

Ефективність акалабрутинібу у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією та цитогенетичними факторами несприятливого прогнозу

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) часто асоціюється з цитогенетичними аномаліями, які значно погіршують перебіг захворювання та результати лікування. Зокрема, мутації *TP53* або делеції (*del*) *17p* призводять до агресивного росту пухлини, раннього рецидиву та резистентності до терапії. Такі генетичні варіанти ХЛЛ залишаються складною проблемою у клінічній практиці. Впродовж тривалого часу основою лікування хворих на ХЛЛ була хіміотерапія (ХТ), проте у пацієнтів з цитогенетичними аномаліями вона малоефективна. Натомість останнім часом активно впроваджуються таргетні препарати, спрямовані на конкретні молекулярні мішені. Зокрема, отримано обнадійливі результати застосування інгібітора тирозинкінази Брутона (*Bru*ton tyrosine kinase – ВТКі) акалабрутинібу. У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Діагностика та лікування гематологічних захворювань» провідні фахівці галузі обговорили сучасні аспекти таргетної терапії пацієнтів з ХЛЛ.



Ірина Анатоліївна Крячок, доктор медичних наук, професор, завідувачка клініки хіміотерапії та онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ) представила доповідь «Безконтрольне використання ХТ – шлях формування резистентності до таргетної терапії ХЛЛ», в якій висвітлила низку важливих питань стосовно лікування цього захворювання.

– ХЛЛ є найпоширенішим видом лейкемії як у світі, так і в Україні. Так, за даними Національного канцер-реєстру, у 2020 році в Україні було зареєстровано близько 1000 нових випадків ХЛЛ. Загалом на обліку перебуває близько 10 000 пацієнтів з цією патологією.

В Україні є певні особливості ведення пацієнтів з ХЛЛ. По-перше, це обмежені можливості виконання генетичних досліджень для виявлення різних аномалій (наприклад, мутаційного статусу гена важких ланцюгів імунoglobуліну (*IGHV*), *TP53* або *del(17p)*). Держава поки що не фінансує такі аналізи, що значно ускладнює підбір адекватної терапії для конкретного пацієнта. По-друге, в Україні спостерігається недостатнє забезпечення хворих на ХЛЛ певними лікарськими засобами. Зокрема, мало доступні сучасні таргетні препарати, тому основу лікування становить ХТ і хіміоімунотерапія (ХІТ). Це призводить до призначення неоптимального лікування. Як наслідок – відзначається зменшення частки пацієнтів з тривалою ремісією порівняно з іншими країнами світу.

У світовій практиці парадигма лікування ХЛЛ сьогодні зміщується в бік застосування нехіміотерапевтичних (таргетних) препаратів. Зокрема, у рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN) ХІТ залишається опцією лише для окремої категорії пацієнтів – молодого віку, без тяжкої супутньої патології та без цитогенетичних аномалій. Для решти хворих перевагу слід віддавати таргетним засобам, наприклад, ВТКі (акалабрутинібу, занубрутинібу) або інгібіторам антиапоптозного білка В-клітинної лімфоми (anti-apoptotic B-cell lymphoma 2 protein – BCL-2) венетоклаксу. Ці препарати забезпечують ефективне лікування для більшості пацієнтів з ХЛЛ, у тому числі літнього віку, із численними супутніми захворюваннями або цитогенетичними аномаліями високого ризику, включаючи *del(11q)*, *del(17p)* і комплексний каріотип. Але в Україні через проблеми із забезпеченням ліками все ще широко застосовується ХІТ, яка має обмежену ефективність, особливо за наявності несприятливих генетичних факторів, таких як *del(17p)*, мутації *TP53*, немутований статус *IGHV*.

Ефективність ХІТ прямо залежить від профілю цитогенетичних аномалій. Наприклад, 5-річна виживаність без прогресування (ВБП) при застосуванні схем флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб та флударабін + циклофосфамід становить 58 і 35 міс відповідно, тоді як для пацієнтів з *del(17p)* ВБП не перевищує 12 міс. Отже, перш ніж розпочинати лікування, а також перед кожною наступною лінійною терапією необхідно проводити тестування на наявність несприятливих генетичних маркерів: *del(17p)*, мутації генів *TP53* та *IGHV*. Важливо зауважити, що мутаційний статус *IGHV* з часом не змінюється, відповідно аналіз слід робити до лікування, а повторювати не треба. Лише після проведення таких досліджень можна раціонально підібрати схему лікування. Ця рекомендація висвітлена

в українському стандарті надання медичної допомоги пацієнтам з ХЛЛ, відповідно до якого:

- тестування на наявність *del(17p)* є обов'язковим перед початком кожної лінії лікування і від його результатів залежить вибір схеми терапії;
- у пацієнтів з *del(17p)* використання препаратів ХІТ у будь-якій лінії не рекомендоване.

Також з кожною подальшою лінійною терапією частка несприятливих генетичних змін (*del(17p)*, мутація *TP53*) збільшується. Наприклад, у разі рефрактерності до лікування поширеність *del(17p)* може сягати 30%. Це доводить, що ХІТ стимулює процес клональної еволюції пухлини та селекцію резистентних клонів клітин. Це зумовлено тим, що після завершення курсу ХІТ часто зберігається мінімальна резидуальна хвороба. І саме резистентні до терапії клітини, що залишилися, з часом починають активно розмножуватися, спричиняючи рецидив захворювання. Цей процес супроводжується накопиченням все нових генетичних аномалій, зокрема мутацій гена *TP53*, який кодує білок-супресор пухлин р53. У результаті пухлина стає все агресивнішою та резистентною до будь-якої подальшої терапії. З часом це може призвести до трансформації ХЛЛ у значно зловиякісніший синдром Ріхтера. Таким чином, кожна повторна лінія ХІТ стимулює мутаційний процес, прискорює клональну еволюцію пухлини і збільшує резистентність до таргетних препаратів.

Як підтвердження цього можна навести такі приклади. У дослідженні ASCEND при аналізі ефективності застосування акалабрутинібу у другій лінії терапії ХЛЛ (тобто у раніше лікованих пацієнтів) протягом 4 років спостереження медіана ВБП не була досягнута. Це означає, що у більше ніж 50% пацієнтів, які отримували акалабрутиніб як початкову лінію терапії, протягом 4 років не відбулося рецидиву чи прогресування захворювання. Чотирирічна ВБП перевищила 50%, що є дуже високим результатом, який свідчить про ефективність призначеного лікування та досягнення стійкої ремісії у значної частини хворих. Отримані дані демонструють істотну перевагу застосування новітніх таргетних препаратів (ВТКі) порівняно з традиційною ХІТ, результати якої значно гірші.

У дослідженні ELEVATE-TN було підтверджено, що ефективність використання ВТКі акалабрутинібу у раніше не лікованих пацієнтів з ХЛЛ залишається високою навіть через 4 роки спостереження. У ELEVATE-TN акалабрутинібу у монорежимі порівнювали з комбінаціями акалабрутинібу + обінутузумаб та хлорамбуцил + обінутузумаб як терапії першої лінії для раніше не лікованих пацієнтів. Через 4 роки ВБП у групі монотерапії акалабрутинібом становила 71 проти 87% у групі акалабрутинібу + обінутузумаб та 25% – хлорамбуцил + обінутузумаб. Таким чином, тривала ефективність акалабрутинібу в першій лінії терапії у наївних пацієнтів залишається дуже високою, що є аргументом на користь його застосування як препарату вибору у раніше не лікованих хворих.

Відповідно до сучасних настанов NCCN стосовно терапії ХЛЛ, за наявності генетичних факторів несприятливого прогнозу, таких як *del(17p)*, мутації *TP53*, рекомендовано одразу розпочинати таргетну терапію ВТКі акалабрутинібом або інгібітором BCL-2 венетоклаксом. Ці препарати забезпечують вищу ефективність та дозволяють контролювати захворювання навіть за наявності генетичних маркерів несприятливого прогнозу. Комбінувати їх рекомендовано з моноклональними антитілами – ритуксимабом чи обінутузумабом.

Таким чином, ера ХІТ поступово відходить у минуле, поступаючись місцем ефективнішим таргетним методам. А отже, при виборі терапії для хворих на ХЛЛ лікарі передусім мають орієнтуватися на застосування в тому числі ВТКі. Адже саме вони дають змогу усунути пухлинний клон і досягти стійкої ремісії.



Сергій Вікторович Клименко, доктор медичних наук, професор, керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ) представив доповідь «Таргетна терапія ХЛЛ: механізми контролю хвороби та фактор

поліклональності при пухлинній прогресії», у якій розглянув різні класи таргетних препаратів, а також чинники, що впливають на ефективність терапії ХЛЛ.

– Наразі при ХЛЛ використовують три основні класи таргетних засобів: ВТКі (акалабрутиніб, ібрутиніб), інгібітори фосфоїнозитид-3-кінази (phosphoinositide 3'-kinase – PI3Kі) або інгібітор BCL-2 (венетоклакс). Ці препарати мають особливе значення, оскільки для ХЛЛ характерна значна залежність результатів терапії від мутаційного статусу гена *TP53*. Зокрема, препарати для ХТ спричиняють пошкодження ДНК пухлинних клітин і запускають складні внутрішньоклітинні процеси, важливу роль у яких відіграє білок-супресор пухлин р53. Останній може або зупинити поділ клітин та давати час на репарацію пошкоджень ДНК, або ініціювати загибель клітини шляхом апоптозу, якщо пошкодження ДНК занадто великі та не підлягають виправленню. Під час апоптозу р53 активує проапоптозичні білки, які запускають каскад реакцій всередині клітини, що в підсумку призводять до її деградації. Отже, функціональний статус білка р53 у пухлинних клітинах є вирішальним фактором ефективності протипухлинної дії ХТ, оскільки саме через нього реалізується запуск апоптозу. Тому мутації *TP53*, які часто трапляються в пухлинах, асоціюються з хіміорезистентністю та гіршими результатами лікування. Відповідно при менеджменті пацієнтів з ХЛЛ обов'язковим є визначення мутаційного статусу *TP53* перед призначенням терапії.

Сьогодні в арсеналі лікарів наявна низка малих молекул, які є ефективними у пацієнтів з ХЛЛ та цитогенетичними аномаліями, у тому числі мутацією *TP53*.

ВТКі пригнічують активність ключового ферменту В-клітинного рецепторного сигнального шляху – тирозинкінази Брутона. Це призводить до блокування проліферації та виживання пухлинних В-лімфоцитів. Найвідомішим представником ВТКі другого покоління є акалабрутиніб. ВТКі чинять виражену протипухлинну дію при ХЛЛ як у монорежимі, так і в комбінації з анти-CD20 препаратами (наприклад, обінутузумабом). Механізм дії ВТКі полягає у блокуванні шляхів передачі сигналу всередині В-клітини, наслідком чого є затримка поділу клітин та їх апоптоз. Крім того, ВТКі сприяють вивільненню пухлинних клітин з лімфатичних вузлів у периферичну кров. Це зумовлює перерозподільний лімфоцитоз. Отже, поступово відбувається елімінація клону пухлинних В-лімфоцитів. При цьому ефективність терапії ВТКі не знижується при мутаціях гена *TP53* чи інших генетичних аномаліях, що продемонстровано у низці клінічних досліджень, зокрема ELEVATE-TN.

Інгібітори BCL-2 блокують антиапоптозичний білок BCL-2, який регулює виживання та загибель клітин, що призводить до запуску каскаду клітинної смерті в пухлинних клітинах. Обмеженням застосування препаратів цієї групи є те, що на їхню ефективність впливає наявність мутацій *TP53*. Так, O. Al-Sawaf та співавт. (2020) продемонстрували, що за даними дослідження CLL14 ризик рецидиву підвищувався в 3 рази в групі

Продовження на стор. 24.

Ефективність акалбрутинібу у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією та цитогенетичними факторами несприятливого прогнозу

Продовження. Початок на стор. 23.

венетоклаксу за наявності *del(17p)* та/або мутації *TP53* порівняно з підгрупою венетоклаксу у пацієнтів без цитогенетичних аномалій. А. Мато та співавт. (2018) з'ясували, що дані клінічної практики підтверджують зниження ефективності венетоклаксу за наявності мутації *TP53*. У дослідженні MURANO наявність *del(17p)* та/або мутації *TP53* статистично значуще погіршувало показники ефективності венетоклаксу щодо ВБП у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною (р/р) формою ХЛЛ. Відзначалося підвищення частоти прогресування або смерті в 2 рази порівняно з пацієнтами без аномалій ($p=0,001$). Прогресування хвороби значно посилювалося після закінчення курсу лікування. Отже, інгібітори BCL-2 є ефективним та перспективним класом препаратів для таргетної терапії ХЛЛ, проте наявність мутацій *TP53* може впливати на відповідь на лікування цими засобами.

На противагу цьому застосування ВТКі, зокрема акалбрутинібу, у пацієнтів з цитогенетичними аномаліями не знижує ефективність терапії. J.P. Sharman та співавт. (2022) проаналізували відповідь на акалбрутиніб і ВБП залежно від наявності *del(17p)* та/або мутації *TP53*. Результати показали, що ефективність акалбрутинібу була однаково високою незалежно від статусу цих аномалій. Зіставні дані також продемонстровані в дослідженні P. Ghia та співавт. (2022), в якому порівнювали відповідь на лікування та ВБП при застосуванні акалбрутинібу в групах пацієнтів зі сприятливим і несприятливим цитогенетичним прогнозом. Зафіксована висока ефективність терапії акалбрутинібом незалежно від наявності цитогенетичних факторів ризику.

Іншим не менш важливим чинником, який може впливати на ефективність терапії та ризик прогресування ХЛЛ, є мутаційний статус *IGHV*. Мутований статус *IGHV* асоціюється з кращою відповіддю на терапію порівняно з немутованим варіантом. Проте це твердження актуальне не для всіх препаратів, показаних для лікування ХЛЛ. Наприклад, основні результати дослідження J.F. Seymour та співавт. (2022) продемонстрували, що наявність немутованого статусу *IGHV* знижує ефективність інгібітора BCL-2 (венетоклакс). ВТКі (акалбрутиніб) у дослідженні ELEVATE-TN, навпаки, демонстрував ефективність протягом 4 років лікування, незалежно від мутаційного статусу *IGHV*.

Таким чином, молекулярно-генетичне тестування пухлини має важливе значення для персоналізованого підходу й оптимізації терапії ХЛЛ. Воно дає змогу уточнити прогноз, підібрати оптимальну таргетну терапію, а також контролювати її ефективність для кожного конкретного пацієнта з ХЛЛ.



Анжела Олександрівна Товстоган, кандидат медичних наук, онкогематолог, завідувачка відділення онкогематології Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ) представила доповідь «Таргетні препарати як базис або рятувальний круг у терапії ХЛЛ. Гострі питання ведення пацієнтів», яку присвятила вибору оптимальної терапевтичної стратегії для хворих на ХЛЛ в умовах активного впровадження в клінічну практику нових таргетних препаратів.

— Сучасна тенденція в лікуванні ХЛЛ базується на переході від традиційної ХІТ (хлорамбуцил, флударабін, циклофосфамід та ін.) до «нехіміотерапевтичних» схем на основі таких таргетних препаратів, як ВТКі першого та другого покоління (ібрутиніб, акалбрутиніб), інгібіторів BCL-2 (венетоклакс) в монорежимі або комбінації з моноклональними антитілами CD20 (ритуксимаб, офатумаб, обінутузумаб) та CD52 (алемтузумаб). Саме таргетна терапія забезпечує відповідний варіант лікування для більшості пацієнтів з ХЛЛ, у тому числі літнього віку, які мають численні супутні захворювання або цитогенетичні аномалії високого ризику, включаючи *del(11q)*, *del(17p)* і комплексний каріотип.

Результати провідних багатоцентрових клінічних досліджень останніх років (RESONATE-2, ILLUMINATE, CLL14, ELEVATE-TN) переконливо підтверджують значно вищу ефективність нових схем з таргетними препаратами порівняно зі стандартною ХІТ як у першій лінії, так і при р/рХЛЛ. Зокрема, у дослідженні RESONATE-2 ВБП у групі ібрутинібу склала 70 проти 12% у групі хлорамбуцилу; у дослідженні CLL14 цей показник у групі венетоклакс + обінутузумаб сягав 74 проти 35% у групі хлорамбуцил + обінутузумаб. У дослідженні ELEVATE-TN ВБП при терапії акалбрутинібом з/без обінутузумабу склала 87%, акалбрутинібом у монорежимі — 78%, тоді як у разі застосування хлорамбуцилу з обінутузумабом — 25%.

Не менш важливим є те, що високу ефективність таргетні препарати (зокрема, акалбрутиніб) продемонстрували у пацієнтів із несприятливими цитогенетичними характеристиками, такими як *del(17p)* та/або мутації *TP53* тощо. У дослідженні ELEVATE-TN у першій лінії терапії ХЛЛ порівнювали ефективність акалбрутинібу в монорежимі та в комбінації з обінутузумабом. Важливо, що це дослідження включало як пацієнтів зі сприятливими цитогенетичними характеристиками, так і хворих з *del(17p)* та/або мутаціями *TP53*. Було показано, що наявність *del(17p)*/мутації *TP53* не знижує ефективність акалбрутинібу: медіана ВБП не була досягнута в жодній з підгруп, виділених за цитогенетичними характеристиками, як при монотерапії акалбрутинібом, так і при використанні комбінації акалбрутиніб + обінутузумаб. Таким чином, результати дослідження ELEVATE-TN ще раз підтвердили високу ефективність таргетної терапії на основі ВТКі навіть за наявності цитогенетичних факторів несприятливого прогнозу. Враховуючи ці новітні дані, у чинних настановах NCCN препаратами вибору для першої лінії терапії пацієнтів з ХЛЛ та цитогенетичними аномаліями названо саме таргетні препарати: ВТКі — акалбрутиніб, занубрутиніб (не зареєстрований в Україні) та інгібітори BCL-2 — венетоклакс.

Важливо також зазначити, що ВТКі виявились дієвими у хворих літнього та старечого віку, при наявності коморбідної патології, а також за немутованого варіанта *IGHV* — тобто в найскладніших клінічних ситуаціях. Так, у дослідженні ELEVATE-TN було показано, що ефективність таргетної терапії акалбрутинібом не залежала від мутаційного статусу *IGHV*. Зокрема, ВБП у підгрупі пацієнтів з мутованим варіантом *IGHV* склала 81%, тоді як у хворих з немутованим варіантом — 77%.

У дослідженні ASCEND оцінювали ефективність акалбрутинібу у пацієнтів з р/рХЛЛ. Було показано, що наявність немутованого варіанта *IGHV* мінімально впливає на дію препарату. Зокрема, ВБП у пацієнтів з немутованим статусом *IGHV* становила 59% протягом 3,5 року. Для порівняння: ефективність ХІТ у таких хворих набагато нижча — лише 17% пацієнтів із немутованим варіантом *IGHV* не мали прогресування хвороби протягом 3 років. Таким чином, на відміну від традиційної ХІТ, ефективність якої значно нижча за немутованого статусу *IGHV*, таргетна терапія акалбрутинібом однаково ефективна як за мутованого, так і немутованого варіанта *IGHV*. Це ще раз підкреслює переваги нових таргетних препаратів для лікування хворих на ХЛЛ.

Окрім високої протипухлинної ефективності, ще однією істотною перевагою таргетних препаратів при ХЛЛ є можливість їх безпечного застосування в пацієнтів літнього віку, зі слабким фізичним статусом та численними супутніми захворюваннями. У дослідженні ASCEND, серед учасників якого було багато осіб літнього віку та з коморбідною патологією, показано, що акалбрутиніб забезпечував високу протипухлинну активність незалежно від віку пацієнтів та наявності супутніх захворювань. Побічні реакції на тлі прийому препарату були переважно 1-2 ступеня тяжкості.

Таким чином, таргетна терапія на основі ВТКі другого покоління (акалбрутиніб) має зараз розглядатися як перша лінія терапії для більшості хворих на ХЛЛ, незалежно від наявності несприятливих цитогенетичних маркерів, віку та супутніх захворювань пацієнтів.



Лесь Миронович Лукавський, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділення гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів) у доповіді «Вибір траєкторії руху до успіху в терапії ХЛЛ. Важливий старт для складної дистанції» навів глибокий аналіз сучасних підходів до лікування ХЛЛ.

— Еволюція можливостей лікування ХЛЛ почала свій відлік з 1960-1980 рр., коли вперше були застосовані хлорамбуцил і циклофосфамід. Подальший розвиток терапевтичних підходів пов'язаний з відкриттям флударабіну й інших аналогів у 1980-2000-х рр. Новий етап в історії лікування ХЛЛ розпочався з 2000-х років, коли настала ера імунотерапії ритуксимабом із виділенням декількох ліній такої терапії. З 2014 р. започатковано впровадження таргетних препаратів — ВТКі. Отже, сьогодні у клініцистів наявна можливість використовувати як досягнення сучасної фармакології, так і препарати ери ХІТ у лікуванні ХЛЛ. Однак майбутнє, безсумнівно, за більш ефективними та безпечними таргетними ліками, які не є класичними цитостатичними препаратами, проте здатні забезпечити тривалий контроль захворювання та стійку ремісію у пацієнтів.

При менеджменті пацієнтів з ХЛЛ важливо враховувати маркери прогнозу та цитогенетичні аномалії. Адже саме вони визначають швидкість прогресування ХЛЛ і тривалість життя пацієнтів. Наприклад, *del(17p)* знижує середню тривалість життя з 10,5 до 2,6 року. Так само негативно впливають мутації *TP53*, *del(11q)* та інші цитогенетичні зміни. Тому обов'язковим є цитогенетичне та молекулярно-генетичне тестування для виявлення зазначених аномалій. Це дозволяє прогнозувати швидкість прогресування захворювання та підібрати оптимальну терапевтичну стратегію для кожного конкретного пацієнта.

Тому при виборі терапевтичної тактики слід керуватися принципом терезів — знаходити баланс між ефективністю та безпечністю лікування. Для молодих, соматично здорових пацієнтів варто прагнути досягти стійкої глибокої ремісії, тоді як літнім хворим з коморбідними станами краще призначати помірно інтенсивні схеми терапії. Окрім того, важливу роль при виборі терапії ХЛЛ відіграють цитогенетичні аномалії, оскільки відомо, що пацієнти з аберациями в генах мають гірші перспективи перебігу ХЛЛ. У таких випадках доцільно одразу розглядати можливість застосування таргетної терапії ВТКі або інгібіторами BCL-2. Адже відомо, що саме ці препарати забезпечують найвищу ефективність у хворих з цитогенетичними факторами несприятливого прогнозу, що продемонстровано результатами новітніх досліджень.

У дослідженні ELEVATE-TN показано вагому перевагу ВТКі акалбрутинібу над хлорамбуцилом + обінутузумабом за ВБП у пацієнтів з ХЛЛ. Ця перевага зберігалася незалежно від наявності генетичних факторів несприятливого прогнозу. Медіана ВБП на тлі застосування акалбрутинібу не була досягнута протягом 4 років для будь-якої з підгруп, виділених за цитогенетичними ознаками. Подібні дані на користь високої ефективності акалбрутинібу отримано і в дослідженні ASCEND, де порівнювали акалбрутиніб, іделалісиб + ритуксимаб та бендамустин + ритуксимаб. Зокрема, 4-річна ВБП склала 62% у групі акалбрутинібу, 23% у групі іделалісиб + ритуксимаб та 5% у групі бендамустин + ритуксимаб. Як бачимо, це значно перевищує результат ХІТ. Отже, численні клінічні дані переконливо доводять ефективність акалбрутинібу при ХЛЛ, зокрема у пацієнтів з несприятливими прогностичними генетичними маркерами. Саме тому з моменту впровадження нових таргетних препаратів для лікування ХЛЛ тактика вибору лікування змінилась, і сьогодні ВТКі (акалбрутиніб) визначається як універсальний препарат, що показаний пацієнтам з ХЛЛ усіх груп, незалежно від віку, супутньої патології та наявності/відсутності цитогенетичних аномалій. Важливо зазначити, що таргетну терапію можна призначати на будь-якому етапі лікування пацієнтів з ХЛЛ, не чекаючи наступних ліній, адже з кожною подальшою лінією ХІТ ефективність лікування знижується.

Таким чином, ключовим моментом при менеджменті пацієнтів з ХЛЛ має стати всебічний підхід, що враховує вік хворого, цитогенетичний профіль пухлини, супутні захворювання пацієнта та навіть його фінансові можливості. Адже ХЛЛ — гетерогенне захворювання, і у кожного хворого своя оптимальна траєкторія руху до тривалої ремісії.

Підготувала Анна Сочнева





КАЛКВЕНС

(акалабрутиніб) капсули 100 мг

КАЛКВЕНС – впевненість на шляху до успіху

Нове покоління БТКі для вискоєфективного 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 обінтузумаб + 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: acalabrutinib; 1 тверда капсула містить акалабрутинібу 100 мг. **Показання.** Калквенс показаний як монотерапія або в комбінації з обінтузумабом для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим 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 обінтузумабу. Інтервал між дозами повинен становити приблизно 12 годин. Терапію лікарським засобом Калквенс необхідно продовжувати до прогресування захворювання або виникнення неприйнятного 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 фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-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/astrazeneca-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