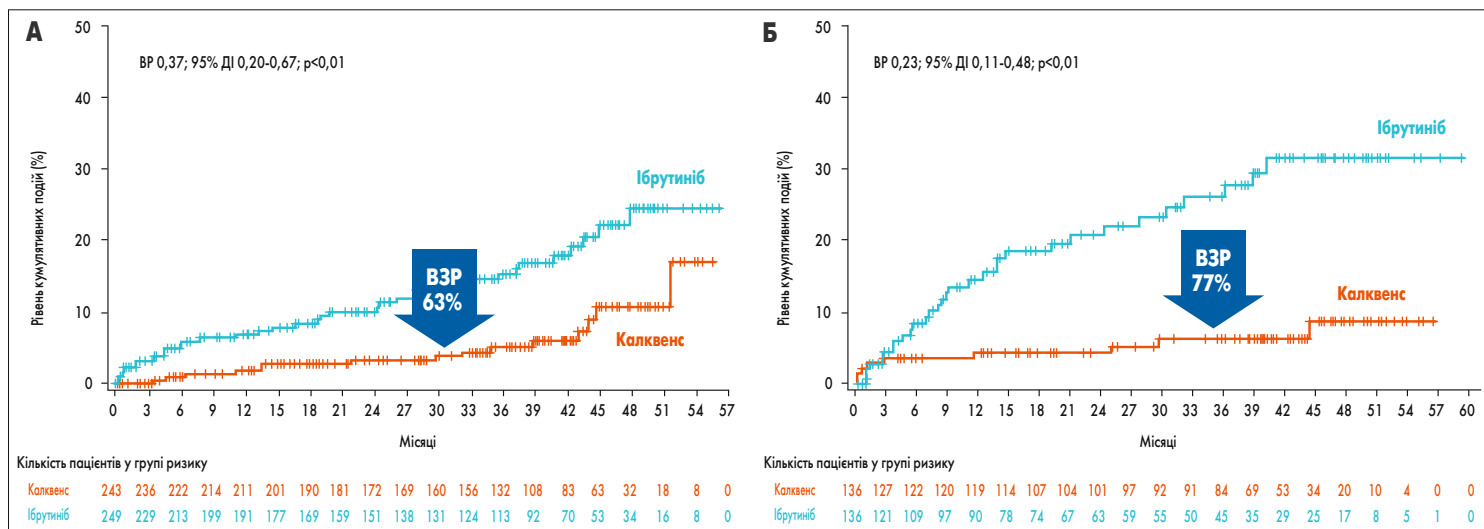


Рис. 2. Частота виникнення фібриляції передсердь (А) та гіпертензії (Б) під час застосування акалабрутинібу й ібрутинібу у дослідженні ELEVATE-R/R

ВЗР – відносне зниження ризику.



КАЛКВЕНС
(акалабрутиніб) капсули 100 мг

КАЛКВЕНС – впевненість на шляху до успіху

Нове покоління БТКі для високоефективного лікування ХЛЛ на всіх етапах захворювання:

на **79%**

зниження ризику прогресування або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС у раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ порівняно зі схемою обінутузумаб + хлорамбуцил¹
(BP = 0,21 (95 % ДІ: 0,15-0,30), p<0,0001)

ХЛЛ

на **76%**

зниження ризику прогресування або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС у пацієнтів з р/р ХЛЛ порівняно зі схемою бендамустин + ритуксімаб²
BP = 0,24 (95 % ДІ: 0,16-0,38), P<0,0001



Висока селективність щодо БТК з новим профілем безпеки для пацієнта^{3,4}

БТК – тирозинкіназа Брутона, БТКі – інгібітор тирозинкінази Брутона, ХЛЛ – хронічний лімфоцитарний лейкоз, р/р – рецидивуючий/рефрактерний, BP – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.
1. Sharman J. P. et al. Presented at: American Society for Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022. 2. Jurczak W. et al. Poster presented at: ASCO; June 3-7, 2022; Chicago, Illinois.
3. Wu J. et al. Journal of Hematology & Oncology, 2016; 9(21),1-4. 4. Byrd J. C. et al. Journal of clinical oncology, 2021; 39(31), 3441-3452.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату КАЛКВЕНС (акалабрутиніб) 100 мг.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Склад: діюча речовина: акалабрутиніб; 1 тверда капсула містить акалабрутинібу 100 мг. **Показання.** Калквенс показаний як монотерапія або в комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ). Калквенс показаний як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ), які отримали принаймні один курс терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими ($\geq 20\%$) побічними реакціями будь-якого ступеня, про які повідомлялося у 1040 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Калквенс як монотерапію, були інфекція (66,7%), головний біль (37,8%), діарея (36,7%), утворення синців (34,1%), м'язово-скелетний біль (33,1%), нудота (21,7%), втомлюваність (21,3%), кашель (21%) і висип (20,3%). Найбільш частими ($\geq 5\%$) побічними реакціями 3 ступеня тяжкості та вище були інфекція (17,6%), лейкопенія (14,3%), нейтропенія (14,2%) та анемія (7,8%). Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза становить 100 мг акалабрутинібу двічі на добу (що відповідає загальній добовій дозі 200 мг). Див. інформацію про дозування в інструкції для медичного застосування обінутузумабу. Інтервал між дозами повинен становити приблизно 12 годин. Терапію лікарським засобом Калквенс необхідно продовжувати до прогресування захворювання або виникнення неприйняттого токсичного ефекту. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Акалабрутиніб і його активний метаболіт переважно метаболізуються ферментом 3A4 цитохрому P450 (CYP3A4), і обидві речовини є субстратами P-глікопротеїну (P-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 6 твердих капсул у блістері; по 10 блістерів у картонній коробці або по 8 твердих капсул у блістері; по 7 блістерів у картонній коробці. **Реєстраційні посвідчення** UA/19138/01/01, термін дії з 23.12.2021 по 23.12.2026. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату КАЛКВЕНС, затвердженої Наказом МОЗ України №162 від 27.01.2023. **Ця інформація для лікарів.** Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com-content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com

Калквенс – торгова марка, власність компанії АстраЗенека.

© AstraZeneca 2017–2023

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81

AstraZeneca