

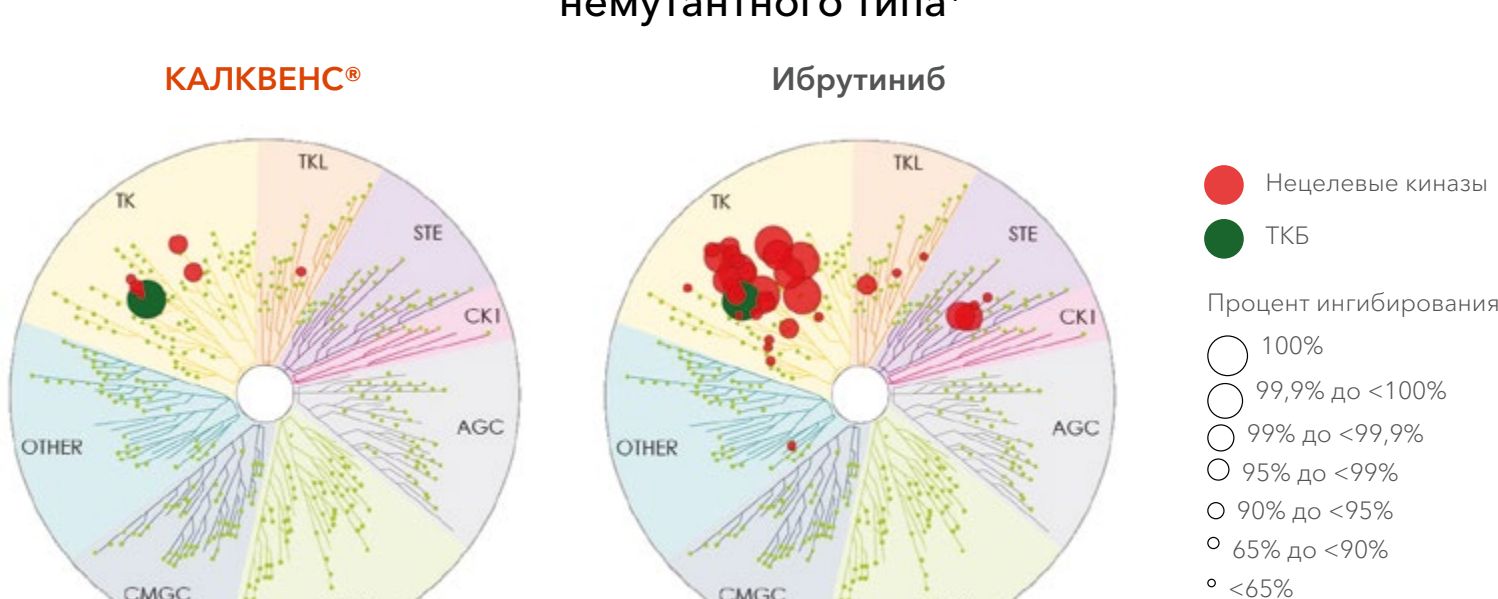
Уважаемый коллега!

Благодарю Вас за время, уделенное прочтению данного письма. Мы обсуждали с Вами новые возможности таргетной терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом и рецидивирующей/рефрактерной формой мантийноклеточной лимфомы препаратом Калквенс®.

КАЛКВЕНС® (акалабрутиниб) – это высокоселективный ингибитор тирозинкиназы Брутона (ТКБ) второго поколения¹

Профиль селективности действия на киназы (при концентрации 1 мкмоль/л)

Исследование конкурентного связывания с оценкой 395 человеческих киназ немутантного типа¹



Применение акалабрутиниба обеспечивает высокую степень ингибирования киназ (>97% ингибированных киназ) в течение всего срока приема с минимумом вне-таргетных эффектов¹

- Акалабрутиниб: 1,5% киназ были ингибированы ≥65%
- Ингибитор ТКБ 1-го поколения: 8,9% киназ были ингибированы ≥65%
- Акалабрутиниб не ингибировал киназы семейства SRC

Селективность киназ имеет важное значение для эффективности и безопасности малых молекул ингибиторов, в том числе ингибиторов ВТК²

Биологические эффекты, некоторых вне таргетных мишеней ингибитора ВТК 1-го поколения

EGFR

- сыпь
- кардиотоксичность
- диарея

ERBB4

- кардиотоксичность

BMX

- кардиотоксичность

ITK

- Антителозависимая клеточная цитотоксичность (эффективность терапии моноклональными антителами)

TEC

- Тромбоцитарные эффекты

JAК3

- Иммуные эффекты

Несмотря на многие клинические преимущества ингибитора ВТК первого поколения, ибрутиниб имеет некоторые кардиотоксические эффекты, включая предсердную и желудочковую аритмии и гипертензию³

Электрофизиологические эффекты некоторых ТКБ на стволовые клетки предсердий и желудочков

Ингибитор тирозинкиназы	На основе чЭСК Предсердный кардиомиоцит		На основе чЭСК Желудочковый кардиомиоцит		Клинически значимая кардиотоксичность
	Δ Длительности потенциала действия	Δ Длительности переходного периода кальция	Δ Длительности потенциала действия	Δ Длительности переходного периода кальция	
Ибрутиниб	↓ ↓	↑ ↑	↔ ↔	↔ ↔	Мерцательная аритмия
Акалабрутиниб	↔ ↔	↔ ↑	↔ ↔	↔ ↔	Нет

Красные ячейки – статистическая значимость достигнута. Зеленые – нет статистически значимой разницы. Сплит красные и зеленые клетки: значительные различия только в одной линии СК и самых высоких протестированных концентрациях.

Данные непрямого сравнения безопасности акалабрутиниба и ибрутиниба у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапию^{4*}

Нежелательные явления, по которым выявлена статистически значимая разница

Нежелательное явление	Степень тяжести	Акалабрутиниб (n=79) А	Ибрутиниб (n=136) В	Разница (95% ДИ) А-В	Значение р
Фибрилляция предсердий	3-4	0,0	4,0	-4,0 (-7,3-0,0)	<0,05
Инфекции	3-4	12,4	24,0	-11,6 (-21,9;-1,0)	<0,05
Гипертензия	1-4	6,4	18,0	-11,6 (-19,9;-3,0)	<0,01
Массивное кровотечение	1-4	1,8	7,0	-5,2 (-10,2-0,0)	<0,05

*По данным исследований ELEVATE-TN, RESONATE-2, ILLUMINATE

Переносимость акалабрутиниба в группе пациентов с непереносимостью ибрутиниба

у 73% пациентов, получивших акалабрутиниб, нежелательные явления, развившиеся на фоне приема ибрутиниба, не рецидивировали. Клинический эффект при этом оставался высоким⁵



AGC – группа киназ семейств A, G и C; BTK – Bruton tyrosine kinase, тирозинкиназа Брутона; CMGC – киназы CDK, MAPK, GSK3 и CLK; CAMK – calmodulin/calcium-regulated kinases, кальций/ кальмодулин-зависимые протеинкиназы; CK1 – casein kinase 1, казеинкиназа 1; FGR – Gardner-Rasheed feline sarcoma viral (v-fgr) oncogene homolog, гомолог вирусного онкогена саркомы кошек; FYN – Fgr/Yes related novel tyrosine kinase, лимфоцит-специфичная тирозин-протеинкиназа; LYN – Lck/Yes novel, тирозин-протеинкиназа LYN; SRC – Rous sarcoma oncogene cellular, тирозинкиназа; TKL – группа семейств киназ, схожих с группой TK; YES – Yamaguchi sarcoma viral oncogene homologue, гомолог вирусного онкогена саркомы Ямагучи; BTK - тирозинкиназа Брутона.

Источники литературы: 1. Barf T, Covey T, Izumi R, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor with a differential selectivity and in vivo, potent B cell lymphoma Exp Ther. 2017;363(2):240-252. 2. A. Berglöf et al. Targets for Ibrutinib Beyond B Cell Malignancies. Scandinavian Journal of Immunology, 2015, 82, 208–217. 3. Ricardo Pineda-Gayoso et al. Cardiovascular Toxicities of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. Curr. Treat. Options 7 in Oncol. (2020) 21: 67. 4. Davids MS et al. Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy and safety of acalabrutinib versus ibrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. EHA 2020. Poster EP724. 5. F Awan et al. Blood Adv 2019.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Калквенс® (акалабрутиниб). Регистрационный номер: ЛП - 006172 от 16.04.2020. Торговое наименование: Калквенс®. Международное непатентованное наименование: акалабрутиниб. Лекарственная форма: капсулы. Показания к применению: хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ); мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ) у взрослых пациентов; мантийноклеточная лимфома (МКЛ) у взрослых пациентов, которые получили, по крайней мере, одну линию терапии. Противопоказания: повышенная чувствительность к акалабрутинибу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: беременность и период грудного вскармливания, пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести, пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести, а также пациенты, которым требуется проведение диализа. Способ применения и дозы. Хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома: 100 мг (1 капсула) 2 раза в сутки в виде монотерапии или в комбинации с обинутузумабом. Мантийноклеточная лимфома: 100 мг (1 капсула) 2 раза в сутки. Интервал между приемом доз должен составлять примерно 12 часов. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, приблизительно в одно и то же время суток, независимо от приема пищи. Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (≥ 20%) различной степени тяжести, отмеченными у пациентов, получавших акалабрутиниб, были инфекции (17,6%), головная боль, диарея, кровоподтеки, боль в мышцах и костях, тошнота, утомляемость и сыпь. Наиболее частыми (≥ 5%) нежелательными лекарственными реакциями ≥ 3 степени тяжести были инфекции (17,6%), нейтропения (14,2%) и анемия (7,8%). Особые группы пациентов. У пациентов в возрасте 65 лет и старше не было отмечено клинически значимых отличий эффективности и безопасности по сравнению с пациентами более молодого возраста. Нарушение функции почек. Не требуется коррекция дозы при применении у пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести Фармакокинетика и безопасность применения. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 16.04.2020.

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата компании «АстраЗенка», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму: <https://aetereporting.astrazeneca.com/> или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеютя противопоказания. Для получения дополнительной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. CAL_RU-8817. Дата одобрения 29.10.2020. Дата истечения 02.11.2022.