

П Р Е С С - Р Е Л И З

Москва, 18 декабря 2018 г.

Компания AbbVie представляет новые данные, полученные в ходе III фазы исследования MURANO по применению препарата венеклекста (венетоклак) в комбинации с ритуксимабом для лечения пациентов с рецидивирующим/рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом, которые завершили курс терапии фиксированной продолжительности

- Полученные данные (медиана наблюдения 3 года) показывают, что применение препарата венеклекста (венетоклак) в комбинации с ритуксимабом снижает риск прогрессирования заболевания или летального исхода по сравнению со стандартной схемой лечения, включающей бендамустин и ритуксимаб (BR) [1].
- У 130 пациентов, завершивших лечение ритуксимабом в сочетании с 24-месячным фиксированным курсом венетоклакса и не получавших дальнейшее лечение в течение 9,9 мес (медиана), расчетный показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания в течение 6 и 12 мес составил 92 и 87 % соответственно.
- Расчетная 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 87,9 % у пациентов, получавших лечение комбинацией венеклекста и ритуксимаба, и 79,5 % у пациентов, получавших лечение комбинацией BR [1]. Полные данные исследования были представлены на 60-й Ежегодной выставке и конференции Американского общества гематологов.

Глобальная биофармацевтическая компания AbbVie сегодня представила обновленные данные по применению венетоклакса в комбинации с ритуксимабом, полученные в III фазе исследования MURANO. Результаты наблюдения (медиана 36 мес) показывают, что у большинства пациентов с рецидивирующим/рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), завершивших период фиксированной терапии венетоклаксом в комбинации с ритуксимабом, не отмечалось прогрессирования заболевания или летального исхода (оценивались следующие показатели: ВБП, время без прогрессирования заболевания или летального исхода) [1]. Расчетный показатель ВБП за 36 мес составил 71,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,78) у пациентов, получавших комбинированную терапию венетоклаксом и ритуксимабом, по сравнению с 15,2 % (95 % ДИ 0,09–0,21) у пациентов, которые получили лечение по стандартной схеме BR (отношение рисков (ОР) 0,16; 95 % ДИ 0,12–0,23) [1].

Данные были представлены на 60-й Ежегодной выставке и конференции Американского общества гематологов.

У 130 пациентов, завершивших 2-летний период терапии венетоклаксом и не получавших дальнейшее лечение в течение 9,9 мес (1,4–22,5 мес), расчетные показатели ВБП заболевания в течение 6 и 12 мес составили 92 % (95 % ДИ 0,87–0,96) и 87 % (95 % ДИ 0,81–0,93) соответственно [1]. На момент анализа данных 3-летнего ОВ была выше приблизительно на 10 % в группе пациентов, получавших терапию венетоклаксом в комбинации с ритуксимабом (87,9 %), чем в группе со схемой лечения, включающей бендамустин и ритуксимаб (79,5 %) (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,30–0,85) [1].

«Существует необходимость в методе лечения с фиксированной продолжительностью и без химиотерапии, который теоретически может увеличить показатели ВБП наряду с обеспечением негативного статуса минимальной остаточной болезни у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, — сказал профессор John Seymour, MBBS, Ph. D., ведущий исследователь клинического исследования MURANO и руководитель отделения гематологии в онкологическом центре Питера Маккалума (Peter MacCallum Cancer Centre) и клинике Royal Melbourne в Австралии. — Результаты проведенного анализа показывают, что высокий процент пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, которые получали лечение венетоклаксом в комбинации с ритуксимабом, сохраняют негативный статус минимальной остаточной болезни и отсутствие прогрессирования заболевания после завершения фиксированного по длительности курса лечения».

В клиническом исследовании MURANO у 78 % пациентов, получивших 2-летний курс комбинированной терапии венетоклаксом и ритуксимабом без прогрессирования заболевания ($n = 114$), также отмечался негативный статус минимальной остаточной болезни (МОБ-негативность) в периферической крови [1]. МОБ-негативность оценивалась как вторичная конечная точка по окончании комбинированной терапии (оценка через 9 мес [1–3]). МОБ-негативность (также

называемая неопределяемой МОБ) – объективный критерий, определяемый как наличие менее одной клетки ХЛЛ на 10 тыс. лейкоцитов в крови или костном мозге после лечения [4]. В проведенных ранее проспективных клинических исследованиях было доказано, что достижение МОБ-негативности у пациентов с ХЛЛ связано с улучшением клинических исходов [4].

«Данный анализ результатов клинического исследования MURANO показывает, что у значительного числа пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ после завершения курса лечения ритуксимабом и 2-летнего курса терапии венетоклаксом, не получавших далее лечения в течение 9,9 мес (медиана), не наблюдалось прогрессирования заболевания, а у некоторых из этих пациентов признаки заболевания не определялись в периферической крови, – заявил **Neil Gallagher, M. D., Ph. D.,** руководитель международного отдела развития в области онкологии компании **AbbVie**. – Полученные результаты исследования подтверждают эффективность и безопасность применения венетоклакса в комбинации с ритуксимабом в качестве терапии с фиксированной продолжительностью у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ. Эти результаты обнадеживают, поскольку мы продолжаем двигаться вперед в исследовании и разработке революционного лечения онкологических заболеваний крови».

Показатели безопасности соответствовали существующему профилю безопасности каждого препарата в отдельности. Во время фазы монотерапии венетоклаксом ($n = 171$) у 10 % пациентов наблюдались нежелательные реакции (НР), требующие отмены препарата, у 4 % – НР, требующие уменьшения дозы, у 26 % – НР, требующие временного прекращения терапии, и у 4 % проявились НР, ставшие причиной летального исхода (4 случая другого онкологического заболевания, 2 сердечно-сосудистых события, 1 пневмония). НР 3/4 степени тяжести выявлены у 35 % пациентов. Наиболее частыми НР 3/4 степени тяжести были нейтропения (12 %), анемия (3 %) и тромбоцитопения (2 %). У 7 % пациентов наблюдалось инфекционное заболевание 3/4 степени тяжести во время фазы монотерапии [1].

Дизайн и результаты III фазы исследования MURANO

В международном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании MURANO III фазы приняли участие 389 пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, которые ранее получили хотя бы 1 курс терапии. В исследовании оценивались эффективность и безопасность комбинированной терапии венетоклаксом с ритуксимабом ($n = 194$) по сравнению с терапией бендамустином в сочетании с ритуксимабом ($n = 195$). Медиана возраста больных составила 65 лет (22–85 лет) [5].

Первичной конечной точкой эффективности лечения являлась ВБП по оценке исследователя. Меди-

ана ВБП в группе пациентов, получавших венетоклаксом в сочетании с ритуксимабом, не была достигнута, в группе бендамустина и ритуксимаба она составила 17 мес (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,11–0,25; $p < 0,0001$). При анализе первичной конечной точки эффективности медиана продолжительности наблюдения ВБП составила 23,8 мес (0–37,4 мес). Дополнительные конечные точки для оценки эффективности включали: ВБП по оценке Независимого наблюдательного комитета (IRC), оценку исследователем и частоты общего ответа (определяется как доля пациентов, достигших полной ремиссии + полной ремиссии с неполным восстановлением костного мозга + частичной нодулярной ремиссии + частичной ремиссии), ОВ и долю пациентов, достигших МОБ-негативности [5].

О препарате венклекста (венетоклаксом)

Венклекста (венетоклаксом) – первый в своем классе пероральный препарат, который селективно связывает и ингибирует белок В-клеточной лимфомы BCL-2 (регулятор апоптоза BCL-2). При некоторых лейкозах и других злокачественных опухолях BCL-2 препятствует естественной смерти опухолевых клеток или процессу саморазрушения (апоптозу). Препарат венклекста блокирует белок BCL-2 и тем самым способствует процессу апоптоза.

Венклекста разрабатывается компаниями **AbbVie** и **Roche**. Коммерческими вопросами в США занимаются совместно **AbbVie** и **Genentech**, входящая в группу **Roche**, а за пределами США – **AbbVie**. Компании совместно занимаются исследованиями BCL-2 и клиническими исследованиями венетоклакса при некоторых лейкозах и других злокачественных заболеваниях.

Препарат венклекста разрешен к применению более чем в 50 странах, включая Россию и США. Компании **AbbVie** и **Roche** в настоящее время работают с регуляторными органами по всему миру, чтобы препарат стал доступен всем пациентам, которые в нем нуждаются и которым он показан.

Резюме профиля безопасности. Общий профиль безопасности препарата венклекста основывается на данных клинических исследований с участием 490 пациентов с ХЛЛ, в которых сравнивали лечение венетоклаксом в сочетании с ритуксимабом или в качестве монотерапии. Анализ безопасности включал пациентов из 1 исследования III фазы, 2 исследований II фазы и 1 исследования I фазы. В ходе контролируемого рандомизированного исследования с участием 194 пациентов, которые раньше получали лечение ХЛЛ, оценивались эффективность и безопасность применения венетоклакса в сочетании с ритуксимабом. Монотерапия венетоклаксом изучалась в исследованиях II и I фаз с участием 296 пациентов, ранее получавших лечение ХЛЛ, в том числе 188 пациентов с делецией 17p и 92 пациента, не имеющих ответ на терапию ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора.

Наиболее распространенными НР ($\geq 20\%$) любой степени тяжести у пациентов, получавших препарат венклекста в сочетании с ритуксимабом, были нейтропения, диарея и инфекции верхних дыхательных путей. В исследованиях монотерапии наиболее часто наблюдались следующие НР: нейтропения/снижение числа нейтрофилов, диарея, тошнота, анемия, утомляемость и инфекции верхних дыхательных путей.

Наиболее частыми серьезными НР ($\geq 2\%$) у пациентов, получавших препарат венклекста, были пневмония, фебрильная нейтропения и синдром лизиса опухоли.

О деятельности компании AbbVie в онкологии

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 в лечении рака и результатах терапии онкологических больных. AbbVie открывает новые возможности в лечении некоторых наиболее распространенных и трудно поддающихся лечению онкологических заболеваний за счет поиска инновационных подходов и развития 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 раз-

работке 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 ежедневно работают в 75 странах мира для совершенствования решений для здравоохранения.

Прогнозные заявления

Некоторые заявления в этом новостном релизе являются или могут рассматриваться как прогнозные с учетом целей Закона «О реформе судебных разбирательств по частным ценным бумагам» 1995 г. Слова «верим», «ожидаем», «предполагаем», «составляем план» и подобные выражения среди других обычно относятся к прогнозным заявлениям. AbbVie предупреждает, что эти прогнозные заявления подвержены рискам и неопределенностям, которые могут привести к фактическим результатам, существенно отличающимся от тех, которые указаны в прогнозных заявлениях. Такие риски и неопределенности включают, но не ограничиваются проблемами интеллектуальной собственности, конкуренцией с другими продуктами, трудностями, связанными с процессом исследований и разработок, неблагоприятными судебными разбирательствами или действиями правительства, а также изменениями в законах и правилах, применимых к нашей отрасли. Дополнительная информация об экономических, конкурентных, правительственных, технологических и других факторах, которые могут повлиять на деятельность AbbVie, изложена в пункте 1А «факторы риска» ежегодного отчета AbbVie за 2017 г. по форме 10-K, который был подан в Комиссию по ценным бумагам и обмену. AbbVie не берет на себя никаких обязательств публиковать какие-либо изменения в заявлениях о перспективах в результате последующих событий или разработок, за исключением случаев, предусмотренных законом.

Литература

1. Seymour J. MURANO trial establishes feasibility of time-limited venetoclax-rituximab (VenR) combination therapy in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). Presented at the 2018 American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition: December 1, 2018; San Diego.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Венклекста. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения: 05.12.2018). [Instructions for medical use of the drug Venclexta. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (date of the application: 05.12.2018) (In Russ.)].
3. VENCLYXTO Summary of Product Characteristics EMA. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxtoepar-product-information_en.pdf (05.12.2018).
4. Hallek M., Cheson B. D., Catovsky D. et al. Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2018;131(25):2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398. PMID: 29540348.
5. 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(12):1107–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1713976. PMID: 29562156.