

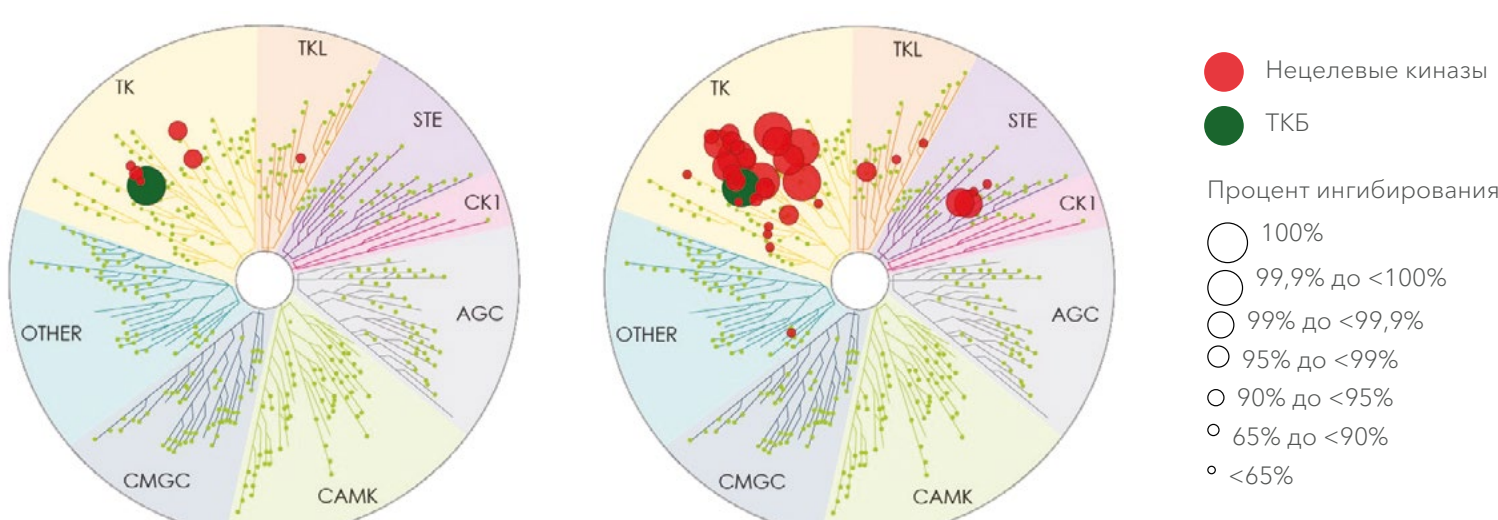
Уважаемый коллега!

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



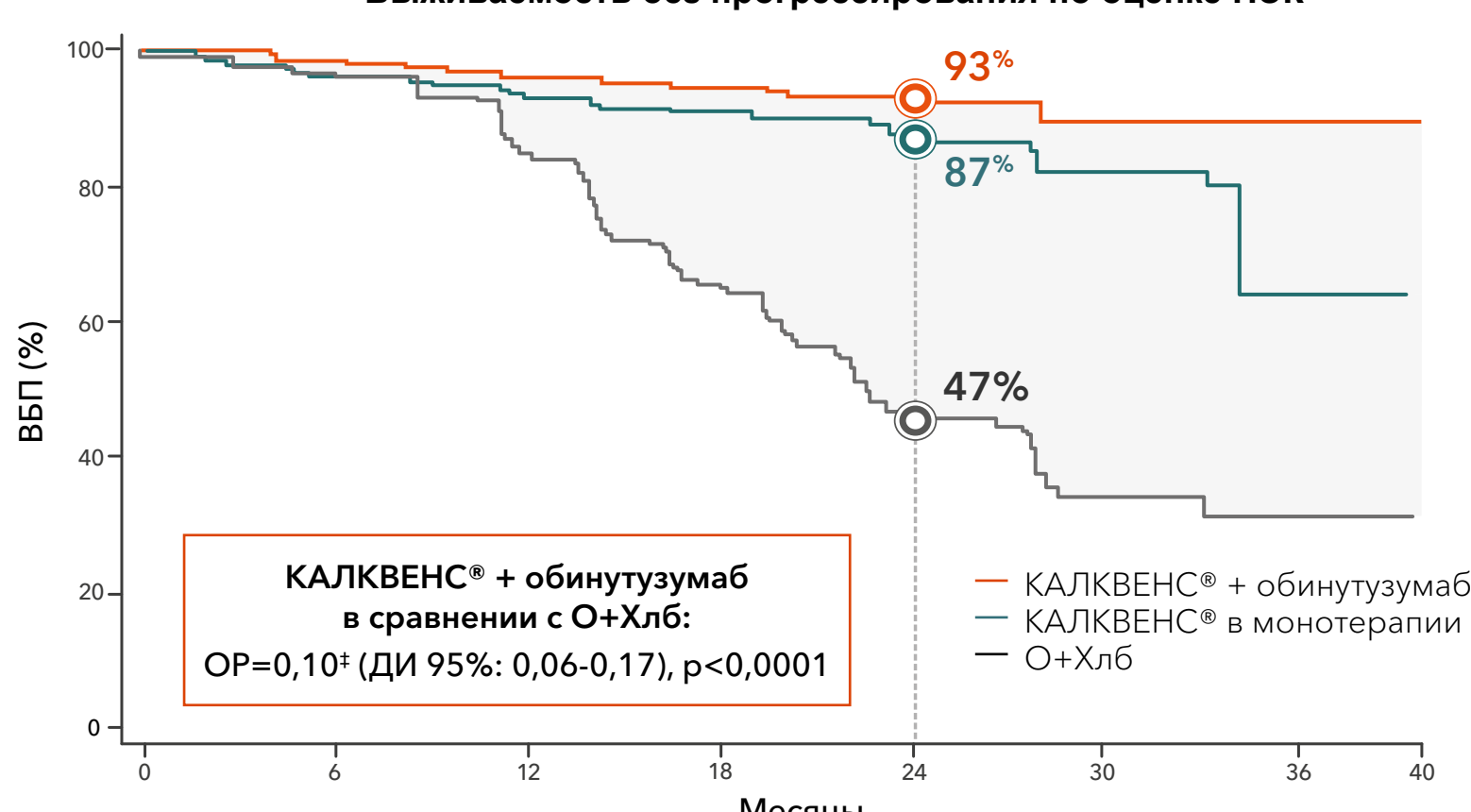
Применение акалабрутиниба обеспечивает высокую степень ингибирования киназ (>97% ингибированных киназ) в течение всего срока приема с минимумом вне-таргетных эффектов¹

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

Исследование ELEVATE-TN:

Применение комбинации акалабрутиниба и обинутузумаба приводило к снижению относительного риска прогрессирования или смерти на **90%** в сравнении с комбинацией обинутузумаба и хлорамбуцил (О+Хлб) у пациентов в первой линии ХЛЛ²

Выживаемость без прогрессирования по оценке НЭК*



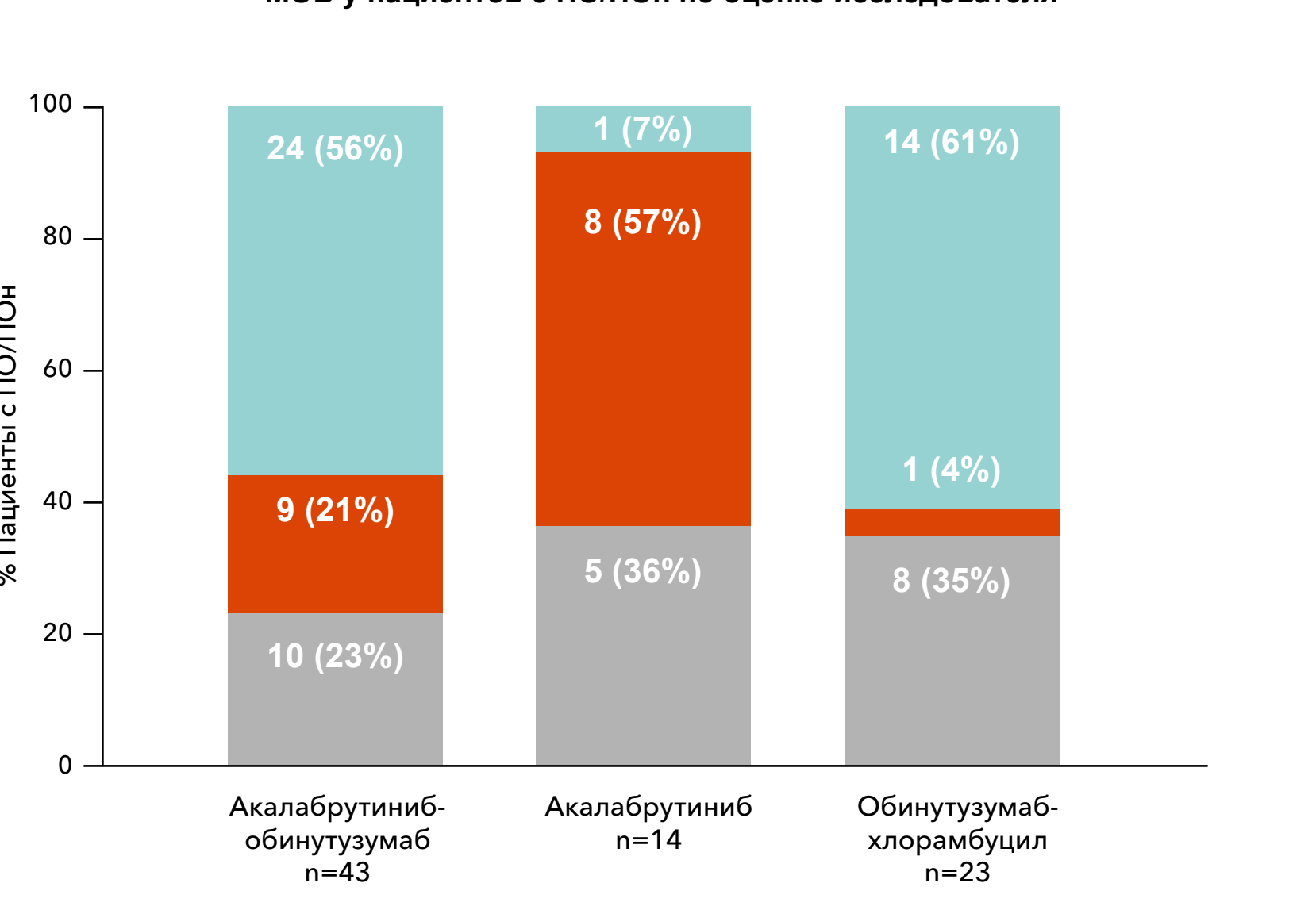
**КАЛКВЕНС® + обинутузумаб
в сравнении с О+Хлб:**
ОР=0,10† (ДИ 95%: 0,06-0,17), p<0,0001

Сравнение с режимом обинутузумаб + хлорамбуцил

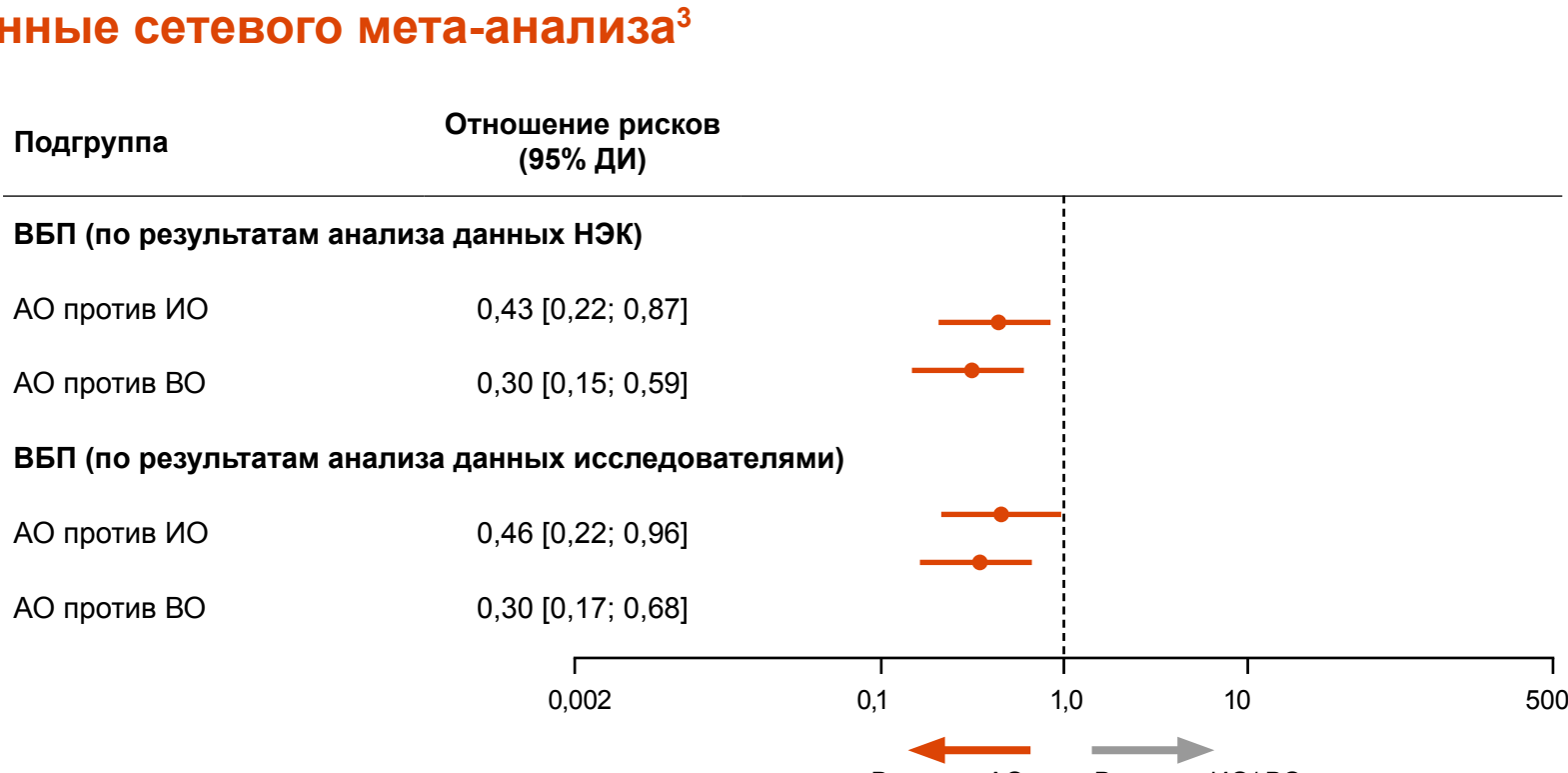
	ОР (95% ДИ)	Значение p
Акалабрутиниб + обинутузумаб	0,10 (0,06, 0,17)	p<0,0001
Акалабрутиниб	0,20 (0,13, 0,31)	p<0,0001

Комбинация акалабрутиниба с обинутузумабом в первой линии ХЛЛ позволят достичь большей глубины ответов²

МОБ у пациентов с ПО/ПОН по оценке исследователя



Сравнение акалабрутиниба в комбинации с обинутузумабом (АО), ибрутиниба в комбинации с обинутузумабом (ИО) и венетоклакса в комбинации с обинутузумабом (ВО) в первой линии ХЛЛ. Данные сетевого мета-анализа³



По результатам мета анализа (данные оценки НЭК) применение комбинации АО снижает относительный риск прогрессирования на 57% в сравнении с применением комбинации ИО и на 70% в сравнении с применением комбинации ВО³

Среди анализируемых режимов терапии, режим АО имеет очень высокую вероятность (99,1% по данным оценки Независимого комитета или 98% по оценке исследователя) достижения наиболее длительной ВБП в сравнении с режимами ИО и ВО³

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 protein, нерецепторная тирозинкиназа семейства SRC; HCK – hematopoietic cell kinase, киназа гемопоэтических клеток; IK50 – концентрация полумаксимального ингибирования; LCK – lymphocyte-specific protein tyrosine kinase, лимфоцит-специфичная тирозин-протеинкиназа; LYN – Lck/Yes novel, тирозин-протеинкиназа LYN; SRC – Rous sarcoma oncogene cellular homologue, клеточный гомолог онкогена саркомы Рауса; STE – Rогологи генов дрожжей STE7, STE11 и STE20; TK – тирозинкиназы; TKL – группа семейств киназ, схожих с группой TK; YES – Yamaguchi sarcoma viral oncogene homologue, гомостовослевию; МОБ – минимальная остаточная болезнь; АО – Акалабрутиниб + обинутузумаб; ИО – Ибрутиниб + обинутузумаб; ВО – Венетоклакс + обинутузумаб; НЭК – независимый экспертный комитет.

Источники литературы: 1. Barf T, Covey T, Izumi R, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor with a differentiated selectivity and in vivo potency profile. J Pharm Med Exp Ther. 2017;363(2):240-252. 2. Jeff P. Sharman et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 2020; 395: 1278–91. 3. Z.Sheng et al. Comparison of acalabrutinib plus obinutuzumab, ibrutinib plus obinutuzumab and venetoclax plus obinutuzumab for untreated CLL: a network metaanalysis. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1811271>.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Калквенс® (акалабрутиниб). Регистрационный номер: ЛПП - 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, но не достигли, ремиссии в ходе предыдущей терапии. **Противопоказания:** повышение чувствительности 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 неприемлемой токсичности. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (≥ 20%) различной степени тяжести, отмеченными у пациентов, получавших акалабрутиниб, были инфекция, 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 препарата Калквенс® у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (сРСКФ менее 29 мл/мин/1,73м²), а также пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не изучались. **Нарушение функции печени.** Пациентам с нарушением функции печени легкой до умеренной степени тяжести коррекция дозы не рекомендуется. **Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания.** Пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями не включались в клинические исследования препарата Калквенс®. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной информацией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека 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 «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму: <https://aereporting.astrazeneca.com/> или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Для получения дополнительной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

CAL_RU-8838. Дата одобрения 30.10.2020. Дата истечения 30.10.2022.