

Первая линия терапии агрессивных неходжкинских лимфом в российской клинической практике: данные исследования EQUILIBRIUM

Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Лали Галимовна Бабичева lalibabicheva@mail.ru

Цель исследования — оценка эффективности 1-й линии ритуксимабсодержащей терапии В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний в российской клинической практике в период с 2014 по 2017 г.

Материалы и методы. В пострегистрационное многоцентровое исследование EQUILIBRIUM были включены 1000 пациентов в возрасте от 21 до 91 года с верифицированным диагнозом В-клеточной неходжкинской лимфомы или хронического лимфолейкоза, получивших не менее 4 циклов ритуксимабсодержащей терапии препаратом Ацеллбия®. В группу больных с агрессивными неходжкинскими лимфомами (аНХЛ) включены 295 пациентов с медианой возраста 55,9 года: диффузная В-крупноклеточная лимфома — 87 %, первичная медиастинальная лимфома — 11 %, лимфома Беркитта — 1 %. Группа характеризуется наличием агрессивных клинических признаков, отражающих неблагоприятный прогноз: у большинства пациентов диагностированы генерализованные стадии (61 %), в половине случаев (50,2 %) выявлены экстранодальные локализации опухолевых очагов (у 32,4 % пациентов их было 2 и более). Адекватное, соответствующее отечественным и зарубежным рекомендациям лечение (R-CHOP, режимы R-CHOEP и R-EPOCH, высокоинтенсивные режимы NHL-BFM-R, R-HyperCVAD и R-MACOP-B) получили подавляющее большинство пациентов (84,5 %). Использование лечения по программам R-CVP, FCR, RB, Chl-R, R-монотерапия (проведенное 15,5 % пациентам) расценивалось как неадекватное для этой категории пациентов.

Результаты. По результатам финальной оценки установлена высокая эффективность терапии. Общий ответ превысил 90 %, полная ремиссия достигнута у большинства больных аНХЛ (68,5 %), частичная ремиссия — у каждого 5-го пациента (21,8 %). При медиане наблюдения 15 мес зарегистрировано 16 (5,42 %) летальных исходов и 34 (11,53 %) события. При оценке отдаленных результатов установлено, что медианы бессобытийной и общей выживаемости не достигнуты. Выявлены статистически значимые различия в показателях общей ($p = 0,00000$) и бессобытийной ($p = 0,00000$) выживаемости в зависимости от эффективности 1-й линии терапии. Это в очередной раз подтверждает тот факт, что основной целью терапии аНХЛ является достижение полной ремиссии.

Заключение. Применение доступного и соответствующего отечественным клиническим рекомендациям лечения пациентов с аНХЛ с включением российского биоаналога моноклонального анти-CD20 антитела препарата Ацеллбия® демонстрирует высокую непосредственную эффективность и удовлетворительные отдаленные результаты, сравнимые с ретроспективным анализом предшествующих клинических исследований оригинального препарата ритуксимаба.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, ритуксимаб, Ацеллбия®, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, рутинная клиническая практика, 1-я линия терапии

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Первая линия терапии агрессивных неходжкинских лимфом в российской клинической практике: данные исследования EQUILIBRIUM. Онкогематология 2020;15(2):10–8.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-10-18



The first-line therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas in russian clinical practice: data from the EQUILIBRIUM study

L.G. Babicheva, I.V. Poddubnaya

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

The objective: evaluation of effectiveness of the first-line therapy with rituximab of B-cell lymphoproliferative diseases in Russian clinical practice in the period from 2014 to 2017.

Materials and methods. The EQUILIBRIUM post-registration multicenter study included 1000 patients aged 21 to 91 years old with a verified diagnosis of B-cell non-Hodgkin's lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia, who received at least 4 cycles of rituximab-containing

therapy with Acellbia®. The group of aggressive non-Hodgkin's lymphomas (aNHL), which is the subject of this article, included 295 patients with a median age of 55.9 years: diffuse B-large cell lymphoma — 87 %, primary mediastinal lymphoma — 11 %, Burkitt's lymphoma — 1 %. Group characterized by the presence of aggressive clinical signs reflecting the poor prognosis: in the majority of patients, generalized stages were diagnosed (61 %), in half of the cases (50.2 %), extranodal localization of tumor foci was detected (in 32.4 % of patients there were 2 or more). The overwhelming majority of patients (84.5 %) received adequate treatment complying with national and international recommendations (R-CHOP, R-CHOEP and R-EPOCH, high-intensity NHL-BFM-R, R-HyperCVAD and R-MACOP-B regimes). The use of R-CVP, FCR, RB, Chl-R, R-monotherapy treatment programs (which received 15.5 % of patients) was considered inadequate for this category of patients.

Results. According to the results of the final assessment, high therapy efficacy was established: the overall response exceeded 90 %, complete remission was achieved in most patients with aNHL (68.5 %), partial remission — in every 5th patient (21.8 %). With a median follow-up of 15 months, 16 (5.42 %) deaths and 34 (11.53 %) events were registered. Median of event-free survival and overall survival have not been achieved. Statistically significant differences depending on first-line therapy efficacy were found in overall survival ($p = 0.00000$) and event-free survival ($p = 0.00000$), once again confirming that the main goal of aNHL treatment is to achieve complete remission.

Conclusion. Available and compliant with national clinical guidelines treatment of aNHL patients with Russian bioanalogue of anti-CD20 monoclonal antibodies (Acellbia®) demonstrates high immediate efficacy and acceptable long-term results, comparable to a retrospective analysis of previous clinical studies of the original drug rituximab.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, rituximab, Acellbia®, diffuse B-large cell lymphoma, routine clinical practice, first-line therapy

For citation: Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. The first-line therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas in russian clinical practice: data from the EQUILIBRIUM study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(2):10–8. (In Russ.).

Введение

В современных условиях адекватно оценить качество медицинской помощи без стандартизации диагностических и лечебных подходов невозможно. В соответствии с действующим в России законодательством одним из основных документов по стандартизации в здравоохранении становятся клинические рекомендации, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию, сфокусированную на поддержке принятия врачебного решения в выборе оптимальных подходов в диагностике, лечении, реабилитации и профилактике в рамках оказания медицинской помощи пациенту.

В российской государственной политике с 2013 г. началась масштабная программа по разработке отечественных клинических рекомендаций, направленная на строгое регламентирование процесса разработки и утверждения рекомендаций в целях присвоения им статуса нормативно-правовой единицы в регулировании медицинской деятельности. В рамках осуществления этой программы к концу 2017 г. профессиональными медицинскими сообществами России были разработаны и внедрены более 1200 клинических рекомендаций, которые доступны в Федеральной электронной медицинской библиотеке [1].

Активная работа по разработке клинических рекомендаций онкогематологического профиля начата в 2007 г. от момента создания первой в России рабочей группы по лечению больных хроническим лимфолейкозом. Рекомендации были разработаны и изданы в 2008 г. с актуализацией и переизданием в 2010–2011 гг. С учетом успешного опыта инициализации клинических рекомендаций, а также растущей потребности в аналогичных документах для других нозологических форм Российское общество онкогематологов (РООГ) под руководством академика И.В. Поддубной

совместно с Национальным гематологическим обществом под руководством академика В.Г. Савченко в 2011 г. выступили с инициативой создания Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, первая версия которых была подготовлена в 2012 г. и одобрена экспертами Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN) в декабре 2012 г. Экстравыпуск журнала «Современная онкология» 2013 г., содержащий бумажную версию документа, стал первой настольной книгой практических гематологов и онкологов России и ближнего зарубежья [2]. Понимание постоянного пополнения накапливаемых новых данных клинических исследований, внедрения новых терапевтических агентов стало основой для создания динамичного документа, который актуализируется рабочей группой каждые 2 года. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний были переизданы в 2016, 2018 гг. и актуализированы для приведения в соответствие с рубрикатом клинических рекомендаций Минздрава России в 2020 г. [3].

После публикации клинических рекомендаций необходимо содействовать их распространению и активному использованию в рутинной клинической практике. Этот процесс может занять годы из-за возможных многочисленных препятствий на пути реализации, включая нерешительность врачей в отношении изменения рутинной практики, трудности с навигацией по рекомендациям, а также с доступом к ним в пункте оказания медицинской помощи [4].

Помимо предоставления информационных ресурсов практическим врачам обязательным аспектом улучшения качества оказания медицинской помощи является динамическая оценка рутинной клинической практики.

В 2011 г. в России по инициативе РООГ был создан регистр лимфопролиферативных заболеваний, в который в течение 3 лет вносились данные историй болезней 13 500 пациентов из 44 центров различных регионов России. Популяция пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) насчитывала 4512 человек, у половины из которых ($n = 2019$; 50 %) была диагностирована диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ). В период с 2011 по 2014 г. по данным регистра иммунохимиотерапия с включением ритуксимаба была проведена лишь у 54 % пациентов с диагнозом В-клеточная НХЛ в целом и у 56 % пациентов с ДВККЛ. Адекватное лечение, соответствующее клиническим рекомендациям при ДВККЛ, было назначено менее чем половине пациентов — в 510 (47 %) из 1078 случаев, что отразилось на непосредственных результатах лечения: отмечена крайне низкая частота полных ремиссий (17 %) при общем ответе 51 %.

Анализ данных регистра обусловил необходимость проведения повторной оценки рутинной клинической практики в связи с улучшением доступности ритуксимаба для российских пациентов за счет внедрения в клиническую практику биоаналога препарата Ацеллбия®, а также вследствие увеличения образовательной активности российских гематологов, регулярного пересмотра и переиздания Российских клинических рекомендаций. Основной задачей исследования EQUILIBRIUM стала оценка динамики приверженности врачей к выполнению клинических рекомендаций при оказании помощи пациентам онкогематологического профиля.

Цель исследования EQUILIBRIUM — оценка эффективности 1-й линии ритуксимабсодержащей терапии В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний в российской клинической практике в период с 2014 по 2017 г.

Материалы и методы

В протокол были включены 1000 пациентов из 44 аккредитованных медицинских центров России в возрасте от 21 до 91 года с верифицированным диагнозом В-клеточной НХЛ или хронического лимфолейкоза, получивших не менее 4 циклов ритуксимабсодержащей терапии препаратом Ацеллбия®.

В группу агрессивных неходжкинских лимфом (аНХЛ) включены 295 пациентов с медианой возраста 55,9 года. У подавляющего большинства ($n = 258$; 87 %) диагностирована ДВККЛ, в 33 (11 %) случаях — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, в 4 (1 %) — лимфома Беркитта (рис. 1).

Основным способом оценки распространенности заболевания, размеров и локализации поражений при аНХЛ стала компьютерная томография, которая была проведена 238 (80,6 %) пациентам. У четверти пациентов ($n = 74$; 25 %) выполняли позитронно-эмиссионную томографию, еще реже ($n = 38$; 13 %) — магнитно-резонансную томографию.

Определение распространенности заболевания при аНХЛ осуществляли в соответствии с клинической классификацией Ann Arbor в модификации Costwold, согласно которой большинство пациентов ($n = 180$; 61 %) отнесены к генерализованным стадиям (рис. 2).

В результате обследования наиболее часто выявляемой локализацией предсказуемо оказались лимфатические узлы шейно-надключичных и подмышечных зон (50,2 и 42,7 % соответственно). Следующие ранговые места заняли лимфатические узлы паховой области, а также парааортальные и брыжеечные, которые обнаружены в 41,0 и 39,5 % случаев соответственно.

У половины из 289 пациентов с аНХЛ ($n = 145$; 50,2 %) выявлены экстранодальные локализации опухолевых образований, причем у подавляющего большинства из них ($n = 98$; 67,6 %) диагностировано единичное экстранодальное поражение, у трети больных ($n = 47$; 32,4 %) их было 2 и более, что является неблагоприятным фактором прогноза. Из экстранодальных локализаций более чем у трети пациентов ($n = 102$;

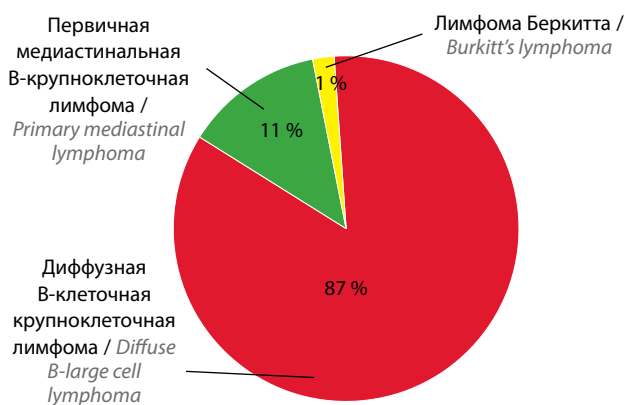


Рис. 1. Распределение пациентов по вариантам агрессивных неходжкинских лимфом

Fig. 1. Distribution of patients by aggressive non-Hodgkin's lymphomas variants

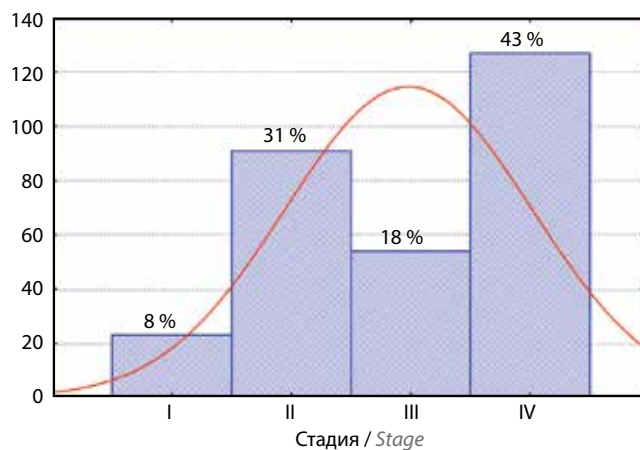


Рис. 2. Распределение агрессивных неходжкинских лимфом по стадиям

Fig. 2. The distribution of aggressive non-Hodgkin's lymphomas by stages

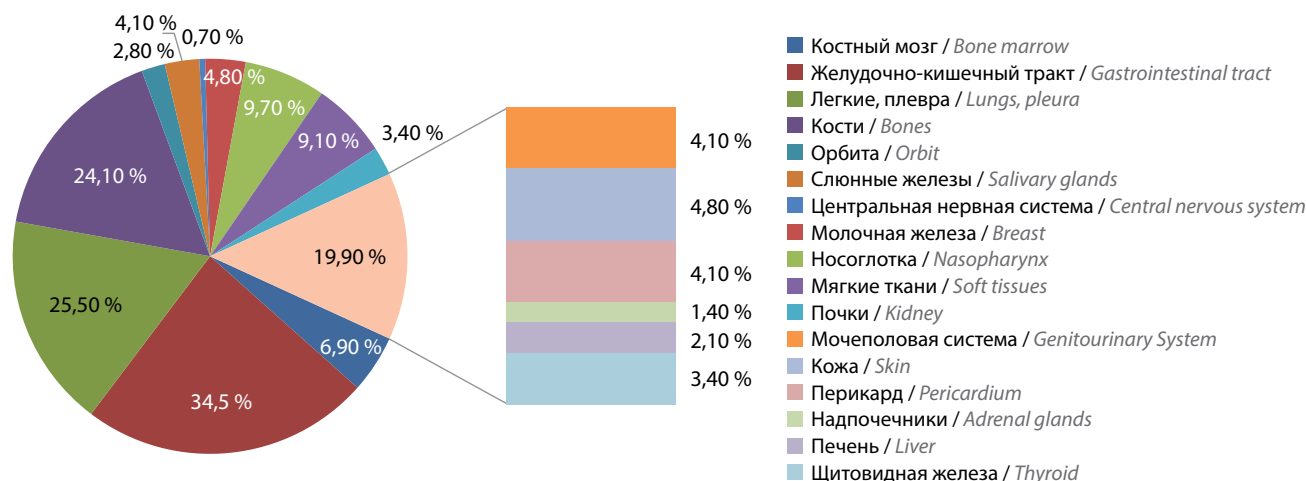


Рис. 3. Экстранодальное поражение при агрессивных неходжкинских лимфомах
Fig. 3. Extranodal lesion in aggressive non-Hodgkin's lymphomas

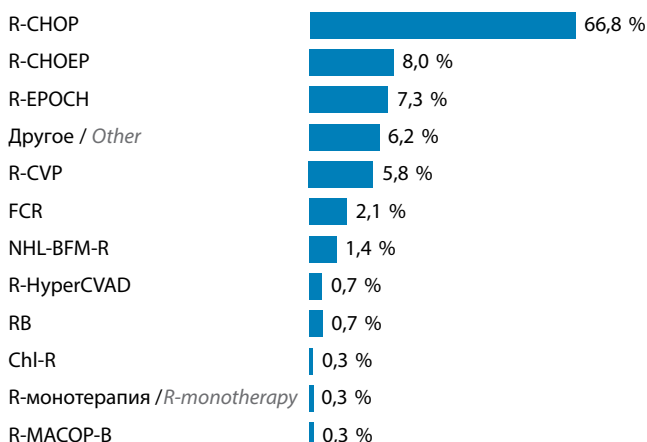


Рис. 4. Лечение пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами
Fig. 4. Therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas patients

34,5 %) диагностировано поражение органов желудочно-кишечного тракта, вовлечение легких и плевры зарегистрировано у 75 (25,5 %) пациентов, распространение на кости выявлено у 71 (24,1 %) больного (рис. 3).

Лечение. Подавляющее большинство пациентов ($n = 249$; 84,5 %) получили адекватное, соответствующее отечественным и зарубежным рекомендациям лечение: программу R-CHOP – 197 (66,8 %) пациентов; режимы R-CHOEP и R-EPOCH – 27 (8 %) и 26 (7,3 %); схемы NHL-BFM-R, R-HyperCVAD и R-MACOP-B – 4 (1,4 %), 2 (0,7 %) и 1 (0,3 %) соответственно. Нельзя охарактеризовать как адекватное для этой категории пациентов лечение по программам R-CVP, FCR, RB, Chl-R, R-монотерапия и некоторые другие режимы, которые были проведены 46 (15,5 %) пациентам (рис. 4).

При использовании препарата Ацеллбия® инфузионные реакции средней степени тяжести зарегистрированы в общей сложности у 16 (5,4 %) больных аНХЛ.

Тяжелая инфузионная реакция, потребовавшая остановки введения и неотложного лечения нежелательного явления, зафиксирована у 1 (0,3 %) пациента с ДВККЛ.

Результаты

Непосредственная эффективность. Промежуточную оценку эффективности проводили после 2–4 курсов химиоиммунотерапии, преимущественно с использованием тех же визуальных методов исследования, которые выполняли в дебюте заболевания для определения распространенности. В результате усредненной промежуточной оценки установлено, что основным ответом на терапию на этом этапе лечения было достижение частичной ремиссии ($n = 188$; 63,9 %); полная ремиссия достигнута менее чем у трети больных аНХЛ ($n = 80$; 27,1 %).

По окончании всей программы химиоиммунотерапии (после 6–8 курсов) проводили финальную оценку, которая продемонстрировала выразительное увеличение эффективности лечения: полная ремиссия достигнута у 203 (68,5 %) больных, частичная ремиссия – у 64 (21,8 %).

В целях установления сроков реализации результатов терапии проведен сравнительный анализ данных промежуточной (после 2–4 курсов) и финальной (после 6–8 курсов) оценки эффективности. К концу всей программы терапии доля пациентов с полной ремиссией возросла на 41,4 %, в основном за счет увеличения эффективности среди пациентов с частичным ответом (табл. 1).

Следует подчеркнуть, что, несмотря на отсутствие этой опции в клинических рекомендациях, поддерживающая терапия ритуксимабом была назначена 72 (24,6 %) больным аНХЛ, что не отразилось на отдаленных результатах лечения.

Отдаленные результаты лечения. Несмотря на небольшой период наблюдения (медиана 15 (1–40) мес),

Таблица 1. Оценка ответа и динамика эффективности терапии агрессивных неходжкинских лимфом

Table 1. Evaluation of response and treatment efficacy dynamics in aggressive non-Hodgkin's lymphomas patients

| Ответ на терапию Response to therapy | Промежуточная оценка, n (%) Interim evaluation, n (%) | Динамика ответа, % Response dynamics, % | Финальная оценка, n (%) Final evaluation, n (%) |
|---|--|--|--|
| Полная ремиссия Complete remission | 80 (27,1) | +41,4 | 203 (68,5) |
| Частичная ремиссия Partial remission | 188 (63,9) | −42,1 | 64 (21,8) |
| Стабилизация Stabilization | 25 (8,3) | −2,8 | 16 (5,5) |
| Прогрессирование Progression | 2 (0,8) | +3,2 | 12 (4,0) |

для оценки результатов лечения больных аНХЛ представляется возможным сделать определенные заключения. Было зарегистрировано 16 (5,42 %) летальных исходов и 34 (11,53 %) события. При оценке отдаленных результатов для пациентов, завершивших полную программу лечения, установлено, что медианы бессобытийной выживаемости (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) не достигнуты (рис. 5, 6).

Не выявлено статистически значимых различий в показателях ОВ ($p = 0,766$) и БСВ ($p = 0,898$) в зависимости как от варианта аНХЛ, так и от схемы химиотерапии (БСВ; $p = 0,475$) (рис. 7, 8).

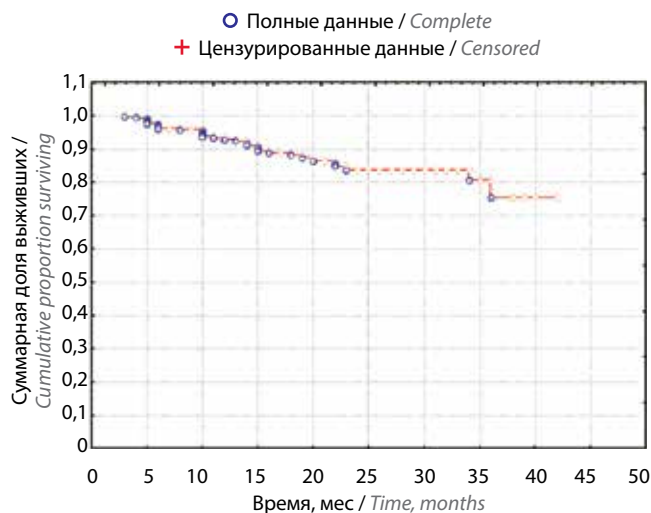


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами

Fig. 5. Event-free survival of aggressive non-Hodgkin's lymphomas patients

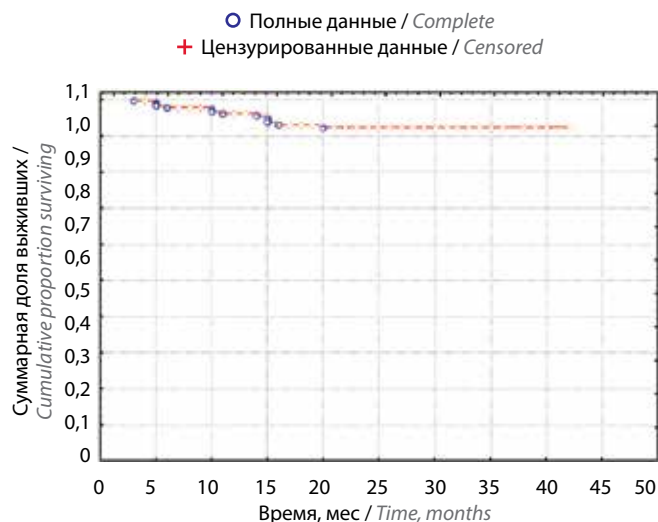


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами

Fig. 6. Overall survival of aggressive non-Hodgkin's lymphomas patients

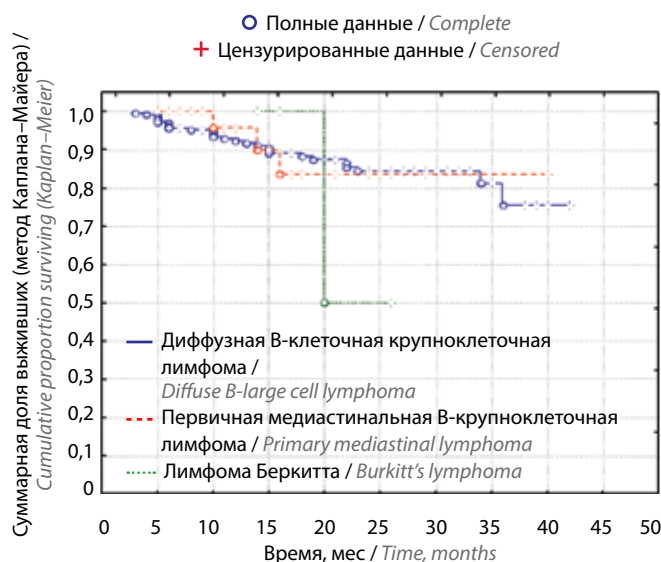


Рис. 7. Бессобытийная выживаемость в зависимости от варианта агрессивных неходжкинских лимфом ($p = 0,898$)

Fig. 7. Event-free survival according to aggressive non-Hodgkin's lymphomas variants ($p = 0,898$)

Методом Breslow (Generalized Wilcoxon) обнаружены статистически значимые различия в показателях БСВ в зависимости от стадии аНХЛ ($p = 0,00139$), хотя медианы БСВ на момент среза данных не были достигнуты (рис. 9).

Статически значимые различия с высоким уровнем достоверности получены в показателях ОВ ($p = 0,00000$) и БСВ ($p = 0,00000$) в зависимости от эффективности 1-й линии терапии. Медиана БСВ у пациентов с прогрессированием составила 8 мес, медиана ОВ — 10 мес, что в очередной раз подтверждает основную цель 1-й линии терапии агрессивных лимфом — достижение полной ремиссии (рис. 10).

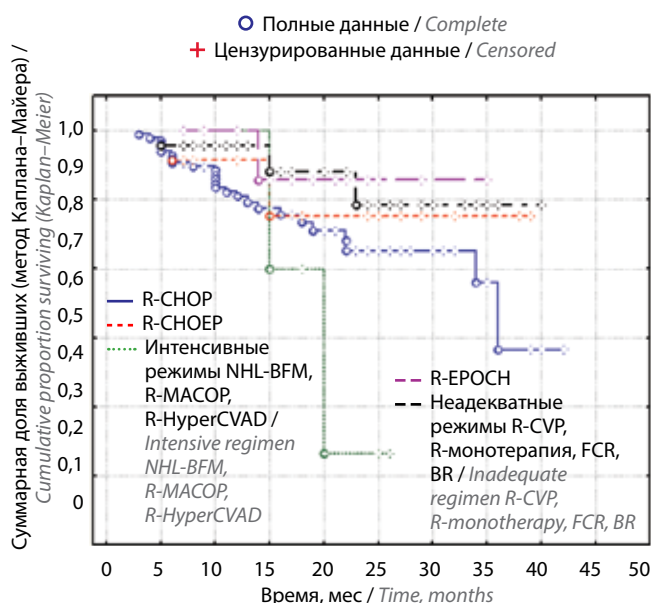


Рис. 8. Бессобытийная выживаемость в зависимости от схемы химиоиммунотерапии ($p = 0,4757$)

Fig. 8. Event-free survival according to treatment regimen ($p = 0.4757$)

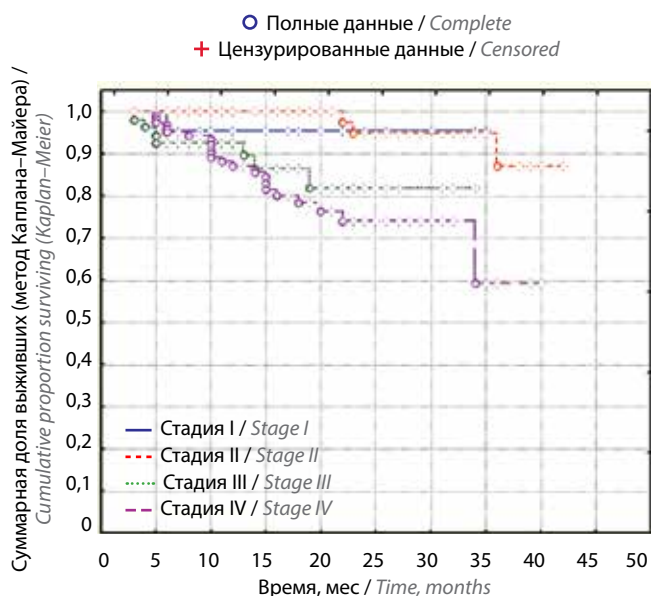


Рис. 9. Бессобытийная выживаемость в зависимости от стадии агрессивных неходжкинских лимфом ($p = 0,00139$)

Fig. 9. Event-free survival according to aggressive non-Hodgkin's lymphomas stage ($p = 0.00139$)

Обсуждение

В 2011 г. в России в целях улучшения качества оказания медицинской помощи под эгидой РООГ был создан регистр лимфопролиферативных заболеваний, в который с 2011 по 2014 г. включены данные 13 500 пациентов. Популяция пациентов с НХЛ насчитывала 4512 случаев со следующим распределением по вариантам согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра: диффузная В-крупноклеточная лимфома — 2513 (56 %) пациентов, фолликулярная

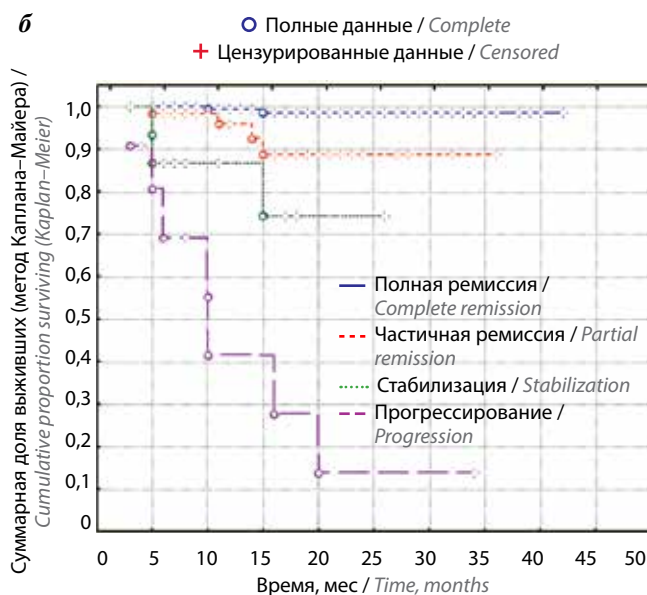
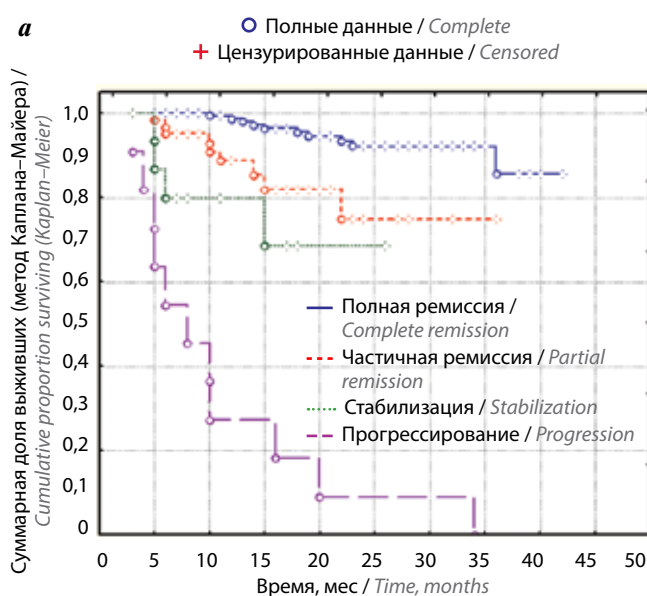


Рис. 10. Бессобытийная (а) и общая (б) выживаемость в зависимости от эффективности 1-й линии терапии ($p = 0,00000$ в обоих случаях)

Fig. 10. Event-free (a) and overall (b) survival according to the first-line treatment effect ($p = 0.00000$ in both)

лимфома — 478 (11 %), Т-клеточные лимфомы — 246 (5 %), лимфома Беркитта — 53 (1 %), другие неуточненные типы лимфом — 1222 (27 %).

Сравнение результатов терапии по данным регистра лимфопролиферативных заболеваний (2011–2014 гг.) и клинического исследования EQUILIBRIUM, которое охватывает данные реальной клинической практики за период с 2014 по 2017 г., не лишено определенных условностей, но представляет бесспорный интерес. Не вызывает сомнений адекватность проведения параллелей выбора варианта терапии в этих 2 исторических периодах (табл. 2).

По данным исследования EQUILIBRIUM, подавляющее большинство пациентов ($n = 249$; 84,5 %) —

Таблица 2. Варианты лечения агрессивных неходжкинских лимфом (данные регистра лимфопролиферативных заболеваний и исследования EQUILIBRIUM)

Table 2. Aggressive non-Hodgkin's lymphomas treatment options (data from Lymphoproliferative Register and EQUILIBRIUM study)

| Лечение Treatment | Частота использования, % Frequency of use, % | |
|--|--|----------------------------|
| | Регистр лимфопро- лиферативных заболеваний (2011–2014) Lymphoproliferative Register (2011–2014) | EQUILIBRIUM (2014–2017) |
| R-CHOP, R-CHOEP, R-EPOCH | 43,0 | 82,1 |
| NHL-BFM-R, R-HyperCVAD, R-MACOP-B | 1,9 | 2,4 |
| R-CVP, FCR, RB, Chl-R, R-монотерапия R-CVP, FCR, RB, Chl-R, R-mono- therapy | 11,3 | 15,5 |
| CHOP | 29,0 | — |
| CVP | 3,0 | — |
| Другое Other | 11,8 | — |

получили адекватное, соответствующее отечественным и зарубежным рекомендациям лечение. К таковым можно отнести программу R-CHOP, режимы R-CHOEP и R-EPOCH, а также в некоторых клинически обусловленных ситуациях высокоинтенсивные режимы NHL-BFM-R, R-HyperCVAD и R-MACOP. Нельзя охарактеризовать как адекватное для этой категории пациентов лечение по программам R-CVP, FCR, RB, Chl-R, R-монотерапия и некоторые другие режимы, которые были выполнены всего 46 (15,5 %) пациентам.

Проведение лечения в соответствии с клиническими рекомендациями не могло не отразиться на непосред-

ственной эффективности: полная ремиссия была достигнута у 203 (68,5 %) больных ДВККЛ и другими аНХЛ, частичная ремиссия — у 64 (21,8 %) против 29 и 27 % по данным регистра лимфопролиферативных заболеваний. Таким образом, общий эффект увеличился с 56 % по данным регистра до 90,3 % в наблюдательном исследовании EQUILIBRIUM.

Суммируя, можно сделать заключение о клинически значимом и достоверном улучшении результатов 1-й линии терапии В-клеточных аНХЛ за счет комплекса мер, включающих увеличение доступности современных лекарственных средств (в частности, ритуксимаба за счет использования отечественного биоаналога — препарата Ацеллбия®), и повышения приверженности к выполнению клинических рекомендаций в реальной клинической практике.

Заключение

В пострегистрационное исследование EQUILIBRIUM, целью которого стало изучение подходов к назначению, терапевтического потенциала и безопасности препарата Ацеллбия® (первого российского биоаналога ритуксимаба) в российской клинической практике лечения В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, были включены 1000 пациентов, у 295 из которых установлен диагноз аНХЛ. Полученные результаты позволили детально изучить, охарактеризовать рутинную клиническую практику и сделать обоснованный вывод о том, что применение доступного и соответствующего отечественным клиническим рекомендациям лечения с включением российского биоаналога анти-CD-20 моноклональных антител позволяет достигать высокой непосредственной эффективности и удовлетворительных отдаленных результатов лечения, сравнимых с таковыми в ретроспективном анализе предшествующих клинических исследований оригинального препарата ритуксимаба. Выявлены погрешности назначения терапии, не соответствующие международным и российским клиническим рекомендациям (в 15,5 % случаев при терапии аНХЛ).

Появление отечественных качественных биоаналогов моноклональных антител в арсенале врача повышает доступность высокоэффективной и безопасной лекарственной помощи пациентам, что наглядно демонстрируют результаты исследования EQUILIBRIUM.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Материалы совещания с внештатными главными специалистами Минздрава России по вопросу разработки клинических рекомендаций. Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2014/05/07/1823-v-minzdrave-rossii-proshlo-soveshanie-s-glavnymi-vneshtatnymi-spetsialistami-po-voprosu-razrabotki-klinicheskikh-rekomendatsiy> (дата обращения 15.05.2017). [Materials of meeting with head specialists of the Ministry of Health of the Russia on clinical recommendations development. Available at: [https://www.rosminzdrav.ru/news/2014/05/07/1823-v-minzdrave-](https://www.rosminzdrav.ru/news/2014/05/07/1823-v-minzdrave-rossii-proshlo-soveshanie-s-glavnymi-vneshtatnymi-spetsialistami-po-voprosu-razrabotki-klinicheskikh-rekomendatsiy)
 - rossii-proshlo-soveshanie-s-glavnymi-vneshtatnymi-spetsialistami-po-voprosu-razrabotki-klinicheskikh-rekomendatsiy (access date 15.05.2017). (In Russ.).]
 2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний, 2012. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. Современная онкология (экстра-выпуск) 2013. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases, 2012. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Sovremennaya onkologiya (Ekstravypusk) = Modern Oncology Journal (Extra Issue) 2013. (In Russ.).]
 3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний, 2018. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases, 2018. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow: Buki Vedi. (In Russ.).]
 4. Akl E.A., Meerpohl J.J., Elliott J. et al. Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations. J Clin Epidemiol 2017;91:47–53. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.08.009.
- Благодарность.** Выражаем благодарность нашим соисследователям из 48 лечебных учреждений России: ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ» (Москва), ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (Волгоград), ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» (Санкт-Петербург), ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии» (Хабаровск), КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1» им. проф. С.И. Сергеева Минздрава Хабаровского края (Хабаровск), ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области» (Калининград), ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова» (Петрозаводск), ГБУЗ НО «Больница скорой медицинской помощи г. Дзержинска» (Дзержинск), ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4» (Саранск), ГБУЗ РМ «Республиканский онкологический диспансер» (Саранск), БУ ЧР «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики (Чебоксары), ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 218 ДЗМ» (Москва), ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (Екатеринбург), ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск), ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» (Белгород), ГБУЗ «Брянский онкологический диспансер» (Брянск), ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница» (Калуга), ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница» (Тула), ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница» (Тверь), ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер» (Тверь), ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (Ярославль), ГБУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (Кемерово), ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан (Казань), АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии (Чебоксары), ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» (Ростов-на-Дону), ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара), ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» (Ульяновск), ГБУ РО «Областная клиническая больница» (Рязань), ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» (Новосибирск), ГБУЗ МО «Королевская городская больница № 2» филиал Костинский (Королёв), Обособленное подразделение «Центр амбулаторной онкологической помощи» ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ» (Москва), ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва), ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 52 ДЗМ» (Москва), КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7» (Красноярск), стационар КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул), ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (Иркутск), ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница» (Владимир), ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (Архангельск), ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» (Владивосток), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону), ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» (Уфа), ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» (Ставрополь), ГБУЗ г. Москвы «Онкологический диспансер № 4 ДЗМ» (Москва), ГУЗ «Липецкая городская больница № 3 «Свободный сокол» (Липецк), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург), ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан (Казань), филиал № 4 ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 11 ДЗМ» (Москва).
- Acknowledgment.** The authors are grateful to their co-researchers from 48 medical institutions in Russia: S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow); Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary (Volgograd); V.A. Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg); Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg); Regional Clinical Oncology Center (Khabarovsk); Regional Clinical Hospital No. 1 named after prof. S.I. Sergeyev, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory (Khabarovsk); Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region (Kaliningrad); Republican Hospital named after V.A. Baranov (Petrozavodsk); Dzerzhinsk Emergency Hospital (Dzerzhinsk); Republican Clinical Hospital No. 4 (Saransk); Republican Oncology Dispensary (Saransk); Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Chuvash Republic (Cheboksary); City Polyclinic No. 218, Moscow Healthcare Department (Moscow); Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 (Yekaterinburg); Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk); Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joseph (Belgorod); Bryansk Oncology Dispensary (Bryansk); Kaluga Regional Clinical Hospital (Kaluga); Tula Regional Clinical Hospital (Tula); Regional Clinical Hospital (Tver); Tver Regional Clinical Oncology Dispensary (Tver); Regional Clinical Hospital (Yaroslavl); Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev (Kemerovo); Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan); Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Chuvash Republic (Cheboksary); Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don); Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia (Samara); Ulyanovsk Regional Clinical Hospital (Ulyanovsk); Regional Clinical Hospital (Ryazan); City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk); Kostinsky branch of Korolevskaya City Hospital No. 2 (Korolev); Center for outpatient oncological care of D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow); Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow); City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department (Moscow); Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 7 (Krasnoyarsk); Regional Clinical Hospital (Barnaul); Regional Oncology Dispensary (Irkutsk); Regional Clinical Hospital (Vladimir); Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary (Arkhangelsk); Primorsky Regional Oncology Dispensary (Vladivostok); Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don); Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov (Ufa); Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary (Stavropol); Oncology Dispensary No. 4, Moscow Healthcare Department (Moscow); Lipetsk City Hospital No. 3 (Lipetsk); Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg); Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan); Branch No. 4 of City Polyclinic No. 11, Moscow Healthcare Department (Moscow).

Вклад авторов

Л.Г. Бабичева: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;

И.В. Поддубная: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

L.G. Babicheva: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final approval of the article;

I.V. Poddubnaya: concept and design development, data analysis and interpretation, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Бабичева / L.G. Babicheva: <https://orcid.org/0000-0001-8290-5564>

И.В. Поддубная / I.V. Poddubnaya: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.