

## ПРЕСС - РЕЛИЗ

Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило терапию препаратом Венклекста (венетоклак) компании AbbVie в комбинации с ритуксимабом фиксированным курсом для пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), которые ранее получили 1 курс лечения.

В клиническом исследовании MURANO III фазы при применении комбинированной терапии препаратом Венклекста (венетоклак) и ритуксимабом было показано значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ. При этом риск прогрессирования заболевания или смерти снижался на 81 % по сравнению со стандартной схемой иммунохимиотерапии, включающей бендамустин и ритуксимаб<sup>1</sup>.

У пациентов, получавших препарат Венклекста в сочетании с ритуксимабом, наблюдалась более высокая частота общего ответа – 93,3 %<sup>2</sup>.

Комбинированная терапия венетоклаксом и ритуксимабом, одобренная Минздравом России, не содержит химиотерапевтических препаратов и имеет фиксированную продолжительность курса.

**Москва, 4 сентября 2018 г.** Глобальная биофармацевтическая компания AbbVie объявила о том, что Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило терапию препаратом Венклекста (венетоклак) в комбинации с ритуксимабом для пациентов с ХЛЛ с делецией 17p или без нее, которые ранее получили хотя бы 1 курс лечения. Комбинация венетоклакса и ритуксимаба не содержит химиотерапевтических препаратов и имеет фиксированную продолжительность курса терапии.

Хронический лимфоцитарный лейкоз – это, как правило, медленно прогрессирующий рак костного мозга и крови, при котором лимфоциты – одна из разновидностей белых кровяных клеток – претерпевают злокачественное перерождение и начинают активно размножаться<sup>3</sup>.

«Одобрение комбинированной терапии венетоклаксом и ритуксимабом для пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ свидетельствует о надежности результатов исследования фазы III, включая значимое повышение показателя выживаемости без прогрессирования по сравнению с группой, получавшей лечение по стандартной схеме химиотерапии, – отметила **Ирина Поддубная, профессор, д.м.н., академик РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Российского общества онкогематологов.** – Выживаемость без прогрессирования считается «золотым стандартом» демонстрации клинических преимуществ терапии».

Основанием для одобрения заявки послужили данные, полученные в ходе клинического исследования MURANO фазы III, которые продемонстрировали значимое улучшение ВБП у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ. При этом риск прогрессирования заболевания или смерти снижался на 81 % по сравнению с комбинированной терапией бендамустином и ритуксимабом – стандартной схемой иммунохимиотерапии<sup>2</sup>.

В клинических исследованиях у пациентов, принимавших препарат Венклекста в комбинации с ритуксимабом, также наблюдалась частота общего ответа 93,3 %, тогда как при иммунохимиотерапии она составила 67,7 %<sup>2</sup>.

Профиль безопасности данной комбинированной терапии соответствует установленному профилю безопасности препарата Венклекста. Наиболее распространенными нежелательными реакциями (НР), которые наблюдались с частотой не менее 20 % при приеме препарата Венклекста в комбинации с ритуксимабом, были следующие: нейтропения, диарея, инфекция верхних дыхательных путей, общая слабость, кашель и тошнота<sup>4</sup>.

Терапия препаратом Венклекста и ритуксимабом – первая, не содержащая химиотерапевтических агентов комбинация для перорального приема для пациентов с ХЛЛ, которая позволяет проводить лечение в течение фиксированного периода времени.

«Венклекста предоставляет пациентам новую возможность значительно снизить риск прогрессирования заболевания по сравнению со стандартом лечения, применяемым в настоящее время. Одобрение

<sup>1</sup> См. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Венклекста.

<sup>2</sup> Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B.F. et al. Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia – Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 Murano Study. Presented at 59<sup>th</sup> Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology (ASH), LBA 2.

<sup>3</sup> Farrell A. Grant-Breakthrough Therapy Designation (CLL). Department of Health and Human Services; 2016:1–3.

<sup>4</sup> См. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Венклекста; 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. URL: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm495253.htm> (accessed June 2018).

комбинированной терапии в России дает пациентам с ХЛЛ, которые уже получили хотя бы один курс лечения, вариант терапии, не содержащей химиотерапевтических препаратов и проводимой фиксированным курсом, — отметил **Энтони Вонг, региональный вице-президент AbbVie в России, Украине и СНГ**. — Это важный шаг для наших пациентов, и мы надеемся продолжать разработку новых методов терапии для людей с онкологическими заболеваниями крови, сложно поддающимися лечению».

Препарат Венклекста 4 раза был признан инновационным терапевтическим средством, включая комбинированную схему венклекста + ритуксимаб для пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ<sup>1</sup>. Одобрение данного режима терапии препаратом Венклекста в комбинации с ритуксимабом — это уже 2-е одобрение препарата Венклекста, полученное от Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA Administration, FDA) в приоритетном порядке.

Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило применение препарата Венклекста в качестве монотерапии для лечения ХЛЛ с делецией 17p или мутацией TP53 у взрослых пациентов, которым лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора не подходит или у которых оно не показало ожидаемого результата, и без делеции 17p или мутации TP53 у взрослых пациентов, не ответивших на химиоиммунотерапию и лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора.

Ранее Венклекста, первый ингибитор антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2), применяемый при ХЛЛ, получил одобрение в США по ускоренной процедуре в апреле 2016 г. в качестве препарата для монотерапии пациентов с ХЛЛ и делецией 17p, подтвержденной с помощью анализа, одобренного FDA, которые прошли хотя бы 1 курс терапии<sup>2</sup>.

### Об исследовании MURANO

В международном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании MURANO III фазы (NCN02005471) приняли участие 389 пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, которые ранее получили хотя бы 1 курс терапии. В исследовании оценивались эффективность (первичная конечная точка — ВБП по оценке исследователя) и безопасность

терапии препаратом Венклекста в сочетании с ритуксимабом (194 пациента; медиана возраста — 64,5 года) в течение 2 лет по сравнению с бендамустином в сочетании с ритуксимабом (195 пациентов; медиана возраста — 66,0 года) в течение 6 мес.

Первичной конечной точкой являлась ВБП, оцениваемая Независимым наблюдательным комитетом. Медиана ВБП в группе, получавшей препарат Венклекста в сочетании с ритуксимабом, не была достигнута, в группе бендамустина и ритуксимаба она составила 17 мес<sup>3</sup> (отношение рисков 0,19; 95 % доверительный интервал 0,13–0,28;  $p < 0,0001$ ). Медиана продолжительности наблюдения для ВБП составила 23,4 мес (диапазон от 0 до 37,4+ мес). Вторичные конечные точки для оценки эффективности включали оценку ЧОО (определяется как доля пациентов, достигших полной ремиссии, полной ремиссии с неполным восстановлением костного мозга, частичной нодулярной ремиссии и частичной ремиссии), также оценивалась общая выживаемость по мнению независимого экспертного комитета<sup>4</sup>.

Наиболее частыми НР ( $\geq 20$  %) любой степени тяжести при терапии препаратом Венклекста и ритуксимабом были следующие: нейтропения (65 %), диарея (40 %), инфекция верхних дыхательных путей (39 %), общая слабость (22 %), кашель (22 %) и тошнота (21 %). В группе Венклекста + ритуксимаб 16 % пациентов досрочно завершили участие по причине НР, снижение дозы потребовалось 15 %, а прерывание терапии — 71 % пациентов. В группе бендамустин + ритуксимаб 10 % пациентов досрочно завершили участие по причине НР, снижение дозы потребовалось 15 %, а прерывание терапии — 40 % пациентов. В группе Венклекста + ритуксимаб нейтропения привела к прерыванию терапии препаратом Венклекста у 46 % пациентов, к отмене терапии — у 3 % пациентов; тромбоцитопения привела к отмене терапии у 3 % пациентов. В группе терапии препаратом Венклекста и ритуксимабом НР с летальным исходом, которые регистрировали при отсутствии прогрессирования заболевания и в течение 30 дней после последнего приема препарата Венклекста и/или в течение 90 дней после последнего приема ритуксимаба, наблюдались у 2 % пациентов (4/194). Серьезные НР были отмечены у 46 % пациентов, при этом наиболее часто ( $\geq 5$  %) встречалась пневмония (9 %)¹.

<sup>1</sup> См. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Венклекста.

<sup>2</sup> American Cancer Society (2015). Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003111-pdf.pdf> (accessed June 2018); Clinicaltrials.gov. NCT01889186: A study of the efficacy of ABT-199 in subjects with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia with the 17p deletion. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01889186> (accessed May 2018).

<sup>3</sup> Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B. et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:1107–20.

<sup>4</sup> Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B.F. et al. Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia — Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 Murano Study. Presented at 59<sup>th</sup> Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology (ASH), LBA 2; Clinicaltrials.gov. NCT01889186: A study of the efficacy of ABT-199 in subjects with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia with the 17p deletion. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01889186> (accessed May 2018).

### О препарате Венклекста (венетоклакс)

Препарат Венклекста впервые был зарегистрирован<sup>2</sup> в качестве монотерапии для лечения ХЛЛ с 17p-делецией или TP53-мутацией у взрослых пациентов, которым лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора не подходит или у которых оно не дало ожидаемого результата.

Проводятся исследования действия препарата на пациентов с другими злокачественными заболеваниями крови<sup>3</sup>. Белок BCL-2 препятствует апоптозу (запрограммированной клеточной гибели) определенных клеток, включая лимфоциты. При ХЛЛ может наблюдаться сверхэкспрессия этого белка. Прием препарата Венклекста 1 раз в сутки предназначен для селективного ингибирования функций белка BCL-2<sup>3</sup>.

Разработкой препарата Венклекста совместно занимаются компании AbbVie и Roche. Его коммерциализацию в США проводят совместно AbbVie и компания Genentech, входящая в Roche Group, за пределами США — только компания AbbVie. Деятельность этих компаний направлена на исследование эффективности венетоклакса в отношении белка BCL-2, которое в настоящее время изучается в клинических исследованиях некоторых других типов злокачественных заболеваний крови.

На сегодняшний день венетоклакс одобрен для применения в Европейском союзе, Швейцарии, Аргентине, Австралии, Мексике, Пуэрто-Рико, Израиле, США, Канаде и России. Компания AbbVie в сотрудничестве с Roche и Genentech ведет работу с регуляторными органами в разных странах, чтобы предоставить возможность применения препарата пациентам, которые в нем нуждаются. Более подробную информацию об антиапоптозном белке В-клеточной лимфомы (BCL-2) вы можете прочитать в статье *Bringing Death to Cancer Cells* («Смерть опухолевым клеткам») на сайте [www.abbvie.com](http://www.abbvie.com).

### 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 лечения рака и результатов терапии 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 онкологическим 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>.

### Об AbbVie

AbbVie — глобальная научно-исследовательская биофармацевтическая компания, приверженная разработке инновационной терапии 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 постоянно работают в 75 странах мира для совершенствования решений для здравоохранения.

<sup>1</sup> Clinicaltrials.gov. NCT01 889 186: A study of the efficacy of ABT-199 in subjects with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia with the 17p deletion. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01 889 186> (accessed May 2018).

<sup>2</sup> В Российской Федерации венетоклакс одобрен для использования в монотерапии для лечения ХЛЛ с делецией 17p или мутацией TP53 у взрослых пациентов, которым лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора не подходит или у которых оно не показало ожидаемого результата, а также без делеции 17p или мутации TP53 у взрослых пациентов, не ответивших на химиоиммунотерапию и лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора.

<sup>3</sup> American Cancer Society (2015). Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003 111-pdf.pdf> (accessed June 2018). Clinicaltrials.gov. NCT01 994 837: A Phase 2 study of ABT-199 in subjects with acute myelogenous leukemia (AML) (accessed May 2018); Clinicaltrials.gov. NCT01 794 520: Study evaluating ABT-199 in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (accessed May 2018); Clinicaltrials.gov. NCT01 328 626: 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 (accessed May 2018).

<sup>4</sup> American Cancer Society (2015). Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003 111-pdf.pdf> (accessed June 2018).