

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

Препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований. По показаниям «применение в комбинации с венетоклаксом для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ / МЛЛ, ранее не получавших терапию» и «применение в комбинации с бендамустином и ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с МКЛ, ранее не получавших терапию, которым не показана аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)» ожидается представление дополнительных данных в течение 1 года. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Калквенс Т, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: акалабрутиниб.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг акалабрутиниба (в виде акалабрутиниба малеата моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, двояковыпуклые оранжевого цвета таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «АСА 100» с одной стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) / мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ)

- Препарат Калквенс Т показан к применению в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ / МЛЛ, получивших не менее одной линии терапии.
- Препарат Калквенс Т показан к применению в качестве монотерапии или в комбинации с обинутузумабом для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ / МЛЛ, ранее не получавших терапию.
- Препарат Калквенс Т показан к применению в комбинации с венетоклаксом для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ / МЛЛ, ранее не получавших терапию.

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ)

- Препарат Калквенс Т показан к применению в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с МКЛ, получивших не менее одной линии терапии.
- Препарат Калквенс Т показан к применению в комбинации с бендамустином и ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с МКЛ, ранее не получавших терапию, которым не показана аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Калквенс Т следует начинать и проводить под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

Режим дозирования

ХЛЛ / МЛЛ

Рекомендуемая доза препарата Калквенс Т — 100 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой) 2 раза в сутки в виде монотерапии или в комбинации с обинутузумабом или венетоклаксом. Информация о режиме дозирования каждого лекарственного препарата, применяемого в комбинации, приведена в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) / инструкции по применению данных препаратов. Подробная информация о режиме дозирования лекарственного препарата, применяемого в комбинации, представлена в разделе 5.1.

МКЛ

Рекомендуемая доза препарата Калквенс Т — 100 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой) 2 раза в сутки в виде монотерапии или в комбинации с бендамустином и ритуксимабом. Информация о режиме дозирования каждого лекарственного препарата, применяемого в комбинации, приведена в ОХЛП / инструкции по применению данных

препаратов. Подробная информация о режиме дозирования лекарственного препарата в комбинации представлена в разделе 5.1.

Интервал между приемом доз препарата Калквенс Т должен составлять примерно 12 часов.

Продолжительность терапии

Рекомендуется продолжать лечение препаратом Калквенс Т в качестве монотерапии или в комбинации с обинутузумабом до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Рекомендуется продолжать лечение препаратом Калквенс Т в комбинации с венетоклаксом до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или завершения 14 циклов терапии (каждый цикл длится 28 дней).

Пропуск приема дозы препарата

Если пациент пропустил прием препарата Калквенс Т более чем на 3 часа, следующую дозу препарата следует принять в следующее обычное запланированное время. Не следует принимать дополнительную таблетку препарата для компенсации пропущенной дозы.

Коррекция дозы

Нежелательные реакции

Рекомендации по коррекции дозы препарата Калквенс Т при нежелательных реакциях 3 степени тяжести и выше у пациентов, получающих монотерапию препаратом Калквенс Т или терапию препаратом Калквенс Т в комбинации с обинутузумабом, или терапию препаратом Калквенс Т в комбинации с венетоклаксом, приведены в таблице 1.

Следует приостановить терапию препаратом Калквенс Т для установления контроля над негематологическими нежелательными реакциями 3 степени тяжести и выше, тромбоцитопенией 3 степени тяжести со значимым кровотечением, тромбоцитопенией 4 степени тяжести или нейтропенией 4 степени тяжести длительностью более 7 дней. После уменьшения тяжести нежелательной реакции до 1 степени или до исходного уровня (полного ее разрешения) возобновляют терапию, следуя рекомендациям в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы при нежелательных реакциях¹

Возникновение нежелательной реакции	Изменение дозы
	Начальная доза — 100 мг 2 раза в сутки
1-ый и 2-ой раз	Возобновить терапию в дозе 100 мг 2 раза в сутки
3-ий раз	Возобновить терапию в дозе 100 мг в сутки
4-ый раз	Прекратить терапию препаратом Калквенс Т

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (CTCAE), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версии 4.03.

Рекомендации по коррекции дозы при нежелательных реакциях у пациентов, получающих препарат Калквенс Т в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендация по коррекции дозы при нежелательных реакциях¹ у пациентов, получающих препарат Калквенс Т в комбинации с бендамустином и ритуксимабом

Нежелательная реакция	Коррекция дозы бендамустина ²	Коррекция дозы препарата Калквенс Т
Нейтропения	При нейтропении 3 или 4 степени тяжести следует приостановить терапию бендамустином. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного уровня, прием бендамустина может быть возобновлен в дозе 70 мг/м². Если требуется дополнительное снижение дозы, следует прекратить прием бендамустина.	При нейтропении 4 степени длительностью более 7 дней следует приостановить терапию препаратом Калквенс Т. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного уровня, прием препарата Калквенс Т может быть возобновлен в начальной дозе (1-й случай развития нежелательной реакции) или в сниженной дозе 100 мг один раз в сутки (2-й и 3-й случаи развития нежелательной реакции). При 4-м случае развития нежелательной реакции следует прекратить прием препарата Калквенс Т.
Тромбоцитопения	При тромбоцитопении 3 или 4 степени тяжести следует приостановить терапию бендамустином. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного уровня, прием бендамустина может быть возобновлен в дозе 70 мг/м². Если требуется дополнительное снижение дозы, следует прекратить прием бендамустина.	При развитии тромбоцитопении 3 степени тяжести со значительным кровотечением или 4 степени тяжести, следует приостановить терапию препаратом Калквенс Т. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного уровня, прием препарата Калквенс Т может быть возобновлен в начальной дозе (1-й случай развития нежелательной реакции) или в сниженной дозе 100 мг один раз в сутки (2-й случай развития нежелательной реакции).

Нежелательная реакция	Коррекция бендамустина ²	Коррекция дозы препарата
		Калквенс Т При 3-м случае развития нежелательной реакции без значимого кровотечения следует возобновить прием препарата Калквенс Т в сниженной дозе (100 мг один раз в сутки). При 3-м случае нежелательной реакции со значимым кровотечением или 4-м случае развития нежелательной реакции следует прекратить прием препарата Калквенс Т.
Другая гематологическая токсичность 4 степени тяжести³ или неконтролируемая токсичность 3 степени тяжести	Приостановить терапию бендамустином. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного уровня, прием бендамустина может быть возобновлен в дозе 70 мг/м². Если требуется дополнительное снижение дозы, следует прекратить прием бендамустина.	Приостановить терапию препаратом Калквенс Т. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного уровня, прием препарата Калквенс Т может быть возобновлен в начальной дозе (1-й случай развития нежелательной реакции) или с уменьшенной частотой — 100 мг один раз в сутки (2-й и 3-й случай развития нежелательной реакции). При 4-м случае нежелательной реакции следует прекратить прием препарата Калквенс Т.
Негематологическая токсичность 3 степени тяжести и выше	Приостановить терапию бендамустином. При уменьшении токсичности до 1 степени тяжести или исходного уровня, прием бендамустина может быть возобновлен в дозе 70 мг/м². Если требуется дополнительное снижение дозы, следует	Приостановить терапию препаратом Калквенс Т. При уменьшении токсичности до ≤ 2 степени тяжести или исходного уровня, прием препарата Калквенс Т может быть возобновлен в начальной дозе (1-й случай развития нежелательной реакции) или с уменьшенной частотой — 100 мг один раз в сутки

Нежелательная реакция	Коррекция бендамустина ²	дозы	Коррекция дозы препарата
	прекратить прием бендамустина.		Калквенс Т (2-й случай развития нежелательной реакции). При 3-м случае развития нежелательной реакции следует прекратить прием препарата Калквенс Т.

- ¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (CTCAE), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версии 4.03.
- ² Информация о любых проявлениях токсичности, не перечисленных в этой таблице, приведена в действующей ОХЛП / инструкции по применению бендамустина.
- ³ Лимфопения 4 степени тяжести является ожидаемым исходом при применении бендамустина и ритуксимаба. Коррекция дозы в связи с лимфопенией может потребоваться только в случае клинической значимости, например, при сопутствующих рецидивирующих инфекциях.

Дополнительная информация по купированию токсического действия лекарственного препарата, применяемого в комбинации с препаратом Калквенс Т, приведена в ОХЛП / инструкции по применению соответствующего лекарственного препарата.

Таблица 3. Применение с ингибиторами или индукторами изоферментов цитохрома CYP3A

	Сопутствующая терапия	Рекомендации по применению препарата Калквенс Т
Ингибиторы CYP3A	Мощный ингибитор CYP3A	Рассмотреть альтернативные методы терапии. При приеме мощных ингибиторов CYP3A вести тщательное наблюдение за пациентом с целью мониторингирования развития нежелательных реакций.
	Умеренный ингибитор CYP3A	Коррекция дозы не требуется. Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентом с целью мониторингирования развития нежелательных реакций при приеме умеренных ингибиторов CYP3A.
Индукторы CYP3A	Мощный индуктор CYP3A	Рассмотреть альтернативные методы терапии. Если применение мощного индуктора CYP3A необходимо, рекомендуется увеличить дозу препарата Калквенс Т до 200 мг 2 раза в сутки.

Таблетки акалабрутиниба можно применять одновременно с препаратами, снижающими кислотность желудочного сока (ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2 -рецепторов, антациды) (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Не требуется коррекция дозы в зависимости от возраста (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекция дозы при применении у пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) не менее 30 мл/мин/1,73 м² согласно Уравнению модификации рациона при заболеваниях почек (MDRD)). Фармакокинетика и безопасность препарата Калквенс Т у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (pСКФ менее 29 мл/мин/1,73 м²), а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не изучались (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени от легкой до средней степени тяжести (класс А или В по Чайлд-Пью или концентрация общего билирубина $1,5-3 \times$ ВГН (верхняя граница нормы) при любой активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)) коррекция дозы не требуется. Применение препарата Калквенс Т у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью или концентрация общего билирубина $> 3 \times$ ВГН при любой активности АСТ) не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями

Пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями не включались в клинические исследования препарата Калквенс Т.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения препарата Калквенс Т у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Таблетки препарата Калквенс Т следует проглатывать целиком, запивая водой, приблизительно в одно и то же время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не следует разжевывать, крошить, растворять или делить.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к акалабрутинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Геморрагические явления

Серьезные геморрагические явления, включая фатальные, были отмечены у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1478), получавших монотерапию акалабрутинибом. Массивные кровотечения (кровотечения 3 степени тяжести и выше, серьезные кровотечения или кровотечения с вовлечением центральной нервной системы) зарегистрированы у 5,5 % пациентов, при этом у 0,1 % пациентов отмечены фатальные кровотечения. В целом, геморрагические явления, включая кровоподтеки и петехии, отмечались у 46,1 % пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Механизм развития кровотечений до конца не изучен.

У пациентов, получающих антитромбоцитарные препараты, риск кровотечений может быть повышен. В связи с этим при необходимости одновременного приема акалабрутиниба и антитромбоцитарных препаратов, пациент должен находиться под медицинским наблюдением для выявления признаков кровотечения. Следует рассмотреть соотношение пользы и риска временного прекращения приема акалабрутиниба как минимум в течение 3 дней до и после хирургического вмешательства.

Инфекции

Серьезные инфекции (бактериальные, вирусные или грибковые), включая явления с летальным исходом, были зарегистрированы у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1478), получавших монотерапию акалабрутинибом. Инфекции 3 степени тяжести и выше были зарегистрированы у 26,4 % данных пациентов. Наиболее частой инфекцией 3 степени тяжести и выше была пневмония. Зарегистрированы случаи инфекций, вызванных реактивацией вируса гепатита В, аспергиллезом, а также случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

У пациентов с повышенным риском оппортунистических инфекций следует рассмотреть возможность профилактики. Следует тщательно следить за появлением признаков и симптомов инфекции и проводить необходимую терапию в соответствии с принятой практикой.

Цитопения

Цитопения 3 степени тяжести и выше, развившаяся на фоне терапии, включая нейтропению (17,5 %), анемию (9,5 %) и тромбоцитопению (6,2 %), возникала у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1478), получавших монотерапию акалабрутинибом.

Следует осуществлять мониторинг параметров общего анализа крови в соответствии с установленными процедурами.

Второе первичное злокачественное новообразование

Случаи второго первичного злокачественного новообразования, включая случаи рака помимо рака кожи, были отмечены у 17,6 % пациентов с онкогематологическими заболеваниями (n=1478), получавших монотерапию акалабрутинибом. Наиболее частым вторым первичным злокачественным заболеванием был рак кожи, который был выявлен у 9,9 % пациентов. Следует проводить наблюдение за пациентами с целью выявления развития рака кожи.

Фибрилляция предсердий

Фибрилляция/трепетание предсердий любой степени тяжести было отмечено у 7,4 % пациентов, а 3 степени тяжести и выше — у 2,3 % пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию акалабрутинибом (n=1478). Следует проводить наблюдение за пациентами для выявления симптомов фибрилляции/трепетания предсердий (например, сердцебиение, головокружение, обморок, боль в грудной клетке, одышка), и, при необходимости, проводить электрокардиографию.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Действующие вещества, способные повысить концентрацию акалабрутиниба в плазме

Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A

При совместном применении с мощным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A (200 мг итраконазола один раз в сутки в течение 5 дней) здоровыми добровольцами (n=17) максимальная концентрация акалабрутиниба в плазме (C_{max}) увеличивалась в 3,7 раз, а площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) — в 5,1 раз.

При использовании физиологически обоснованной фармакокинетической модели (РВРК), учитывавшей акалабрутиниб и его активный метаболит АСР-5862, со слабыми, умеренными и мощными ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A, существенного изменения суммарной AUC активных компонентов отмечено не было.

Следует рассмотреть назначение альтернативных препаратов, которые не являются мощными ингибиторами CYP3A. Пациенты, принимающие мощные ингибиторы CYP3A (например, кетоконазол, кониваптан, кларитромицин, индинавир, итраконазол, ритонавир, теллапревир, позаконазол, вориконазол) совместно с препаратом Калквенс Т, должны находиться под пристальным медицинским наблюдением для выявления возможных нежелательных реакций.

Действующие вещества, способные снизить концентрацию акалабрутиниба в плазме

Индукторы изофермента цитохрома CYP3A

При совместном применении с мощным индуктором изофермента цитохрома CYP3A (600 мг рифампина один раз в сутки в течение 9 дней) здоровыми добровольцами (n=24) C_{max} акалабрутиниба снизилась на 68 %, а AUC — на 77 %.

При использовании РВРК с мощными индукторами изофермента цитохрома CYP3A, учитывавшей акалабрутиниб и его активный метаболит АСР-5862, суммарная AUC активных компонентов снизилась на 21–51 %. В случае моделирования с умеренным индуктором CYP3A (эфавиренз) суммарная AUC активных компонентов снизилась на 25 %.

Следует рассмотреть назначение альтернативных препаратов, которые не являются мощными индукторами CYP3A (таких как фенитоин, рифампин, карбамазепин). Следует избегать совместного применения препаратов зверобоя продырявленного, которые могут непредсказуемо снижать концентрацию акалабрутиниба в плазме. Если применение мощного

индуктора CYP3A необходимо, рекомендуется увеличение дозы препарата Калквенс Т до 200 мг 2 раза в сутки.

Препараты, снижающие кислотность желудочного сока

Не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике акалабрутиниба при сопутствующем приеме акалабрутиниба, таблетки, 100 мг с ингибитором протонной помпы (рабепразол 10 мг/20 мг один/два раза в сутки в соответствии с указаниями в инструкции по применению рабепразола). Допустимо совместное применение акалабрутиниба с препаратами, снижающими кислотность желудочного сока (ингибиторы протонной помпы, антагонистами H₂-рецепторов, антацидами).

Действующие вещества, на концентрацию которых в плазме может повлиять препарат Калквенс Т

Субстраты изофермента цитохрома CYP3A

На основании данных *in vitro* и при использовании РВРК, взаимодействия с субстратами CYP при клинически значимых концентрациях не ожидается (см. раздел 5.2).

Влияние акалабрутиниба и его активного метаболита, АСР-5862, на систему транспортных белков лекарственных препаратов

При сопутствующем применении субстратов белка резистентности рака молочной железы (BCRP) (например, метотрексата) акалабрутиниб может увеличить их экспозицию посредством ингибирования данного белка в кишечнике (см. раздел 5.2).

АСР-5862 может увеличивать экспозицию субстратов MATE1 (например, метформина) при их совместном назначении за счет ингибирования MATE1 (см. раздел 5.2).

Влияние пищи на акалабрутиниб

У здоровых добровольцев прием однократной дозы 100 мг акалабрутиниба с пищей с высоким содержанием жиров и калорий (приблизительно 918 ккал, 59 г углеводов, 59 г жира и 39 г белка) не повлиял на среднее значение AUC по сравнению с приемом препарата натощак. При этом C_{max} уменьшилась на 54 %, а время до достижения максимальной концентрации (T_{max}) увеличилось на 1–2 часа.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Калквенс Т не следует применять во время беременности, женщинам с сохраненной репродуктивной функцией следует избегать наступления беременности во время терапии препаратом Калквенс Т. Имеющихся клинических данных о применении препарата Калквенс Т у беременных женщин недостаточно, чтобы говорить о риске крупных врожденных дефектов и выкидышей в связи с терапией препаратом. Исходя из результатов исследований на животных, при приеме акалабрутиниба во время беременности возможен риск для плода. Наблюдалось замедление темпа роста плода при введении акалабрутиниба беременным кроликам в дозах, обеспечивающих в 4 раза более высокую экспозицию (AUC)

по сравнению с таковой при применении препарата в рекомендованной дозе у человека. Дистоция была отмечена в исследовании на крысах, с введением препарата на протяжении беременности начиная с момента имплантации, гестации, родов и лактации в дозах, обеспечивающих в > 2,3 раза более высокую экспозицию по сравнению с таковой при применении препарата в рекомендованной дозе у человека (см. раздел 5.3).

Лактация

Нет данных о том, что акалабрутиниб выделяется с грудным молоком. Нет данных о влиянии акалабрутиниба на младенцев, получающих грудное вскармливание, или на выработку грудного молока. Акалабрутиниб и его активный метаболит присутствовали в молоке лактирующих крыс. Риск для ребенка, получающего грудное вскармливание, не исключается. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание в период приема препарата Калквенс Т и в течение 2 суток после приема последней дозы препарата.

Фертильность

Нет данных о влиянии препарата Калквенс Т на фертильность у людей. В ходе доклинических исследований акалабрутиниба не было обнаружено нежелательного влияния препарата на показатели фертильности у самцов и самок крыс (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Калквенс Т не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Однако во время терапии акалабрутинибом могут возникать утомляемость и головокружение, и при наличии этих симптомов пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Монотерапия препаратом Калквенс Т

Общий профиль безопасности акалабрутиниба основан на объединенных данных 1478 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию акалабрутинибом. Медиана продолжительности монотерапии акалабрутинибом в объединенном анализе данных составила 38,2 месяца.

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями ($\geq 20\%$) различной степени тяжести, отмеченными у пациентов при монотерапии акалабрутинибом, были инфекция, диарея, головная боль, боль в мышцах и костях, кровоподтеки, артралгия, утомляемость, тошнота, лейкопения, сыпь.

Наиболее частыми ($\geq 5\%$) нежелательными лекарственными реакциями ≥ 3 степени тяжести были инфекция, лейкопения, нейтропения, анемия, второе первичное злокачественное

новообразование, тромбоцитопения, второе первичное злокачественное новообразование, кроме немеланомного рака кожи.

Из-за развития нежелательных явлений у 5,9 % пациентов доза препарата была снижена, у 14,6 % пациентов терапия была прекращена. Медиана интенсивности дозы составила 98,2 %. Нежелательные лекарственные реакции у пациентов, получавших монотерапию акалабрутинибом, приведены в таблице 4.

Препарат Калквенс Т в комбинации с обинутузумабом

Общий профиль безопасности акалабрутиниба в комбинации с обинутузумабом соответствует известному профилю безопасности монотерапии акалабрутинибом и обинутузумабом.

Препарат Калквенс Т в комбинации с бендамустином и ритуксимабом

Общий профиль безопасности акалабрутиниба в комбинации с бендамустином и ритуксимабом основан на объединенных данных 297 пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с бендамустином и ритуксимабом. Медиана продолжительности экспозиции препарата Калквенс Т у пациентов, получавших препарат Калквенс Т в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, составила 28,6 месяцев.

У пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, наиболее частыми (≥ 20 %) нежелательными лекарственными реакциями различной степени тяжести были инфекция, лейкопения, нейтропения, тошнота, сыпь, диарея, боль в мышцах и костях, головная боль, утомляемость, рвота, запор, анемия, тромбоцитопения.

Наиболее частыми (≥ 5 %) нежелательными лекарственными реакциями ≥ 3 степени тяжести были лейкопения, нейтропения, инфекция, сыпь, тромбоцитопения, анемия, второе первичное злокачественное новообразование и второе первичное злокачественное новообразование, кроме немеланомного рака кожи.

Снижение дозы препарата из-за нежелательных явлений было отмечено у 10,1 % пациентов. Прекращение приема препарата из-за нежелательных явлений было отмечено у 42,8 % пациентов. Медиана интенсивности дозы составляла 96,3 %.

Нежелательные лекарственные реакции у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с бендамустином или ритуксимабом, приведены в таблице 6.

Препарат Калквенс Т в комбинации с венетоклаксом

Общий профиль безопасности акалабрутиниба в комбинации с венетоклаксом основан на объединенных данных 291 пациента, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом. Медиана продолжительности экспозиции препарата Калквенс Т у пациентов, получавших препарат Калквенс Т в комбинации с венетоклаксом, составляла 12,9 месяцев.

У пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом, наиболее частыми (≥ 20 %) нежелательными лекарственными реакциями различной степени тяжести были инфекция, лейкопения, нейтропения, головная боль, диарея, боль в мышцах и костях, кровоподтеки.

У пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом, наиболее частыми ($\geq 5\%$) нежелательными лекарственными реакциями ≥ 3 степени тяжести были лейкопения и нейтропения.

Снижение дозы акалабрутиниба из-за нежелательных явлений было отмечено у 5,8 % пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом. Прекращение приема препарата из-за нежелательных явлений было отмечено у 7,6 % пациентов. Медиана интенсивности дозы составила 99,5 %.

Нежелательные лекарственные реакции у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом, приведены в таблице 8.

Табличное резюме нежелательных реакций

В нижеприведенных таблицах представлены нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Калквенс Т в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии для лечения онкогематологических заболеваний.

Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Внутри каждого класса нежелательные реакции перечислены в порядке убывания частоты. Кроме того, соответствующая категория частоты для каждой нежелательной реакции основана на следующей конвенции CIOMS III (Совет международных медицинских научных организаций) и представлена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 4. Нежелательные лекарственные реакции, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями при монотерапии акалабрутинибом (n=1478)

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Термин в соответствии с MedDRA	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Инфекции и инвазии	Инфекция ²	Очень часто (74,3)	26,3
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Второе первичное злокачественное новообразование ²	Очень часто (17,6)	6,7
	Второе первичное злокачественное новообразование (кроме немеланомного рака кожи) ²	Часто (9,7)	5,5
	Немеланомный рак кожи ²	Часто (9,9)	1,4
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения ²	Очень часто (20,8)	18,2
	Нейтропения ²	Очень часто (19,4)	17,5
	Анемия ²	Очень часто (17,1)	9,5
	Тромбоцитопения ²	Очень часто (11,5)	6,2
Нарушения метаболизма и питания	Синдром лизиса опухоли ³	Нечасто (0,5)	0,4
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Очень часто (36,5)	1,2
	Головокружение	Очень часто (13,9)	0,1
Нарушения со стороны сердца	Фибрилляция/трепетание предсердий ²	Часто (7,4)	2,3
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечение/гематома ²	Очень часто (16,3)	3,2
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение	Часто (8,0)	0,3

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Термин в соответствии с MedDRA	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	Очень часто (36,7)	2,6
	Тошнота	Очень часто (21,8)	0,8
	Запор	Очень часто (15,2)	0,1
	Боль в животе ²	Очень часто (14,5)	1,2
	Рвота	Очень часто (14,0)	0,7
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кровоподтеки ²	Очень часто (30,9)	0
	Сыпь ²	Очень часто (20,3)	0,9
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Артралгия	Очень часто (24,0)	0,9
	Боль в мышцах и костях ²	Очень часто (31,9)	1,8
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	Очень часто (23,6)	2
	Астения	Часто (7,0)	0,9

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (CTCAE), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версия 4.03

² Включает множественные термины, обозначающие нежелательные лекарственные реакции.

³ Один случай синдрома лизиса опухоли был отмечен в группе акалабрутиниба в исследовании ASCEND.

Таблица 5. Отклонения гематологических лабораторных параметров, возникшие при монотерапии акалабрутинибом (n=1478)

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Термин в соответствии с MedDRA	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Лабораторные и инструментальные данные (на основании результатов исследований, представленных в виде степеней тяжести по CTCAE)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов	Очень часто (43,9)	24,0
	Снижение концентрации гемоглобина	Очень часто (47,4)	10,8
	Снижение количества тромбоцитов	Очень часто (36,9)	9,5

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (CTCAE), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версия 4.03.

Таблица 6. Нежелательные лекарственные реакции у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (BR) в исследовании ECHO (n=594)

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Термин в соответствии с MedDRA	Калквенс Т + BR (n=297)		Плацебо + BR (n=297)	
		Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Инфекции и инвазии	Инфекция ²	Очень часто (78,1)	40,4	Очень часто (71,0)	34,0
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования	Второе первичное злокачественное новообразование ²	Очень часто (17,8)	7,4	Очень часто (14,5)	7,4
	Второе первичное злокачественное новообразование, кроме немеланомного рака кожи ²	Часто (9,8)	5,4	Очень часто (10,8)	6,7
	Немеланомный рак кожи ²	Очень часто (11,1)	2,0	Часто (7,1)	2,0
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения ²	Очень часто (58,9)	53,2	Очень часто (61,3)	54,5
	Нейтропения ²	Очень часто (54,9)	50,2	Очень часто (55,9)	46,5
	Анемия ²	Очень часто (24,2)	9,4	Очень часто (20,9)	10,1
	Тромбоцитопения ²	Очень часто (22,9)	9,8	Очень часто (20,5)	8,1
Нарушения метаболизма и питания	Синдром лизиса опухоли	Часто (1,3)	1,3	Часто (2,0)	2,0
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Очень часто (30,3)	1,3	Очень часто (14,1)	0,7
	Головокружение	Очень часто (14,5)	0,7	Очень часто (15,2)	0,3

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Термин в соответствии с MedDRA	Калквенс Т + ВР (n=297)		Плацебо + ВР (n=297)	
		Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Нарушения со стороны сердца	Фибрилляция/трепетание предсердий ²	Часто (6,7)	4,0	Часто (4,4)	1,7
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечение/гематома ²	Очень часто (15,5)	1,0	Часто (7,7)	2,4
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Носовое кровотечение	Часто (2,7)	0	Часто (1,3)	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Очень часто (42,8)	1,3	Очень часто (37,7)	1,3
	Диарея	Очень часто (37,4)	3,0	Очень часто (27,9)	2,4
	Рвота	Очень часто (25,6)	0,7	Очень часто (13,8)	1,0
	Запор	Очень часто (24,6)	1,0	Очень часто (25,3)	0,3
	Боль в животе ²	Очень часто (12,1)	2,0	Очень часто (12,5)	1,0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кровоподтеки ²	Очень часто (14,1)	0,3	Часто (7,7)	0
	Сыпь ²	Очень часто (39,1)	9,8	Очень часто (25,9)	2,4
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Артралгия	Очень часто (17,5)	0,7	Очень часто (16,5)	1,0
	Боль в мышцах и костях ²	Очень часто (34,3)	3,7	Очень часто (24,6)	1,3
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	Очень часто (29,3)	2,7	Очень часто (24,2)	3,7
	Астения	Очень часто (10,4)	1,0	Часто (9,8)	0,7

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Термин в соответствии с MedDRA	Калквенс Т + BR (n=297)		Плацебо + BR (n=297)	
		Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности аланинаминотрансферазы	Часто (9,1)	4,4	Часто (5,4)	0,3
	Повышение активности аспартатаминотрансферазы	Часто (8,1)	3,0	Часто (5,1)	0,3

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (CTCAE), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версия 4.03.

² Включает множественные термины, обозначающие нежелательные лекарственные реакции.

Таблица 7. Отклонения гематологических лабораторных параметров, возникшие у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (BR) в исследовании ECHO

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Термин в соответствии с MedDRA	Калквенс Т + BR (n=297)		Плацебо + BR (n=297)	
		Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Лабораторные и инструментальные данные (на основании результатов исследований, представленных в виде степеней тяжести по CTCAE)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов	Очень часто (76,8)	56,6	Очень часто (77,1)	50,2
	Снижение концентрации гемоглобина	Очень часто (79,5)	10,8	Очень часто (65,0)	11,4
	Снижение количества тромбоцитов	Очень часто (69,4)	17,8	Очень часто (59,9)	16,2

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (CTCAE), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версия 4.03.

Таблица 8. Нежелательные лекарственные реакции у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом в исследовании AMPLIFY (n=550)

Системно-органный класс и термины в соответствии с MedDRA	Калквенс Т + венетоклакс (n=291)		По выбору исследователя: флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб (n=259)	
	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Инфекции и инвазии				
Инфекция ²	Очень часто (50,9)	12,4	Очень часто (31,7)	10,0
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования				
Второе первичное злокачественное новообразование ²	Часто (5,2)	1,7	Нечасто (0,8)	0
Второе первичное злокачественное новообразование, кроме немеланомного рака кожи ²	Часто (2,7)	1,7	Нечасто (0,4)	0
Немеланомный рак кожи ²	Часто (3,1)	0	Нечасто (0,4)	0
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Лейкопения ²	Очень часто (37,5)	32,6	Очень часто (54,1)	46,3
Нейтропения ²	Очень часто (37,1)	32,3	Очень часто (51,0)	43,2
Анемия ²	Часто (6,9)	3,8	Часто (9,7)	6,6
Тромбоцитопения ²	Часто (5,8)	2,1	Очень часто (15,1)	10,8
Нарушения метаболизма и питания				
Синдром лизиса опухоли	Нечасто (0,3)	0,3	Часто (3,1)	3,1
Нарушения со стороны нервной системы				
Головная боль	Очень часто (35,1)	1,4	Часто (7,7)	0,4
Головокружение	Часто (5,5)	0	Часто (3,1)	0

Системно-органный класс и термины в соответствии с MedDRA	Калквенс Т + венетоклакс (n=291)		флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб (n=259)	
	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Нарушения со стороны сердца				
Фибрилляция /трепетание предсердий ²	Нечасто (0,7)	0,3	Нечасто (0,8)	0,8
Нарушения со стороны сосудов				
Кровотечение/ гематома ²	Часто (8,9)	0,7	Часто (1,5)	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Носовое кровотечение	Часто (1,7)	0	Нечасто (0,8)	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Диарея	Очень часто (32,6)	1,7	Очень часто (10,8)	0,4
Тошнота	Очень часто (14,8)	0	Очень часто (35,9)	0
Запор	Часто (6,5)	0,3	Очень часто (12,0)	0,4
Боль в животе ²	Часто (7,9)	1,0	Часто (4,2)	0,8
Рвота	Часто (5,5)	0	Очень часто (12,0)	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Кровоподтеки ²	Очень часто (20,6)	0	Часто (1,5)	0
Сыпь ²	Очень часто (12,0)	0,3	Очень часто (12,7)	0,8
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани				
Артралгия	Очень часто (12,7)	1,0	Часто (3,5)	0
Боль в мышцах и костях ²	Очень часто (24,1)	0,7	Очень часто (13,1)	0,8
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Утомляемость	Очень часто (14,8)	0,3	Очень часто (13,5)	0,8

По выбору исследователя:

Системно-органный класс и термины в соответствии с MedDRA	Калквенс Т + венетоклакс (n=291)		флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб (n=259)	
	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Астения	Часто (4,1)	0	Часто (3,9)	0,8

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (CTCAE), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версия 4.03.

² Включает множественные термины, обозначающие нежелательные лекарственные реакции.

Таблица 9. Отклонения гематологических лабораторных параметров, возникшие у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации с венетоклаксом в исследовании AMPLIFY (n=550)

Системно-органный класс и термины в соответствии с MedDRA	Калквенс Т + венетоклакс (n=291)		По выбору исследователя: флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб или бендамустин + ритуксимаб (n=259)	
	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести $\geq 3^1$ (%)
Лабораторные и инструментальные данные (на основании результатов исследований, представленных в виде степеней тяжести по CTCAE)				
Снижение абсолютного числа нейтрофилов	Очень часто (78,0)	38,1	Очень часто (79,2)	50,2
Снижение концентрации гемоглобина	Очень часто (34,7)	6,5	Очень часто (54,8)	8,1
Снижение количества тромбоцитов	Очень часто (42,6)	5,2	Очень часто (58,3)	14,3

¹ Степень тяжести нежелательных реакций указана согласно Унифицированным терминологическим критериям оценки нежелательных явлений (CTCAE), рекомендованным Национальным институтом по изучению рака (NCI), версия 4.03

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Из 1478 пациентов, получавших в клинических исследованиях препарат Калквенс Т в качестве монотерапии, 42 % были в возрасте от 65 лет и до 75 лет, 20,6 % — в возрасте 75 лет и старше. У пациентов в возрасте 65 лет и старше не было отмечено клинически значимых отличий эффективности и безопасности по сравнению с пациентами более молодого возраста.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 17 242 00 29

Факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы передозировки препарата Калквенс Т не установлены, специфическое лечение отсутствует. В случае передозировки препарата пациенты должны находиться под

пристальным медицинским наблюдением для выявления возможных признаков и симптомов нежелательных реакций и, при необходимости, получать симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК)

Код АТХ: L01EL02

Механизм действия

Акалабрутиниб — это селективный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы Брутона (ТКБ). ТКБ является сигнальной молекулой пути антиген-распознающего В-клеточного рецептора и рецептора цитокинов. В В-лимфоцитах передача сигналов посредством ТКБ способствует выживанию и пролиферации В-лимфоцитов и необходима для клеточной адгезии, миграции и хемотаксиса.

Акалабрутиниб и его активный метаболит, АСР-5862, формируют ковалентную связь с цистеиновым остатком в активном центре ТКБ, что ведет к необратимой инактивации ТКБ ($IK_{50} \leq 5$ нМ) с минимальными побочными взаимодействиями. Единственными дополнительными взаимодействиями при клинически значимых концентрациях акалабрутиниба и АСР-5862, выявленными в результате скрининга 380 немутантных киназ млекопитающих, были взаимодействия с киназами ВМХ и ERBB4, при этом сила взаимодействия с этими киназами была в 3—4 раза меньше, чем с ТКБ.

В доклинических исследованиях акалабрутиниб ингибировал опосредованную ТКБ активацию нисходящих сигнальных белков CD86 и CD69, пролиферацию и выживание злокачественных В-лимфоцитов и проявлял минимальную активность в отношении других иммунных клеток (Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK-клеток)).

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями, при терапии в дозе 100 мг дважды в сутки, медиана устойчивого связывания ТКБ ≥ 95 % в периферической крови сохранялась более 12 часов, что приводило к инактивации ТКБ на протяжении рекомендуемого интервала между приемом доз препарата.

Кардиоэлектрофизиология

В исследовании, проведенном для оценки влияния препарата на интервал QT, применение препарата Калквенс Т в дозе, в 4 раза превышающей максимальную рекомендованную дозу, не приводило к клинически значимому удлинению интервала QT/QTc (т.е. длительность интервала не превышала 10 мс).

Клиническая эффективность и безопасность

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ)

Пациенты с МКЛ, получившие не менее одной линии терапии - ACE-LY-004

Безопасность и эффективность препарата Калквенс Т у пациентов с МКЛ оценивались в открытом многоцентровом несравнительном исследовании фазы 2 (ACE-LY-004) с участием 124 пациентов, ранее получавших терапию. Все пациенты получали препарат Калквенс Т в дозе 100 мг перорально дважды в сутки до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. В исследование не включали пациентов, ранее получавших лечение ингибиторами ТКБ. Первичной конечной точкой была частота общего ответа (ЧОО) согласно классификации Лугано для неходжкинских лимфом (НХЛ) по оценке исследователя. В качестве дополнительного критерия оценки эффективности использовали длительность ответа (ДО). Результаты оценки эффективности представлены в таблице 10.

Средний возраст составил 68 лет (диапазон от 42 до 90 лет), 79,8 % пациентов были мужского пола, 74,2 % представителями европеоидной расы. На исходном уровне 92,8 % пациентов имели функциональный статус 0 или 1 согласно шкале оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG). Медиана времени с момента диагностирования составила 46,3 месяца, а медиана числа предшествующих курсов лечения составила 2 (диапазон от 1 до 5), в том числе 17,7 % пациентов перенесли ранее трансплантацию стволовых клеток. Наиболее распространенными предшествующими схемами лечения были CHOP (51,6 %) и ARA-C (33,9 %). На исходном уровне 37,1 % пациентов имели хотя бы одну опухоль с наибольшим диаметром ≥ 5 см, у 72,6 % наблюдались участки поражения вне лимфатических узлов, в том числе у 50,8 % — вовлечение костного мозга в опухолевый процесс. По упрощенной шкале оценки мантийноклеточной лимфомы (МИП) (включающий возраст, статус ECOG, исходный уровень лактатдегидрогеназы и количество лейкоцитов) показатель был средним у 43,5 % и высоким у 16,9 % пациентов.

Таблица 10. Частота общего ответа и длительность ответа в исследовании (ACE-LY-004) у пациентов с МКЛ

	Согласно оценке исследователя n=124	Согласно оценке независимого наблюдательного комитета (ННК) n=124
	n (%) (95 % ДИ ¹)	n (%) (95 % ДИ ¹)
Частота общего ответа (ЧОО)		
Частота общего ответа	100 (80,6 %) (72,6, 87,2)	99 (79,8 %) (71,7, 86,5)
Полный ответ	49 (39,5 %) (30,9, 48,7)	49 (39,5 %) (30,9, 48,7)

	Согласно оценке исследователя n=124	Согласно оценке независимого наблюдательного комитета (ННК) n=124
	n (%) (95 % ДИ ¹)	n (%) (95 % ДИ ¹)
Частичный ответ	51 (41,1 %) (32,4, 50,3)	50 (40,3 %) (31,6, 49,5)
Стабилизация заболевания	11 (8,9 %) (4,5, 15,3)	9 (7,3 %) (3,4, 13,3)
Прогрессия заболевания	10 (8,1 %) (3,9, 14,3)	11 (8,9 %) (4,9, 15,3)
Не подлежит оценке ²	3 (2,4 %) (0,5, 6,9)	5 (4,0 %) (1,3, 9,2)
Длительность ответа (ДО)		
Медиана (месяцы)	Н/Д (13,5, Н/Д)	Н/Д (14,8, Н/Д)
Основные показатели ДО		
Оценка на 12-й месяц (%) (95 % ДИ)	72,1 (61,6, 80,2)	72,3 (61,9, 80,2)
Оценка на 18-й месяц (%) (95 % ДИ)	63,3 (49,4, 74,3)	56,0 (38,2, 70,6)

ДИ — доверительный интервал; Н/Д — не достигнуто.

¹ 95 % точный биномиальный доверительный интервал.

² Включая пациентов, не имеющих адекватной оценки заболевания после исходного уровня.

Согласно оценке исследователя, 92 % пациентов, достигших ответа, достигли его к циклу 2. При этом медиана времени до зарегистрированного ответа составила 1,9 месяца. Медиана ДО не была достигнута за 15,2 месяца последующего наблюдения с момента начала лечения. По результатам оценки методом Каплана–Мейера, у семидесяти двух процентов (72 %) пациентов сохранялся ответ на 12-й месяц. Частота общего ответа (ЧОО) была одинаковой во всех предварительно определенных подгруппах, включая возраст, функциональный статус, стадию заболевания и число предшествующих линий терапии.

Итоговый анализ ACE-LY-004, выполненный через 54 месяца

Результаты итогового анализа эффективности через 54 месяца после медианы последующего наблюдения 38,1 месяца представлены в таблице 11. При итоговом анализе мВБП составляла 22 месяца (95 % ДИ: 16,6, 33,3), а мОВ — 59,2 месяца (95 % ДИ: 36,5, НПО).

Таблица 11. Частота общего ответа и длительность ответа в исследовании (ACE-LY-004) у пациентов с МКЛ по результатам итогового анализа, выполненного через 54 месяца

	Согласно оценке исследователя N=124 n (%) (95 % ДИ)
Частота общего ответа (ЧОО)	
Частота общего ответа	101 (81,5 %) (73,5, 87,9)
Полный ответ (ПО)	59 (47,6 %) (38,5, 56,7)
Частичный ответ (ЧО)	42 (33,9 %) (25,6, 42,9)
Стабилизация заболевания	10 (8,1 %) (3,9, 14,3)
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	10 (8,1 %) (3,9, 14,3)
Не подлежит оценке ¹	3 (2,4 %) (0,5, 6,9)
Длительность ответа (ДО)	
Медиана (месяцы)	28,6 (17,5, 39,1)
Основные показатели ДО	
Оценка на 12-й месяц (%) (95 % ДИ)	72,2 (62,0, 80,0)
Оценка на 18-й месяц (%) (95 % ДИ)	59,0 (48,4, 68,2)

ДИ – доверительный интервал; Н/Д – не достигнуто

¹ Включая пациентов, не имеющих адекватной оценки заболевания после исходного уровня.

Пациенты с МКЛ, ранее не получавшие терапию – исследование ЕСНО

Безопасность и эффективность препарата Калквенс у пациентов с МКЛ, ранее не получавших терапию, была оценена в исследовании ЕСНО – рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании III фазы. В исследование ЕСНО были включены 598 пациентов в возрасте 65 лет и старше с подтвержденной ранее МКЛ и ранее не получавших терапию по поводу МКЛ. Рандомизация пациентов была стратифицирована по географическому региону (Северная Америка, Западная Европа и другие страны) и по упрощенному индексу МРPI (0–3 по сравнению с 4–5 по сравнению с 6–11). Исследование проводили во время пандемии COVID-19.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы для получения следующей терапии:

- Калквенс в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (Калквенс + BR) – Калквенс в дозе 100 мг дважды в сутки, начиная с 1-го дня 1-го цикла, непрерывно. Бендамустин, 90 мг/м², внутривенно в течение 30 мин в 1-й и 2-й дни каждого из шести 28-дневных циклов; и ритуксимаб, 375 мг/м², внутривенно в 1-й день каждого цикла из шести 28-дневных циклов. Калквенс + BR максимум в течение 6 циклов лечения (индукционная терапия).
- Плацебо в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (плацебо + BR) – плацебо два раза в сутки, начиная с 1-го дня 1-го цикла, непрерывно. Бендамустин, 90 мг/м², внутривенно в течение 30 мин в 1-й и 2-й дни каждого из шести 28-дневных циклов; и

ритуксимаб, 375 мг/м², внутривенно в 1-й день каждого цикла из шести 28-дневных циклов. BR максимум в течение 6 циклов лечения (индукционная терапия).

Калквенс или плацебо применяли непрерывно до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. После индукционной терапии пациенты, у которых наблюдался положительный ответ (ЧО или ПО), получали ритуксимаб в виде поддерживающей терапии в дозе 375 мг/м² в 1-й день каждого второго цикла, максимум 12 дополнительных доз до 30-го цикла. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо + BR, у которых было подтверждено ПЗ, могли перейти на монотерапию препаратом Калквенс в дозе 100 мг два раза в сутки до повторного прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Медианный возраст составлял 71 год (65–86 лет), 70,7 % составляли мужчины, 78,3 % — европеоидной расы, у 93,1 % был функциональный статус по шкале ECOG 0–1. Упрощенный индекс MIPi был низким (0–3) у 33,1 %, средним (4–5) у 42,8 % и высоким (6–11) у 24,1 % пациентов. Всего у 37,7 % пациентов размер опухоли превышал 5 см, а у 86 % было заболевание IV стадии согласно шкале Анн-Арбор. Агрессивные варианты МКЛ, такие как бластоидная и плеоморфная формы, наблюдались у 7,7 % и 5,5 % пациентов соответственно. В общей сложности у 47,8 % пациентов индекс Ki-67 составлял ≥ 30 %. Исходные характеристики были схожими в обеих группах лечения.

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), согласно оценке независимого наблюдательного комитета (ННК) в соответствии с классификацией Лугано для неходжкинских лимфом (НХЛ) у пациентов с МКЛ, ранее не получавших терапию. Дополнительными конечными точками эффективности были ВБП согласно оценке исследователя, ЧОО согласно оценке исследователя и ННК, ДО и ОВ согласно оценке исследователя и ННК.

При медиане последующего наблюдения 46,1 месяца в группе Калквенс + BR и 44,4 месяца в группе плацебо + BR, в отношении ВБП согласно оценке ННК, было продемонстрировано статистически значимое снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 27 % у пациентов, получавших Калквенс + BR, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + BR.

На момент проведения анализа ВБП медиана ОВ не была достигнута ни в одной группе с общим числом случаев смерти 203: 97 (32,4 %) в группе Калквенс + BR, 106 (35,5 %) в группе плацебо + BR. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 12. Кривые Каплана-Мейера для ВБП представлены на рисунке 1.

Таблица 12. Результаты оценки эффективности у пациентов с МКЛ в исследовании ЕСНО, ранее не получавших терапии

	Калквенс + BR N=299	Плацебо + BR N=299
ВБП согласно оценке ННК		
Медиана (95 % ДИ)	66,4 (55,1; НПО)	49,6 (36,0; 64,1)

	Калквенс + BR N=299	Плацебо + BR N=299
ОР (95 % ДИ) (стратифицированная) ¹	0,73 (0,57; 0,94)	
р-значение ²	0,0160	
ЧОО согласно оценке ННК		
ПО + ЧО, n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95 % ДИ	87,3; 93,8	83,9; 91,3
ПО, n (%)	199 (66,6)	160 (53.5)
ЧО, n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
Разница ЧОО (в сравнении с группой PBR)	3,0 %	—
р-значение	0,2196	—
ДО согласно оценке ННК		
Медиана (95 % ДИ), месяцы	63,5 (52,5; НПО)	53,8 (37,6; 66,1)

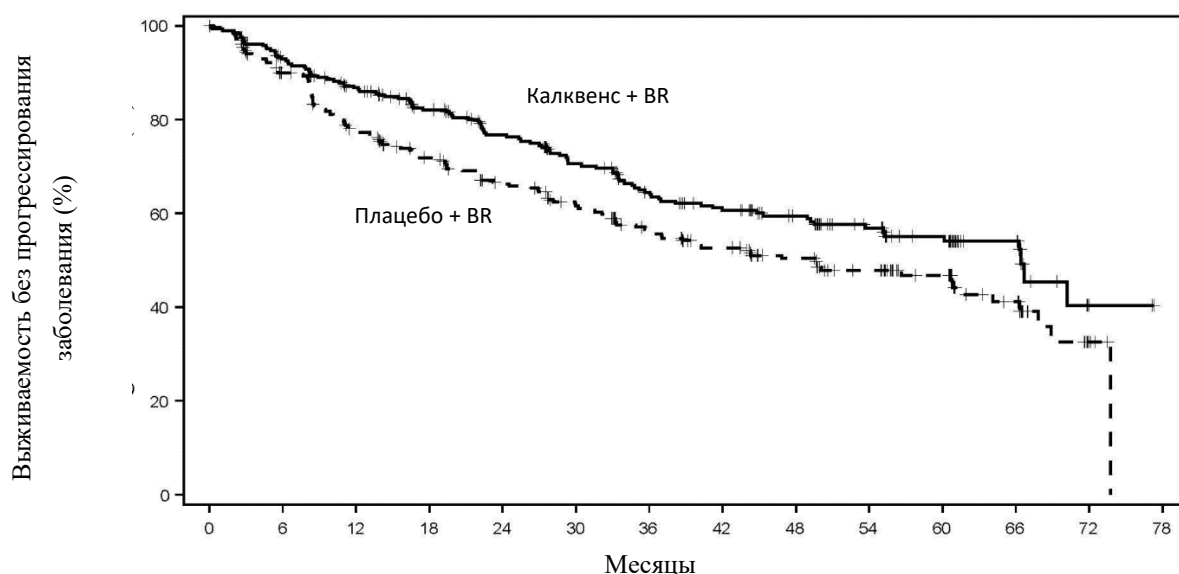
ОР = отношение рисков; ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ; НПО = не поддается оценке

¹ Стратифицированы по факторам стратификации при рандомизации: географические регионы (Северная Америка, Западная Европа, другие) и упрощенный индекс MIPi (низкий риск (0–3), средний риск (4–5), высокий риск (6–11)), полученный посредством интерактивной системы рандомизации пациентов и «слепого» управления исследуемыми препаратами в исследовательских центрах (IXRS).

Рассчитано на основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса, используемой при расчете отношения рисков (95 % ДИ).

² Оценено на основе стратифицированного логарифмического критерия для р-значения.

Рисунок 1. График Каплана-Мейера для ВБП согласно оценке ННК у пациентов с МКЛ в исследовании ЕСНО, ранее не получавших терапии



Число пациентов в группе риска														
Калквенс + BR	299	258	232	205	182	156	136	112	98	73	53	34	2	0
Плацебо + BR	299	243	204	181	159	142	118	102	84	63	44	25	4	0

ХЛЛ

Пациенты, ранее не получавшие терапию по поводу ХЛЛ – ELEVATE-TN

Безопасность и эффективность препарата Калквенс Т в случаях, когда пациент ранее не получал терапию от ХЛЛ, были оценены в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании фазы 3 (ELEVATE-TN) с участием 535 пациентов. Пациенты получали препарат Калквенс в комбинации с обинутузумабом, монотерапию препаратом Калквенс или обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом. В исследование ELEVATE-TN были включены пациенты в возрасте 65 лет и старше или в возрасте от 18 до 65 лет при наличии сопутствующих заболеваний. В рамках исследования пациентам также разрешалось получать антитромботические препараты, отличные от варфарина, или эквивалентные антагонисты витамина К.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на 3 группы и получали:

- Калквенс в комбинации с обинутузумабом (Калквенс+О): Калквенс в дозе 100 мг назначали два раза в сутки начиная с 1-го дня 1-го цикла до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Обинутузумаб назначали с 1-го дня 2-го цикла в течение максимум 6 циклов лечения. Обинутузумаб вводили в дозе 1000 мг в 1-й и 2-й дни (100 мг в 1-й день и 900 мг во 2-й день), 8-й и 15-й дни 2-го цикла, затем по 1000 мг в 1-й день циклов 3–7. Продолжительность каждого цикла составляла 28 дней.
- Монотерапия препаратом Калквенс: препарат Калквенс назначали в дозе 100 мг два раза в сутки до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.
- Обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом (ОС1b): обинутузумаб вводили в комбинации с хлорамбуцилом в течение максимум 6 циклов лечения. Обинутузумаб вводили в дозе 1000 мг в 1-й и 2-й дни (100 мг в 1-й день и 900 мг во 2-й день), 8-й и 15-й дни 1-го цикла, затем по 1000 мг в 1-й день циклов 2–6. Хлорамбуцил вводили в дозе 0,5 мг/кг в 1-й и 15-й дни циклов 1–6. Продолжительность каждого цикла составляла 28 дней.

Пациенты были стратифицированы по статусу в отношении мутации с делецией 17p (наличие / отсутствие), функциональному статусу согласно шкале ECOG (0 или 1 против 2) и географическому региону (Северная Америка и Западная Европа / другие регионы). После подтверждения прогрессирования заболевания 45 пациентов, рандомизированных в группу ОС1b, перешли на монотерапию препаратом Калквенс. В таблице 13 приведены исходные демографические данные и характеристики заболеваний исследуемой популяции.

Таблица 13. Исходные характеристики пациентов в исследовании ELEVATE-TN, ранее не получавших терапию по поводу ХЛЛ

Характеристика	Калквенс в комбинации с обинутузумабом n=179	Монотерапия препаратом Калквенс n=179	Обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом n=177
Возраст (лет); медиана (диапазон)	70 (41–88)	70 (44–87)	71 (46–91)
Мужчины, %	62	62	59,9
Европеоидная раса, %	91,6	95	93,2
Функциональный статус по шкале ECOG 0–1, %	94,4	92,2	94,4
Медиана времени с момента диагностирования (месяцев)	30,5	24,4	30,7
Генерализованная лимфаденопатия с узлами ≥ 5 см, %	25,7	38	31,1
Категория в зависимости от результатов цитогенетического исследования / флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) %			
делеция 17p	9,5	8,9	9
делеция 11q	17,3	17,3	18,6
Мутация гена TP53	11,7	10,6	11,9
Немутированный вариант IGHV-генов	57,5	66,5	65,5
Комплексный кариотип (≥ 3 отклонений)	16,2	17,3	18,1
Стадия по классификации Rai, %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), оцененная независимым наблюдательным комитетом (ННК) в соответствии с критериями Международного семинара по хроническому лимфоцитарному лейкозу (IWCLL) 2008 г. с учетом уточнений касательно связанного с лечением лимфоцитоза (Cheson 2012). При медиане

периода последующего наблюдения равной 28,3 месяца значения ВВП по данным НК свидетельствовали о статистически значимом снижении риска прогрессирования заболевания или смерти на 90 % у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапию, в группе Калквенс+О по сравнению с группой ОС1b. На момент проведения анализа медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп. При этом летальный исход был у 37 пациентов: 9 пациентов (5 %) в группе Калквенс+О, 11 пациентов (6,1 %) в группе монотерапии препаратом Калквенс и 17 пациентов (9,6 %) в группе ОС1b. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 14. Кривые Каплана–Мейера для ВВП представлены на рисунке 2.

Таблица 14. Результаты оценки эффективности у пациентов с ХЛЛ в исследовании ELEVATE-TN

	Калквенс в комбинации с обинутузумабом n=179	Монотерапия препаратом Калквенс n=179	Обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом n=177
Выживаемость без прогрессирования заболевания¹			
Количество событий (%)	14 (7,8 %)	26 (14,5 %)	93 (52,5 %)
ПЗ, n (%)	9 (5 %)	20 (11,2 %)	82 (46,3 %)
Летальный исход (%)	5 (2,8 %)	6 (3,4 %)	11 (6,2 %)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	Н/Д	Н/Д (34,2, Н/Д)	22,6 (20,2, 27,6)
ОР ² (95 % ДИ)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
p-значение	< 0,0001	< 0,0001	-
Оценка на 24-й месяц, % (95 % ДИ)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Частота общего ответа¹ (ПО + ПОн + yЧО + ЧО)			
ЧОО, n (%) (95 % ДИ)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
p-значение	< 0,0001	0,0763	-
ПО, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
ПОн, n (%)	1 (0,6)	0	0
yЧО, n (%)	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)	3 (1,7 %)
ЧО, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)
ЧОл, n (%)	0	2 (1,1)	0
СЗ, n (%)	4 (2,2)	8 (4,5)	15 (8,5)

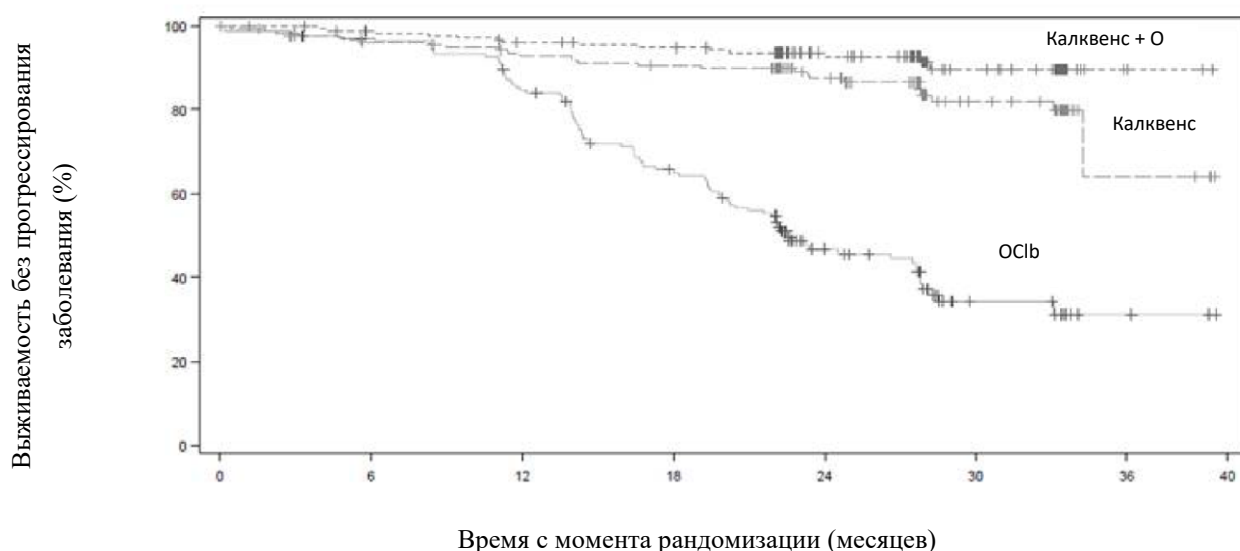
	Калквенс в комбинации с обинутузумабом n=179	Монотерапия препаратом Калквенс n=179	Обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом n=177
ПЗ, n (%)	0	3 (1,7)	0
Не подлежит оценке, n (%)	0	1 (0,6)	8 (4,5)
Неизвестно, n (%)	6 (3,4)	12 (6,7)	12 (6,8)

ДИ = доверительный интервал; ОР = отношение рисков; Н/Д = не достигнуто; ПО = полный ответ; ПОН = полный ответ с неполным восстановлением показателей крови; уЧО = узелковый частичный ответ; ЧО = частичный ответ; ЧОл = частичный ответ с лимфоцитозом; СЗ = стабилизация заболевания; ПЗ = прогрессия заболевания

¹ Согласно оценке ННК

² На основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса

Рисунок 2. График Каплана–Мейера для ВБП согласно оценке ННК у пациентов с ХЛЛ (популяция ITT) в исследовании ELEVATE-TN



Число пациентов в группе риска														
Месяц	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Калквенс	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
Калквенс+О	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
OC1b	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

ВБП при терапии препаратом Калквенс в комбинации с обинутузумабом или без него была одинаковой во всех подгруппах, включая группы высокого риска. В популяции с высоким риском развития ХЛЛ (делеция 17p, делеция 11q, мутация TP53 и немутированный вариантIGHV-генов) отношение рисков ВБП при применении препарата Калквенс в комбинации с обинутузумабом или без него по сравнению с терапией обинутузумабом в комбинации с

хлорамбуцилом составила 0,08 [95 % ДИ (0,04, 0,15)] и 0,13 [95 % ДИ (0,08, 0,21)], соответственно.

Что касается долгосрочных данных, то медиана продолжительности последующего наблюдения составила 58,2 месяца для группы, получавшей Калквенс+О; 58,1 месяцев для группы, получавшей Калквенс, и 58,2 месяцев для группы ОСlb. Согласно оценкам исследователя, медиана ВВП для групп, получавших терапию Калквенс+О и монотерапию препаратом Калквенс, не была достигнута, при этом показатель составил 27,8 месяцев в группе ОСlb. На момент последнего прекращения сбора данных 72 пациента (40,7 %), первоначально рандомизированных в группу ОСlb (обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом), перешли на монотерапию препаратом Калквенс. Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп, при этом всего зафиксировано 76 случаев летального исхода: 18 пациентов (10,1 %) в группе Калквенс+О, 30 пациентов (16,8 %) в группе монотерапии препаратом Калквенс и 28 пациентов (15,8 %) в группе ОСlb. Время до следующей терапии было увеличено в группе Калквенс+О (ОР = 0,14 [95 % ДИ: 0,09, 0,21]; $0 < 0,0001$) и группе монотерапии препаратом Калквенс (ОР = 0,27 [95 % ДИ: 0,19, 0,38]; $0 < 0,0001$) по сравнению с группой ОСlb.

Таблица 15. Результаты оценки эффективности у пациентов с ХЛЛ в исследовании ELEVATE-TN согласно оценке исследователя

	Калквенс в комбинации с обинутузумабом n=179	Монотерапия препаратом Калквенс n=179	Обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом n=177
Выживаемость без прогрессирования заболевания			
Количество событий (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
ПЗ, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Летальный исход (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Медиана (95 % ДИ), месяцы ¹	НПО	НПО (66,5; НПО)	27,8 (22,6, 33,2)
ОР ² (95 % ДИ)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	-
Оценка на 24-й месяц, % (95 % ДИ) ¹	93,0 (88,0, 96,0)	90,5 (84,9, 94,0)	55,0 (47,0, 62,3)
Оценка на 36-й месяц, % (95 % ДИ) ¹	91,8 (86,6, 95,1)	84,3 (77,8, 89,1)	37,4 (29,8, 44,9)
Оценка на 48-й месяц, % (95 % ДИ) ¹	88,1 (82,2, 92,2)	79,4 (72,4, 84,8)	26,5 (19,8, 33,7)
Оценка на 60-й месяц, % (95 % ДИ) ¹	83,9 (76,8, 89,0)	72,4 (64,6, 78,8)	20,9 (14,3, 28,3)

	Калквенс в комбинации с обинутизумабом n=179	Монолечение препаратом Калквенс n=179	Обинутизумаб в комбинации с хлорамбуцилом n=177
Общая выживаемость			
Летальный исход (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Отношение рисков (95 % ДИ) ²	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	-
Частота наилучшего общего ответа¹ (ПО + ПОн + уЧО + ЧО)			
ЧОО, n (%)	172 (96,1)	161 (89,9)	147 (83,1)
95% ДИ ³	92,1, 98,1	84,7, 93,5	76,8, 87,9
p-значение ⁴	≤ 0,0001	0,0499	-
ПО, n (%)	52 (29,1)	24 (13,4)	23 (13,0)
ПОн, n (%)	6 (3,4)	2 (1,1)	1 (0,6)
уЧО, n (%)	16 (8,9)	26 (14,5)	15 (8,5)
ЧО, n (%)	98 (54,7)	109 (60,9)	108 (61,0)

ДИ = доверительный интервал; ОР = отношение рисков; Н/Д = не достигнуто; ПО = полный ответ; ПОн = полный ответ с неполным восстановлением показателей крови; уЧО = узелковый частичный ответ; ЧО = частичный ответ;

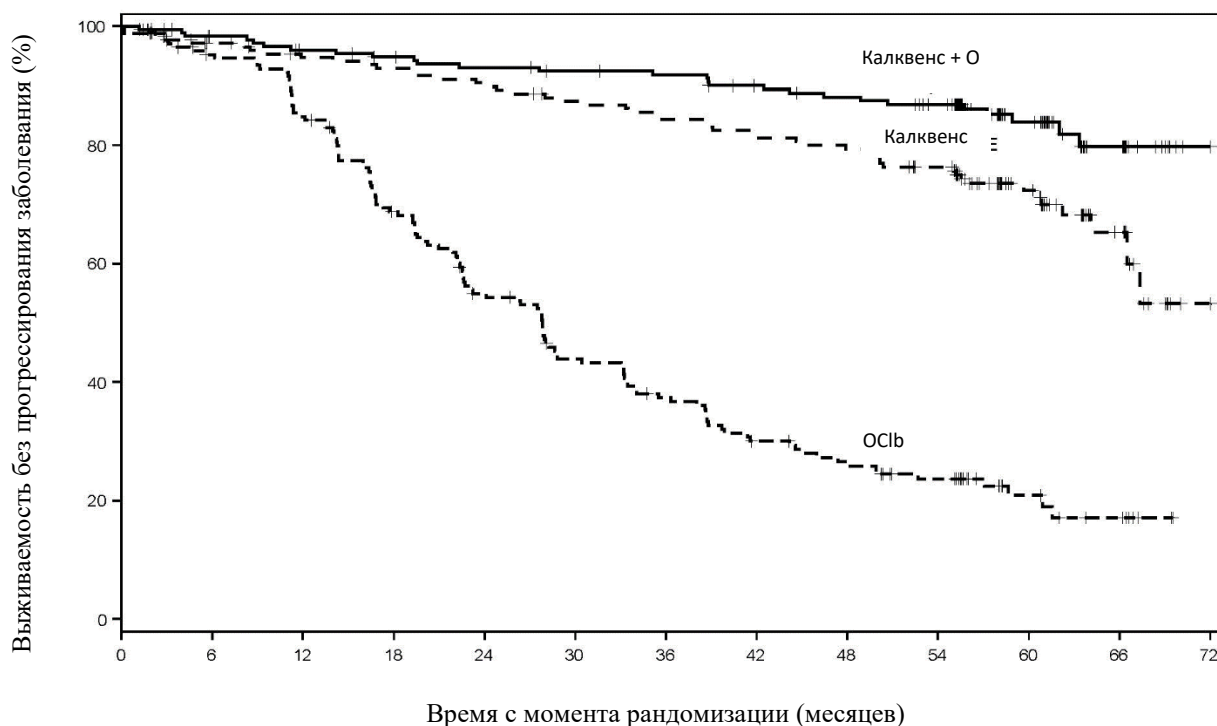
¹ 95 % доверительный интервал на основе оценки по методу Каплана–Мейера;

² Оценка на основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса для отношения рисков (95 % ДИ) согласно статусу делеции 17p (да/нет);

³ 95 % доверительный интервал на основе нормальной аппроксимации (с использованием метода оценки по Уилсону);

⁴ На основе метода Кохрана–Мантеля–Хензеля с поправкой на статус делеции 17p (да/нет).

Рисунок 3. График Каплана–Мейера для ВВП, согласно оценке исследователя, у пациентов с ХЛЛ (популяция ITT) в исследовании ELEVATE-TN



Число пациентов в группе риска																									
Месяцы	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
Калквенс	179	167	163	158	156	155	153	150	149	146	142	141	137	135	133	130	129	124	120	93	63	39	22	6	1
Калквенс+О	179	175	170	168	164	163	160	157	156	156	153	152	151	146	144	141	140	138	133	99	65	39	27	7	1
OCb	177	163	156	153	139	125	110	100	86	82	67	66	56	49	44	40	38	31	30	20	13	8	7	2	0

Пациенты с ХЛЛ, ранее не получавшие терапию – Фиксированная продолжительность терапии – исследование AMPLIFY

Безопасность и эффективность применения препарата Калквенс Т в комбинации с венетоклаксом в случаях, когда пациент ранее не получал терапию по поводу ХЛЛ, оценивались в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании III фазы (AMPLIFY), в котором приняли участие 581 пациент. Пациенты получали Калквенс в комбинации с венетоклаксом или иммунохимиотерапию по выбору исследователя: либо FCR (флударабин в комбинации с циклофосфамидом и ритуксимабом), либо BR (бендамустин и ритуксимаб). В исследование AMPLIFY были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с ХЛЛ, ранее не получавшие терапии, без делеции (17p) или мутации TP53. В рамках исследования пациентам также разрешалось получать антитромботические препараты, отличные от варфарина, или эквивалентные антагонисты витамина К. Исследование проводили во время пандемии COVID-19.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы и получали:

- Калквенс в комбинации с венетоклаксом (AV): Калквенс в дозе 100 мг два раза в сутки, начиная с 1-го дня 1-го цикла, общей продолжительностью в течение 14 циклов или до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. В 1-й день 3-го цикла пациенты начинали 5-недельный курс с титрацией дозы венетоклакса, начиная с 20 мг, с еженедельным увеличением дозы до 50 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг один раз в сутки (заключительная доза). Общая продолжительность применения венетоклакса — 12 циклов. Продолжительность каждого цикла составляла 28 дней.
- Иммунохимиотерапия по выбору исследователя (FCR/BR):
 - Флударабин в комбинации с циклофосфамидом и ритуксимабом (FCR): флударабин (25 мг/м²) и циклофосфамид (250 мг/м²) в течение 1–3 дней, максимум до 6 циклов. Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в 1-й день 1-го цикла и 500 мг/м² в 1-й день с 2-го по 6-й циклы. Продолжительность каждого цикла составляла 28 дней.
 - Бендамустин и ритуксимаб (BR): бендамустин в дозе 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни, максимум до 6 циклов. Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в 1-й день 1-го цикла и 500 мг/м² в 1-й день с 2-го по 6-й циклы. Продолжительность каждого цикла составляла 28 дней.

Пациенты были стратифицированы по возрасту (> 65 лет или ≤ 65 лет), статусу мутации IGHV (с мутацией или без мутации), стадии по классификации Rai (высокий риск (≥ 3) или невысокий риск) и географическому региону (Северная Америка и Западная Европа или другие). В таблице 16 приведены исходные демографические данные и характеристики заболеваний исследуемой популяции.

Таблица 16. Исходные характеристики пациентов с ХЛЛ в исследовании AMPLIFY, ранее не получавших терапию по поводу ХЛЛ

Характеристика	AV N=291	FCR/BR N=290
Возраст (лет); медиана (диапазон)	61 (31–84)	61 (26–86)
Мужчины; %	61,2	63,1
Европеоидная раса; %	91,1	86,9
Функциональный статус по шкале ECOG 0–1, %	90,0	90,3
Медиана времени с момента постановки диагноза до рандомизации (месяцы)	28,5	29,6
Генерализованная лимфаденопатия с узлами ≥ 5 см; %	38,8	42,8
Категория в зависимости от результатов цитогенетического исследования/флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) %		
делеция 11q	17,5	15,9

Характеристика	AV N=291	FCR/BR N=290
Комплексный кариотип (≥ 3 отклонений)	15,5	14,5
Немутированный вариант IGHV-генов; %	57,4	59,3
Стадия по классификации Rai, %		
0	1,0	1,4
I	16,2	21,4
II	35,7	33,4
III	23,7	20,3
IV	23,4	23,4

Первичной конечной точкой была ВБП согласно оценке ННК для AV в сравнении с иммунохимиотерапией по выбору исследователя (FCR/BR) в соответствии с критериями Международного семинара по хроническому лимфоцитарному лейкозу (IWCLL) 2018 г. Дополнительной конечной точкой эффективности была ОВ в группе AV по сравнению с группой иммунохимиотерапии по выбору исследователя (FCR/BR).

При медиане последующего наблюдения 41,3 месяца в отношении ВБП согласно оценке ННК было отмечено статистически значимое снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 35 % у пациентов, получавших терапию AV, по сравнению с пациентами, получавшими терапию FCR/BR.

На момент проведения первичного анализа, ОР для ОВ составляло 0,33 (95 % ДИ (0,18, 0,56)) для группы AV по сравнению с группой FCR/BR, при этом в общей сложности было зарегистрировано 60 случаев смерти: 18 (6,2 %) в группе AV и 42 (14,5 %) в группе FCR/BR.

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 17. Графики Каплана-Мейера для ВБП по данным ННК представлены на рисунке 4.

Таблица 17. Результаты оценки эффективности у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапии (AMPLIFY)

	AV N=291	FCR/BR ² N=290
Выживаемость без прогрессирования заболевания¹		
Количество явлений (%)	89 (30,6)	95 (32,8)
ПЗ, n (%)	77 (26,5)	66 (22,8)
Летальный исход (%)	12 (4,1)	29 (10,0)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	Н/Р (51,1, Н/Р)	47,6 (43,3, Н/Р)
ОР ³ (95 % ДИ)	0,65 (0,49; 0,87)	–
р-значение	0,0038	–
Оценка на 12-й месяц (%) (95 % ДИ)	94,8 (91,5; 96,8)	88,3 (83,6; 91,7)
Оценка на 24-й месяц, % (95 % ДИ)	87,6 (83,1; 90,9)	79,0 (73,2; 83,6)

Оценка на 36-й месяц, % (95 % ДИ)	76,5 (71,0; 81,1)	66,5 (59,8; 72,3)
Общая выживаемость		
Летальный исход (%)	18 (6,2)	42 (14,5)
ОР ³ (95 % ДИ)	0,33 (0,18; 0,56)	—
Оценка на 12-й месяц (%) (95 % ДИ)	97,2 (94,5; 98,6)	91,9 (87,8; 94,6)
Оценка на 24-й месяц, % (95 % ДИ)	95,5 (92,4; 97,4)	88,3 (83,7; 91,7)
Оценка на 36-й месяц, % (95 % ДИ)	94,1 (90,7; 96,3)	85,9 (81,0; 89,6)

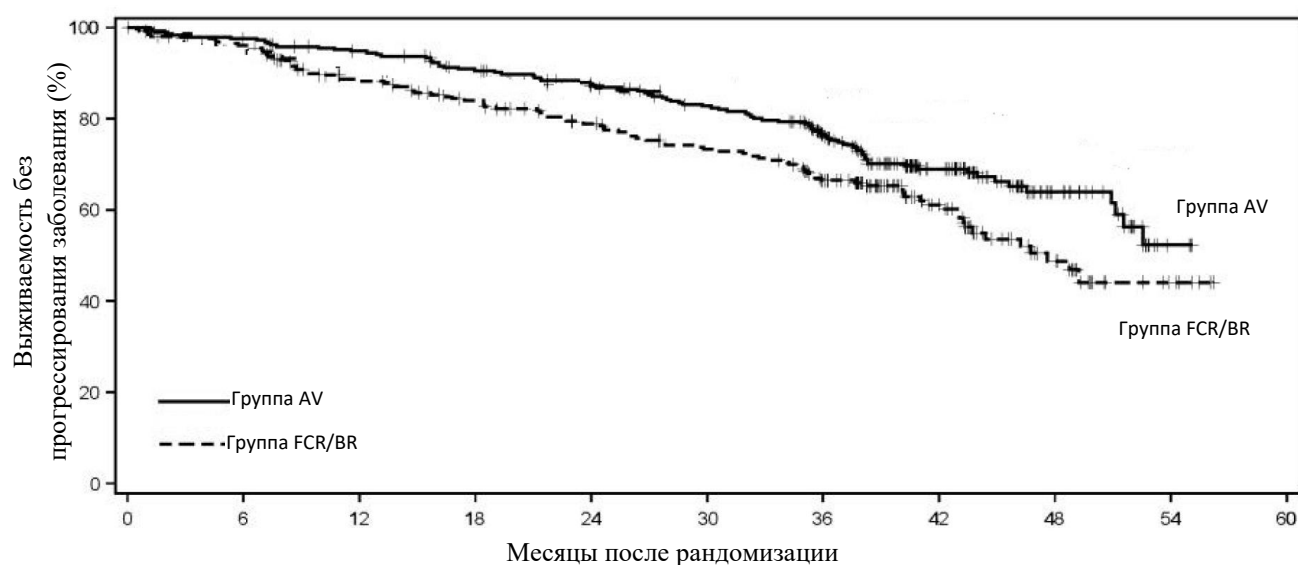
Н/Р = не поддается расчету.

¹ Согласно оценке ННК

² Приблизительно у 50 % пациентов планировалась терапия FCR, а у 50 % – BR по выбору исследователя

³ На основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса

Рисунок 4. График Каплана-Мейера для ВВП согласно оценке ННК у пациентов с ХЛЛ (популяция ITT) в исследовании AMPLIFY



Пациенты группы риска											
Группа AV	291	282	269	251	237	219	177	102	35	3	0
Группа FCR/BR	290	236	208	189	170	154	127	66	28	6	0

Эффективность препарата Калквенс в комбинации с венетоклаксом в снижении риска событий ВВП была схожей во всех клинически значимых подгруппах, включая пациентов с более высоким риском прогрессирования ХЛЛ (без мутацииIGHV). У пациентов без мутацииIGHV ОР для ВВП при применении препарата Калквенс в комбинации с венетоклаксом в сравнении с группой FCR/BR составляло 0,69 (95 % ДИ (0,48; 0,97)).

Пациенты с ХЛЛ, получившие по крайней мере одну линию терапии – ASCEND

Безопасность и эффективность препарата Калквенс при рецидивирующем или рефрактерном ХЛЛ оценивали в рандомизированном, многоцентровом, открытом исследовании фазы 3 (ASCEND) с участием 310 пациентов, получивших, по крайней мере, одну линию терапии. Пациенты получали монотерапию препаратом Калквенс или, по выбору исследователя,

терапию иделалисибом в комбинации с ритуксимабом или терапию бендамустином в комбинации с ритуксимабом. В рамках исследования пациентам разрешалось получать антитромботические препараты, отличные от варфарина, или эквивалентные антагонисты витамина К.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения следующей терапии:

- Калквенс в дозе 100 мг два раза в сутки до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности или
- По выбору исследователя:
 - Иделалисиб в дозе 150 мг два раза в сутки до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности в комбинации с ≤ 8 инфузиями ритуксимаба ($375 \text{ мг/м}^2/500 \text{ мг/м}^2$) в 1-й день каждого цикла продолжительностью 28 дней (до 6 циклов);
 - Бендамустин 70 мг/м^2 (1-й и 2-й день каждого цикла продолжительностью 28 дней) в комбинации с ритуксимабом ($375 \text{ мг/м}^2/500 \text{ мг/м}^2$) в 1-й день каждого цикла продолжительностью 28 дней (до 6 циклов).

Пациенты были стратифицированы по статусу мутации с делецией 17p (наличие / отсутствие), функциональному статусу согласно критериям шкалы оценки ECOG (0 или 1 против 2) и количеству предшествующих линий терапии (от 1 до 3/ ≥ 4). После подтверждения прогрессирования заболевания 35 пациентов, рандомизированных по выбору исследователя в группу терапии иделалисибом в комбинации с ритуксимабом или в группу терапии бендамустином в комбинации с ритуксимабом, перешли на терапию препаратом Калквенс. В таблице 18 приведены исходные демографические данные и характеристики заболеваний исследуемой популяции.

Таблица 18. Исходные характеристики пациентов с ХЛЛ в исследовании ASCEND

Характеристика	Монотерапия препаратом Калквенс n=155	Выбор исследователя: иделалисиб в комбинации с ритуксимабом или бендамустин в комбинации с ритуксимабом n=155
Возраст (лет); медиана (диапазон)	68 (32–89)	67 (34–90)
Мужчины; %	69,7	64,5
Европеоидная раса, %	93,5	91,0
Функциональный статус согласно шкале ECOG, %		

Характеристика	Монотерапия	Выбор исследователя:
	препаратом Калквенс n=155	иделалисиб в комбинации с ритуксимабом или бендамустин в комбинации с ритуксимабом n=155
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Медиана времени с момента постановки диагноза (месяцев)	85,3	79,0
Генерализованная лимфаденопатия с узлами ≥ 5 см, %	49,0	48,4
Медиана количества предшествующих линий терапии при ХЛЛ (диапазон)	1 (1–8)	2 (1–10)
Количество предшествующих линий терапии при ХЛЛ, %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Категория в зависимости от результатов цитогенетического исследования / флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) %		
делеция 17p	18,1	13,5
делеция 11q	25,2	28,4
Мутация гена TP53	25,2	21,9
Немутированный вариант IGHV-генов	76,1	80,6
Комплексный кариотип (≥ 3 отклонений)	32,3	29,7
Стадия по классификации Rai, %		
0	1,3	2,6

Характеристика	Монотерапия препаратом Калквенс n=155	Выбор исследователя: иделагисиб в комбинации с ритуксимабом или бендамустин в комбинации с ритуксимабом n=155
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Первичной конечной точкой была ВБП согласно оценке ННК IWCLL 2008 г. с учетом уточнений касательно связанного с лечением лимфоцитоза (Cheson 2012). При медиане продолжительности периода последующего наблюдения, равной 16,1 месяца, значения ВБП свидетельствовали о статистически значимом снижении риска летального исхода или прогрессирования заболевания на 69 % у пациентов в группе препарата Калквенс. На момент анализа медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп: всего было отмечено 33 случая летального исхода — 15 пациентов (9,7 %) в группе монотерапии препаратом Калквенс и 18 пациентов (11,6 %) в группе, получавшей препарат по выбору исследователя: иделагисиб в комбинации с ритуксимабом или бендамустин в комбинации с ритуксимабом. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 19. Кривая Каплана–Мейера для ВБП представлена на рисунке 5.

Таблица 19. Результаты оценки эффективности у пациентов с ХЛЛ в исследовании ASCEND

	Монотерапия препаратом Калквенс n=155	Выбор исследователя: иделагисиб в комбинации с ритуксимабом или бендамустин в комбинации с ритуксимабом n=155
Выживаемость без прогрессирования заболевания¹		
Количество событий (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
ПЗ, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Летальный исход (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	Н/Д	16,5 (14,0, 17,1)

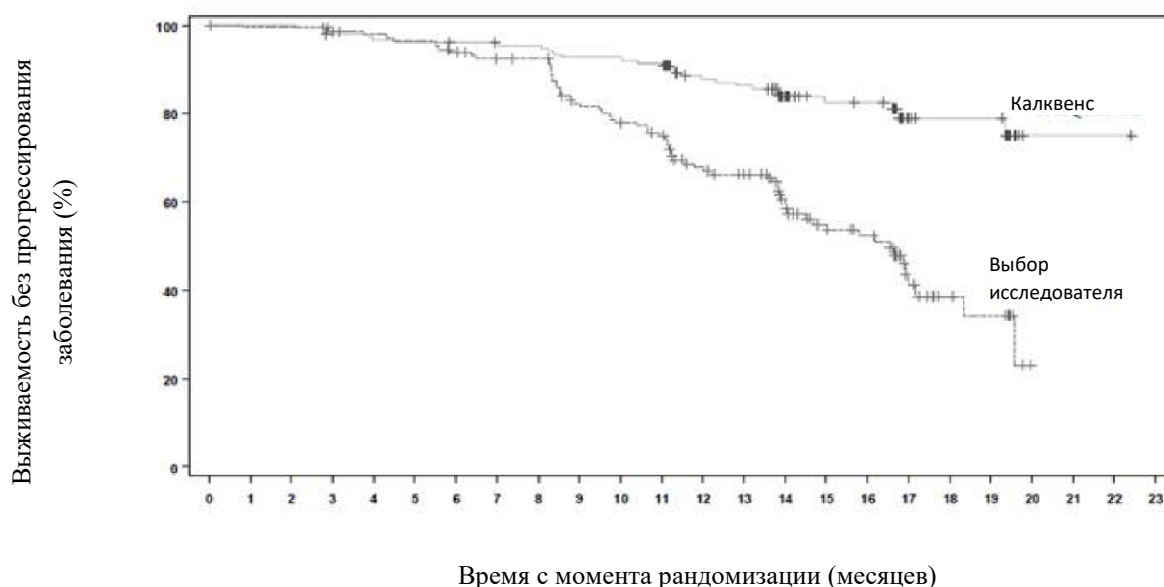
	Монотерапия препаратом Калквенс n=155	Выбор исследователя: идедалисиб в комбинации с ритуксимабом или бендамустин в комбинации с ритуксимабом n=155
ОР ² (95 % ДИ)	0,31 (0,20, 0,49)	
р-значение	< 0,0001	
Оценка на 15-й месяц, % (95 % ДИ)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Частота общего ответа¹ (ПО + ПОн + уЧО + ЧО)		
ЧОО, n (%)	126 (81,3)	117 (75,5)
(95 % ДИ)	(74,4, 86,6)	(68,1, 81,6)
р-значение	0,2248	-
ПО, n (%)	0	2 (1,3)
ЧО, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
ЧОл, n (%)	11 (7,1)	3 (1,9)
СЗ, n (%)	9 (5,8)	12 (7,7)
ПЗ, n (%)	2 (1,3)	1 (0,6)
Неизвестно, n (%)	7 (4,5)	22 (14,2)
Длительность ответа (ДО)		
Медиана (95 % ДИ), месяцы	Н/Д	13,6 (11,9, Н/Д)

ДИ = доверительный интервал; ОР = отношение рисков; Н/Д = не достигнуто; ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ; ЧОл = частичный ответ с лимфоцитозом; СЗ = стабилизация заболевания; ПЗ = прогрессия заболевания;

¹ Согласно оценке ННК;

² На основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса.

Рисунок 5. График Каплана–Мейера для ВВП согласно оценке ПНК у пациентов с ХЛЛ (популяция ITT) в исследовании ASCEND



Число пациентов в группе риска																								
Месяц	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Калквенс	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Выбор исследователя	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

При проведении итогового анализа, когда медиана продолжительности периода последующего наблюдения составила 46,5 месяцев в группе препарата Калквенс и 45,3 месяца в группе иделалисиб в комбинации с ритуксимабом / бендамустин в комбинации с ритуксимабом, у пациентов в группе препарата Калквенс наблюдали снижение риска прогрессирования заболевания или летального исхода на 72 % согласно оценкам исследователя. Медиана ВВП, согласно оценкам исследователя, не была достигнута в группе препарата Калквенс и составила 16,8 месяцев в группе иделалисиб в комбинации с ритуксимабом / бендамустин в комбинации с ритуксимабом. Медиана ВВП согласно оценкам исследователя у пациентов с делецией 17p по критериям IWCLL не была достигнута в группе препарата Калквенс и составила 13,8 месяца в группе иделалисиб в комбинации с ритуксимабом / бендамустин в комбинации с ритуксимабом.

На момент проведения итогового анализа медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп: всего было зарегистрировано 95 случаев летального исхода — 41 пациент (26,5 %) в группе монотерапии препаратом Калквенс и 54 пациента (34,8 %) в группе иделалисиб в комбинации с ритуксимабом / бендамустин в комбинации с ритуксимабом.

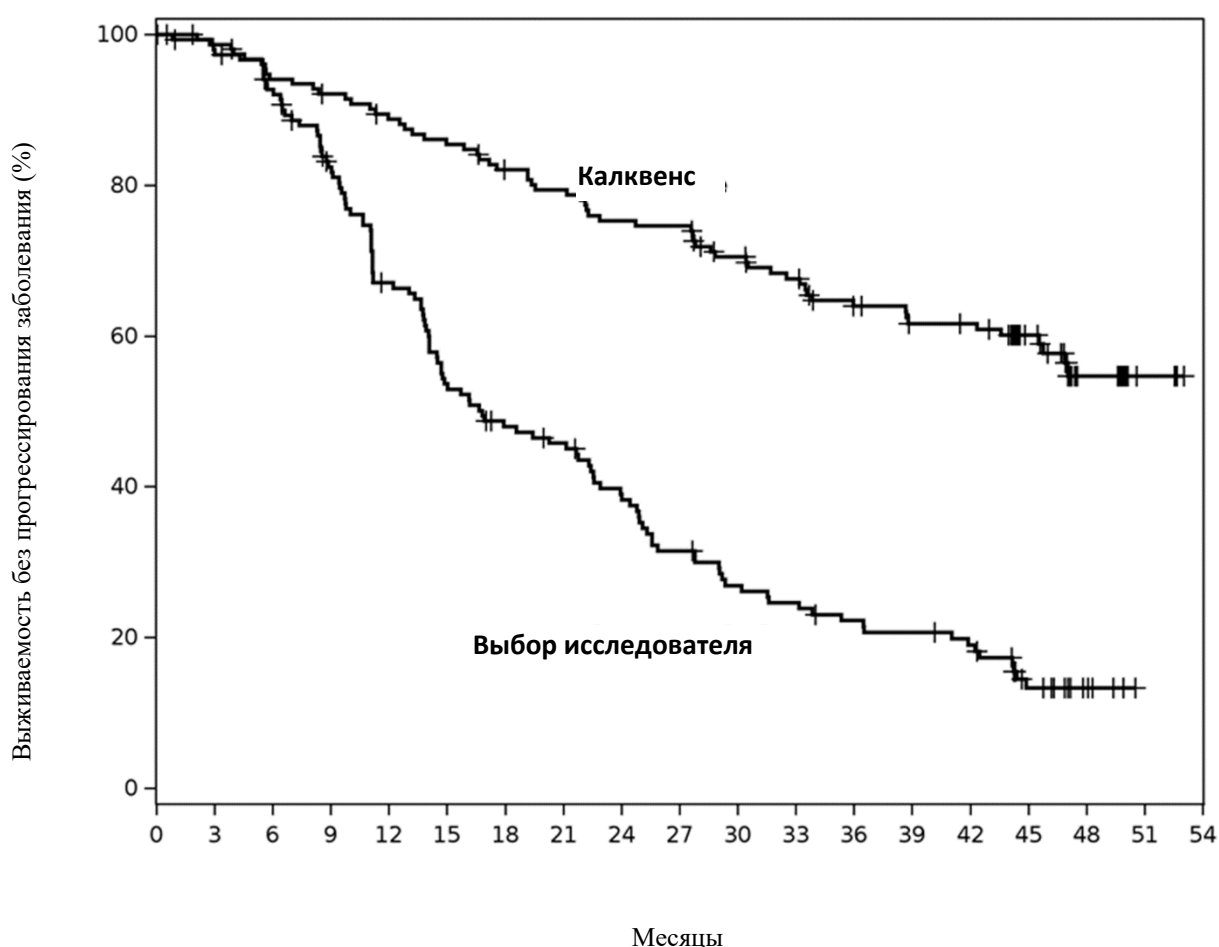
Таблица 20. Результаты оценки эффективности в рамках итогового анализа на основе оценок исследователя у пациентов с ХЛЛ (исследование ASCEND)

	Монотерапия препаратом Калквенс n=155	Выбор исследователя: иделалисиб в комбинации с ритуксимабом / бендамустин в комбинации с ритуксимабом n=155
Выживаемость без прогрессирования заболевания¹		
Количество событий (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
ПЗ, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Летальный исход (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	Н/Д	16,8 (14,1; 22,5)
ОР ³ (95 % ДИ)	0,28 (0,20; 0,38)	
Оценка на 24-й месяц, % (95 % ДИ)	75,3 (67,6; 81,5)	39,0 (31,0; 47,0)
Оценка на 36-й месяц, % (95 % ДИ)	64,0 (55,6; 71,2)	22,3 (15,7; 29,6)
Оценка на 42-й месяц, % (95 % ДИ)	61,7 (53,2; 69,1)	19,0 (12,9; 26,1)
Общая выживаемость²		
Летальный исход (%)	41 (26,5)	54 (34,8 %)
Отношение рисков (95 % ДИ) ³	0,69 (0,46, 1,04)	-
Частота наилучшего общего ответа¹ (ПО + ПОн + уЧО + ЧО)⁵		
ЧОО, n (%)	128 (82,6)	130 (83,9)
(95 % ДИ)	(75,8, 87,7)	(77,3, 88,8)
p-значение ⁴	0,7340	-
ПО, n (%)	8 (5,2)	8 (5,2)
ПОн, n (%)	1 (0,6)	2 (1,3)
уЧО, n (%)	6 (3,9)	0
ЧО, n (%)	113 (72,9)	120 (77,4)
Длительность ответа (ДО)		
Медиана (95 % ДИ), месяцы	Н/Д (41,5, Н/Д)	18,3 (11,9, 21,7)

ДИ = доверительный интервал; ОР = отношение рисков; Н/Д = не достигнуто; ПО = полный ответ; ПОн = полный ответ с неполным восстановлением показателей крови; уЧО = узелковый частичный ответ; ЧО = частичный ответ; ПЗ = прогрессия заболевания

- 1 Согласно оценке исследователя
- 2 Медиана ОБ не достигнута ни в одной из двух групп $P = 0,0783$ для ОБ.
- 3 На основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса
- 4 На основании анализа по методу Кохрана–Мантеля–Хензеля с поправкой на факторы стратификации рандомизации, как указано в интерактивной системе рандомизации пациентов и «слепого» управления исследуемыми препаратами в исследовательских центрах (IXRS).
- 5 ПОн и уЧО имеют значения 3 и 6.

Рисунок 6. График Каплана–Мейера для ВВП согласно оценке исследователя у пациентов с ХЛЛ (популяция ITT) в исследовании ASCEND



Число пациентов в группе риска																			
Месяцы	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Калквенс	155	151	143	139	133	128	121	117	111	110	100	94	85	80	79	52	21	4	0
По выбору исследователя	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Полученные исследователем результаты оценки ВБП в рамках итогового анализа для препарата Калквенс были одинаковыми во всех подгруппах, включая группы высокого риска, и соответствовали результатам первичного анализа. В популяции с высоким риском развития ХЛЛ (делеция 17p, делеция 11q, мутация TP53 и немутированный вариант IGHV-генов) ОР для ВБП по оценкам исследователя составило 0,26 [95 % ДИ (0,19, 0,37)].

Таблица 21. Анализ подгрупп по ВБП согласно оценкам исследователя (исследование ASCEND)

	Монотерапия препаратом Калквенс		
	N	Отношение рисков	95 % ДИ
Все пациенты	155	0,28	(0,20, 0,38)
Делеция 17p			
Да	28	0,13	(0,06, 0,29)
Нет	127	0,32	(0,23, 0,45)
Мутация гена TP53			
Да	39	0,25	(0,14, 0,46)
Нет	113	0,28	(0,19, 0,41)
Делеция 17p или мутация TP53			
Да	44	0,22	(0,12, 0,39)
Нет	108	0,30	(0,20, 0,44)
Мутация в IGHV-генах			
Мутированный	21	0,34	(0,13, 0,93)
Немутированный	109	0,29	(0,20, 0,41)
Делеция 11q			
Да	39	0,33	(0,18, 0,62)
Нет	114	0,29	(0,20, 0,41)
Комплексный кариотип			
Да	3	0,18	(0,02, 1,84)
Нет	150	0,28	(0,21, 0,39)

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика акалабрутиниба и его активного метаболита АСР-5862 была изучена в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. В диапазоне доз от 75 до 250 мг фармакокинетические показатели дозозависимы, а фармакокинетические показатели акалабрутиниба и АСР-5862 практически линейны. По данным популяционного моделирования фармакокинетики, фармакокинетические показатели акалабрутиниба и АСР-5862 у пациентов с различными В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями существенно не различаются. У пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями (в том числе, МКЛ и ХЛЛ) геометрическое среднее суточной площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC_{24h}) для акалабрутиниба и АСР-5862 составило $1893 \text{ нг} \times \text{ч/мл}$ и $4091 \text{ нг} \times \text{ч/мл}$, а $C_{\max}$ — 466 нг/мл и 420 нг/мл , соответственно, при приеме препарата в рекомендуемой дозе 100 мг 2 раза в сутки.

Была продемонстрирована биоэквивалентность препарата Калквенс в лекарственной форме капсулы и Калквенс Т, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Абсорбция

Медиана времени до достижения максимальной концентрации акалабрутиниба и АСР-5862 в плазме ($T_{\max}$) составила 0,5 (0,2, 3,0) ч и 0,75 (0,5, 4,0), соответственно. Абсолютная биодоступность препарата Калквенс Т составила 25 %.

Влияние приема пищи на акалабрутиниб

У здоровых добровольцев прием однократной дозы акалабрутиниба, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг с пищей с высоким содержанием жиров и калорий (приблизительно 918 ккал, 59 г углеводов, 59 г жиров и 39 г белка) не повлиял на среднее значение AUC по сравнению с приемом препарата натощак. При этом $C_{\max}$ снизилась на 54 %, а $T_{\max}$ увеличилось на 1–2 часа.

Распределение

Обратимое связывание с белками плазмы человека составило 97,5 % для акалабрутиниба и 98,6 % для АСР-5862. Среднее соотношение концентраций в крови и плазме *in vitro* составило 0,8 для акалабрутиниба и 0,7 для АСР-5862. Средний объем распределения акалабрутиниба в равновесном состоянии (V_{ss}) — приблизительно 34 л.

Биотрансформация

In vitro акалабрутиниб преимущественно подвергается метаболизму с участием изоферментов цитохрома СYP3A и в меньшей степени — посредством конъюгации с глутатионом и гидролиза амида.

АСР-5862 является основным метаболитом в плазме крови, который в дальнейшем метаболизируется путем опосредованного цитохромом СYP3A окисления, среднее геометрическое значение AUC которого приблизительно в 2–3 раза выше, чем

акалабрутиниба. АСР-5862 приблизительно на 50 % менее эффективно ингибирует ТКБ, чем акалабрутиниб.

Исследования *in vitro* показали, что акалабрутиниб не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 или UGT2B7 в клинически значимых концентрациях и не ожидается, что акалабрутиниб окажет влияние на клиренс субстратов этих цитохромов.

Исследования *in vitro* показали, что АСР-5862 не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 или UGT2B7 в клинически значимых концентрациях и не ожидается, что АСР-5862 окажет влияние на клиренс субстратов этих цитохромов.

Взаимодействие с транспортными белками

В условиях *in vitro* акалабрутиниб и его активный метаболит АСР-5862 являются субстратами гликопротеина Р (Р-gp) и BCRP. Не ожидается, что совместное применение с ингибиторами BCRP приведет к клинически значимым лекарственным взаимодействиям. Совместное применение с ингибитором OATP1B1/1B3 (рифампин 600 мг, однократная доза) приводило к увеличению $C_{\max}$ и AUC акалабрутиниба в 1,2 раза и 1,4 раза (n=24, здоровые добровольцы), соответственно, что не является клинически значимым.

Акалабрутиниб не является субстратом транспортных белков почечного захвата OAT1, OAT3 и OCT2, или транспортных белков печеночного захвата OATP1B1 и OATP1B3 в условиях *in vitro*. АСР-5862 не является субстратом OATP1B1 и OATP1B3.

Акалабрутиниб и АСР-5862 не ингибируют Р-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 и MATE2-K при клинически значимых концентрациях.

Акалабрутиниб может ингибировать BCRP в кишечнике и увеличивать экспозицию его субстратов при совместном применении, при этом АСР-5862 может ингибировать MATE1 при клинически значимых концентрациях (см. раздел 4.5). Акалабрутиниб не ингибирует MATE1, а АСР-5862 не ингибирует BCRP при клинически значимых концентрациях.

Элиминация

При однократном приеме внутрь 100 мг акалабрутиниба в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, медиана периода полувыведения ($t_{1/2}$) для акалабрутиниба составила 1,3 (от 0,8 до 9,0) ч, для АСР-5862 — 7,3 (от 2,5 до 10,1) ч.

Средний установленный клиренс акалабрутиниба и АСР-5862 (CL/F) составил 70 л/ч и 13 л/ч, соответственно; по данным популяционного фармакокинетического анализа, у здоровых добровольцев и пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями отмечались одинаковые фармакокинетические параметры.

При однократном приеме здоровыми добровольцами 100 мг акалабрутиниба, меченного радиоактивным изотопом ^{14}C , 84 % принятой дозы выводилось через кишечник, 12 % — через почки, и менее 2 % выводилось в неизмененном виде через кишечник и через почки.

Особые группы пациентов

По данным популяционного фармакокинетического анализа, возраст (старше 18 лет), пол,

расовая принадлежность (европеоидная раса, афроамериканцы) и масса тела не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику акалабрутиниба и его активного метаболита АСР-5862.

Пациенты с нарушением функции почек

Акалабрутиниб в незначительной степени выводится почками. Не проводились исследования фармакокинетики у пациентов с нарушением функции почек.

По данным популяционного фармакокинетического анализа не было выявлено существенных различий фармакокинетических показателей при сравнении 433 пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (рСКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м² согласно MDRD), 110 пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73 м²) и 204 пациентов с нормальной функцией почек (рСКФ не менее 90 мл/мин/1,73 м²). Фармакокинетика акалабрутиниба не изучалась у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ менее 29 мл/мин/1,73 м²), а также с нарушением функции почек, требующим проведения диализа. В клинические исследования не включались пациенты с концентрацией креатинина, более чем в 2,5 раза превышающей ВГН (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Акалабрутиниб подвергается метаболизму в печени. В исследовании, посвященном изучению фармакокинетики акалабрутиниба при нарушении функции печени, у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (n=6, класс А по Чайлд-Пью), средней степени тяжести (n=6, класс В по Чайлд-Пью) и тяжелой степени (n=8, класс С по Чайлд-Пью) было отмечено увеличение AUC в 1,9, 1,5 и 5,3 раза соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (n=6). У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести не наблюдалось существенного изменения уровня маркеров, имеющих отношение к выведению лекарственных препаратов. Данных для оценки влияния нарушения функции печени средней степени тяжести в данном исследовании было недостаточно. По данным популяционного фармакокинетического анализа не было выявлено клинически значимых различий у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (n=79) или средней степени тяжести (n=6) (концентрация билирубина 1,5-3 × ВГН при любой активности АСТ) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (n=651) (концентрация общего билирубина и активность АСТ в пределах ВГН).

Дети и подростки

Фармакокинетические исследования препарата Калквенс Т у пациентов в возрасте младше 18 лет не проводились.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследований канцерогенности акалабрутиниба не проводили.

Генотоксичность/мутагенность

Акалабрутиниб не проявлял мутагенного действия в анализе обратных мутаций на бактериях, в анализе хромосомных aberrаций *in vitro* и в микроядерном тесте на клетках костного мозга мышей *in vivo*.

Токсичность при многократном введении

Была отмечена соответствующая переносимость при ежедневном пероральном применении акалабрутиниба в течение 6 месяцев у крыс и 9 месяцев у собак при уровнях экспозиции, превышающих терапевтическую экспозицию у человека при применении рекомендуемой дозы (в 2,5 раза у крыс и в 8,2 раза у собак, на основании AUC).

У крыс при уровне экспозиции, в 7 раз и более превышающем рекомендуемую дозу для человека, наблюдались почечные проявления, включая дегенерацию канальцев. Влияние на почки было обратимым: полное восстановление у крыс, получавших дозы препарата, в 4,2 раза превышающей рекомендуемую дозу для человека, и частичное восстановление у крыс при более высоких уровнях экспозиции (в 6,8 раз и более).

У крыс дозозависимые обратимые изменения в печени, включая некроз отдельных гепатоцитов, наблюдали при воздействии дозы, в 4,2 раза и более превышающей рекомендуемую дозу для человека.

Кардиотоксичность (кровоизлияния в миокарде, воспаление, некроз) наблюдали у крыс, погибших в ходе исследования, при воздействии доз препарата, в 6,8 раза и более превышающих рекомендуемую для человека дозу. Обратимость результатов исследования сердца оценить не удалось, так как эти результаты наблюдали только при дозах, превышающих максимально переносимую дозу (МПД). При значениях экспозиции, в 4,2 раза превышающих рекомендуемую для человека дозу, не наблюдали никаких проявлений кардиотоксичности.

Репродуктивная токсичность

У самцов и самок крыс не наблюдали влияния на фертильность при экспозиции, соответственно, в 10 или 9 раз превышающей AUC человека при рекомендуемой дозе.

В комбинированном исследовании фертильности и эмбриофетального развития у самок крыс акалабрутиниб вводили перорально в дозе до 200 мг/кг/сут, начиная за 14 дней до спаривания и до 17-го дня гестации (ДГ). Воздействие на развитие и выживаемость эмбрионов не отмечено. AUC при дозе 200 мг/кг/сут у беременных крыс примерно в 9 раз превышала AUC у пациентов, получавших рекомендуемую дозу 100 мг два раза в сутки. Было подтверждено наличие акалабрутиниба и его активного метаболита в плазме крови плода крысы.

В исследовании эмбриофетального развития на беременных кроликах акалабрутиниб вводили перорально в дозе до 200 мг/кг/сут в период органогенеза (с 6-го по 18-й ДГ). Акалабрутиниб не вызывал токсического действия на организм самки и не обнаруживал признаков тератогенности и нарушений развития, роста и выживаемости плода при применении в дозе 50 мг/кг/сут (примерно эквивалентно экспозиции AUC для человека при рекомендуемой дозе).

При уровнях экспозиции, вызывающих токсическое воздействие на организм самки (дозы ≥ 100 мг/кг/сут) и в 2,4 раза превышающих уровень экспозиции у человека при рекомендуемой дозе, наблюдали снижение массы тела плода и задержку формирования костной ткани.

В репродуктивном исследовании на крысах дисточия (затяжные/затрудненные роды) наблюдали при значениях экспозиции, в 2,3 раза превышающих клиническую экспозицию при дозе 100 мг два раза в сутки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная

Натрия стеарилфумарат

Оболочка таблетки

Гипромеллоза

Коповидон

Титана диоксид

Макрогол 3350

Триглицериды среднецепочечные

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже 30 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере, сформированном из алюминиевого ламината, запечатанном закаленной алюминиевой фольгой, покрытой термосвариваемым лаком. 6 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Электронная почта: MAN_EAEU@astrazeneca.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 495 799 56 99

Факс: +7 495 799 56 98

Электронная почта:

в Российской Федерации Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

в Республике Беларусь Frontiers-PV@astrazeneca.com

ProductQualityEurasia@astrazeneca.com

Республика Казахстан

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Кунаева, д. 77, офис 101

Тел.: +7 727 232 14 15

Электронная почта: adverse.events.kz@astrazeneca.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(008549)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. УСТАНОВЛЕНИЕ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ МЕР

Препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований. По показаниям «применение в комбинации с венетоклаксом для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ / МЛЛ, ранее не получавших терапию» и «применение в комбинации с бендамустином и ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с МКЛ, ранее не получавших терапию, которым не показана аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)» ожидается представление дополнительных данных в течение 1 года. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

Общая характеристика лекарственного препарата Калквенс Т доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств на информационном портале Евразийского экономического союза.