ПРЕСС-РЕЛИЗ КОМПАНИИ ABBVIE

ABBVIE COMPANY PRESS-RELEASE

Компания AbbVie объявляет об одобрении Министерством здравоохранения Российский Федерации применения препарата Венклекста (венетоклакс) в составе комбинированной схемы лечения, не содержащей химиотерапевтических препаратов, для пациентов с хроническим лимфолейкозом, ранее не получавших лечения [17].

- ✔ Одобрение основано на результатах клинического исследования CLL14 III фазы препарата Венклекста (венетоклакс) в сочетании с обинутузумабом. CLL14 — рандомизированное клиническое исследование, в котором проводилась оценка эффективности и безопасности фиксированного по времени курса (1 год) комбинации венетоклакса и обинутузумаба у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапии. Данная комбинация не содержит химиотерапевтических препаратов.
- ✔ Длительность терапии составила 12 мес., при этом у большинства (88 %) пациентов не отмечено прогрессирования заболевания в течение 24 мес. последующего наблюдения [16].

AbbVie, глобальная научно-исследовательская биофармацевтическая компания, объявила 6 февраля 2019 г., что Министерство здравоохранения РФ одобрило препарат Венклекста (венетоклакс) к использованию в комбинации с обинутузумабом (ГАЗИВА®) у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), которые ранее не получали лечения [1]. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило данной комбинированной схеме лечения статус принципиально нового терапевтического подхода. Результаты исследований этой комбинации были представлены в приоритетном порядке в рамках пилотной программы Real-Time Oncology Review (RTOR), что привело к получению одобрения чуть более чем через 2 мес. после подачи полностью оформленной заявки.

«Одобрение нового показания препарата венетоклакс в комбинации с обинутузумабом обладает рядом преимуществ: фиксированный курс терапии одновременно с высоким уровнем достижения негативного статуса минимальной остаточной болезни открывает новые возможности терапии у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения», — говорит **И.В. Поддубная**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.

Клиническое исследование CLL14 продемонстрировало высокую выживаемость без прогрессирования (ВБП; время от начала лечения до прогрессирования заболевания или смерти) по оценке независимого экспертного комитета у пациентов, получавших препарат Венклекста в комбинации с обинутузумабом, по сравнению с пациентами, получавшими хлорамбуцил в комбинации с обинутузумабом (широко используемый стандарт терапии). Медиана последующего наблюдения пациентов составила 28 мес. (диапазон 0,1–36 мес.). При лечении препаратом Венклекста в комбинации с обинутузумабом отмечалось снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 67 % по сравнению с комбинацией хлорамбуцил + обинутузумаб (отношение рисков 0,33; 95%-й доверительный интервал 0,22–0,51; $p < 0,0001$) [1, 16]. Медиана ВБП не была достигнута ни в одной из групп лечения [16]. Негативный статус минимальной остаточной болезни (МОБ-негативность — практически полное отсутствие опухолевых клеток в крови или костном мозге) оценивался как вторичная конечная точка и устанавливался в случае, если при использовании чувствительных аналитических методов на 10 000 лейкоцитов было обнаружено менее 1 клетки ХЛЛ. Более высокая частота негативного статуса МОБ наблюдалась при использовании комбинации Венклекста + обинутузумаб по сравнению с комбинацией обинутузумаб + хлорамбуцил как в костном мозге (57 *vs* 17 %; $p < 0,0001$), так и в перифе-

рической крови (76 *vs* 35 %; $p < 0{,}0001$) через 3 мес. после завершения лечения [1, 16].

В клиническом исследовании CLL14 нежелательные явления соответствовали известному профилю безопасности препаратов Венклекста и обинутузумаб. О серьезных нежелательных реакциях сообщалось у 49 % пациентов в группе препарата Венклекста + обинутузумаб, чаще всего отмечалась фебрильная нейтропения и пневмония (по 5 %). Наиболее распространенными нежелательными реакциями (≥ 15 %) любой степени тяжести были нейтропения (60 %), диарея (28 %), слабость (21 %), тошнота (19 %), анемия (17 %) и инфекция верхних дыхательных путей (17 %) [1, 16].

Препарат Венклекста — пероральный ингибитор регулятора апоптоза BCL-2, 5 раз получал статус принципиально нового лекарственного средства от FDA [2–6].

О хроническом лимфоцитарном лейкозе

ХЛЛ представляет собой медленно прогрессирующее злокачественное заболевание костного мозга и крови, при котором лейкоциты, называемые В-лимфоцитами, становятся злокачественными и чрезмерно размножаются [7]. В США ежегодно на ХЛЛ приходится более 20 000 вновь диагностированных случаев лейкозов [7].

О клиническом исследовании CLL14

В проспективном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании CLL14 III фазы, которое проводилось в тесном сотрудничестве с Германской исследовательской группой ХЛЛ (DCLLSG), оценивалась эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратами Венклекста и обинутузумаб (n = 216) по сравнению с комбинацией обинутузумаба и хлорамбуцила (n = 216) у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения, и сопутствующими заболеваниями (общий балл по шкале оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний [CIRS] > 6 или клиренс креатинина < 70 мл/мин). Лечение препаратом Венклекста проводилось в течение 12 мес. в комбинации с 6 циклами обинутузумаба. В клиническое исследование включено 432 пациента, которые ранее не получали лечения в соответствии с критериями Международного рабочего совещания по хроническому лимфоцитарному лейкозу (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL). Эффективность лечения оценивалась по ВБП по оценке независимого экспертного комитета (IRC) [1, 8].

Ключевыми вторичными конечными точками были негативный статус МОБ в периферической крови и костном мозге, частота достижения общего ответа, негативный статус МОБ в крови и костном мозге при полном ответе и общая выживаемость [8].

О препарате Венклекста

Препарат Венклекста — это инновационный препарат, который избирательно связывает и ингибирует белок — регулятор апоптоза BCL-2. При некоторых гемобластозах BCL-2 препятствует естественной гибели опухолевых клеток или процессу саморазрушения, называемого апоптозом. Мишенью препарата Венклекста является белок BCL-2, т. е. действие препарата направлено на восстановление процесса апоптоза [1, 17].

Препарат Венклекста разрабатывается компаниями AbbVie и Roche. В США препарат выводят на рынок совместно AbbVie и компания Genetech, входящая в Roche Group, а за пределами США — компания AbbVie. Вместе компании активно занимаются исследованиями BCL-2 и изучают действие венетоклакса в клинических исследованиях при различных гемобластозах и других онкологических заболеваниях. Венетоклакс исследуется при некоторых опухолевых заболеваниях кроветворной и лимфоидной тканей, включая острые миелоидные лейкозы (ОМЛ), множественную миелому, неходжкинские лимфомы и миелодиспластический синдром [9–13].

В апреле 2016 г. FDA впервые по ускоренной процедуре одобрило препарат Венклекста для лечения больных ХЛЛ с делецией 17p, что было подтверждено рекомендованными FDA тестами, которые ранее получили по крайней мере 1 курс терапии [14]. FDA одобрило это показание на основании частоты общего ответа [14]. Согласно результатам клинического исследования MURANO, в июне 2018 г. препарат Венклекста зарегистрирован для лечения пациентов с ХЛЛ с делецией 17p или без нее, которые ранее получили по крайней мере 1 курс терапии [1]. В ноябре 2018 г. одобрено применение препарата Венклекста в комбинации с азацитидином, или с децитабином, или с цитарабином в малых дозах для лечения впервые диагностированного ОМЛ у пациентов в возрасте 75 лет и старше или у пациентов с сопутствующими заболеваниями, при которых противопоказана стандартная химиотерапия [15].

Венетоклакс одобрен более чем в 50 странах, включая США. Компания AbbVie совместно с компанией Roche на данный момент работают с регуляторными органами по всему миру, чтобы данный препарат стал доступен всем нуждающимся пациентам.

Полную инструкцию по применению препарата Венклекста в России, включая информацию для пациентов, можно найти на сайте Государственного реестра лекарственных средств (https://grls.rosminzdrav.ru) [17]. В разных странах рекомендации по назначению препарата отличаются. Смотрите информацию о препарате для каждой конкретной страны.

Об онкологическом направлении AbbVie

В партнерстве с учеными, врачами, другими фармацевтическими компаниями и пациентскими организациями AbbVie стремится победить рак с помощью открытий и разработок новых подходов к терапии. Наша цель — предоставить лекарственные препараты, обеспечивающие кардинальные улучшения методики терапии рака и результатов лечения онкологических больных. AbbVie открывает новые возможности в лечении некоторых наиболее распространенных и трудно поддающихся лечению онкологических заболеваний благодаря поиску инновационных подходов и развитию технологий. Мы также ищем решения, помогающие пациентам получить доступ к противоопухолевым препаратам компании. С приобретением Pharmacyclics в 2015 г. и Stemcentrx в 2016 г., а также благодаря проектам, реализуемым совместно с другими фармацевтическими компаниями, в портфель онкологических разработок AbbVie входят как широко представленные на рынке лекарственные средства, так и новые препараты для лечения 20 различных форм рака, которые проходят проверку примерно в 200 клинических исследованиях. Дополнительная информация об онкологическом направлении в работе AbbVie доступна на сайте http://abbvieoncology.com.

О компании AbbVie

AbbVie — глобальная научно-исследовательская биофармацевтическая компания, приверженная разработке

инновационных методов для лечения некоторых из самых сложных заболеваний в мире. Миссия компании — использовать экспертизу, опыт преданных делу сотрудников и уникальный подход к инновациям для развития и вывода на рынок передовых методов лечения, в первую очередь в области иммунологии, онкологии, вирусологии и неврологии. Сотрудники компании AbbVie ежедневно работают в 75 странах мира для совершенствования решений в области здравоохранения. За дополнительной информацией о компании обращайтесь по адресу www.abbvie.com, следите за новостями @abbvie в Twitter, Facebook.

За дополнительной информацией, пожалуйста, обращайтесь:
Елена Дианова
Директор по связям с общественностью AbbVie в России, Украине и СНГ
Тел.: +7(919)767-80-93; e-mail: Elena.dianova@abbvie.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. VENCLEXTA (venetoclax) [Package Insert]. North Chicago, Ill.: AbbVie Inc.
2. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2015:1–3.
3. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2015:1–3.
4. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (AML). Department of Health and Human Services. 2016:1–3.
5. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (AML). Department of Health and Human Services. 2017:1–3.
6. Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services. 2019:1–3.
7. American Cancer Society (2018). Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Available from: https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia.html. Accessed January, 2019.
8. Clinicaltrials.gov (2018). NCT02242942: A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Trial to Compare The Efficacy and Safety of A Combined Regimen of Obinutuzumab and Venetoclax (GDC-0199/ABT-199) Versus Obinutuzumab and Chlorambucil in Previously Untreated Patients With CLL and Coexisting Medical Conditions. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02242942?term=NCT02242942&draw=2&rank=1. Accessed February, 2019.
9. Clinicaltrials.gov (2018). NCT02993523: A study of venetoclax in combination with azacytidine versus azacytidine in treatment naive subjects with acute myeloid leukemia who are ineligible for standard induction therapy. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993523?term=NCT02993523&draw=2&rank=1. Accessed January, 2019.
10. Clinicaltrials.gov (2018). NCT03069352: A study of venetoclax in combination with low dose cytarabine versus low dose cytarabine alone in treatment naive patients with acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03069352?term=NCT03069352&draw=2&rank=1. Accessed January, 2019.
11. Clinicaltrials.gov (2018). NCT01794520: Study evaluating ABT-199 in subjects with relapsed or refractory Multiple Myeloma. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=NCT01794520&term=&cntry=&state=&city=&dist=1. Accessed January, 2019.
12. Clinicaltrials.gov (2018). NCT01328626: A Phase 1 study evaluating the safety and pharmacokinetics of ABT-199 in subjects with relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT01328626&cntry=&state=&city=&dist=. Accessed January, 2019.
13. Clinicaltrials.gov (2018). NCT02942290: A study evaluating venetoclax in combination with azacytidine in subjects with treatment-naive higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS). Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02942290&cntry=&state=&city=&dist=. Accessed January, 2019.
14. U.S. Food and Drug Administration (2016). News and Events: FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specific chromosomal abnormality. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-chronic-lymphocytic-leukemia-patients-specific-chromosomal-abnormality. Accessed January, 2019.
15. U.S. Food and Drug Administration (2018). Approved Drugs: FDA approves venetoclax in combination for AML in adults. Available from: https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-venetoclax-combination-aml-adults. Accessed January, 2019.
16. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2019;380(23):2225–36. doi: 10.1056/NEJMoa1815281.
17. Венклекста® (инструкция по медицинскому применению). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=661ec394-1a55-48c0-b124-f64f5fd18951&t=. Ссылка активна на 28.02.2020.