

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-79-91>

# Эффективность и безопасность применения венетоклакса при рецидивирующем/рефрактерном хроническом лимфоцитарном лейкозе в рутинной клинической практике в России

Е.А. Дмитриева<sup>1</sup>, С.В. Волошин<sup>2</sup>, К.Д. Капланов<sup>1</sup>, В. Тулие<sup>3</sup>, В.В. Засыпкина<sup>4</sup>, О.В. Магдыч<sup>4</sup>, Е.Ф. Клинушкина<sup>5</sup><sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;<sup>3</sup>ООО «ЭббВи»; США, Меттава, Иллинойз 60045, б-р Ривервудз;<sup>4</sup>ООО «ЭббВи»; Россия, 125196 Москва, ул. Лесная, 7, стр. А;<sup>5</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2**Контакты:** Елена Александровна Дмитриева [elenohka201@rambler.ru](mailto:elenohka201@rambler.ru)

**Введение.** Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – медленно прогрессирующее злокачественное заболевание, которое приводит к неконтролируемой пролиферации и накоплению В-лимфоцитов в крови и костном мозге, а также наиболее распространенная форма лейкоза в западных странах. Пациенты с ХЛЛ и делецией хромосомы 17 или мутацией гена *TP53*, у которых после лечения иммунологическими, химиотерапевтическими и таргетными препаратами (например, ибрутиниб) отмечается прогрессирование заболевания, имеют неблагоприятный прогноз его течения и представляют собой популяцию с неудовлетворенной медицинской потребностью. Результаты клинических исследований показали, что венетоклак, являющийся селективным, биодоступным ингибитором антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы для приема внутрь, индуцирует апоптоз клеток ХЛЛ и позволяет использовать альтернативные варианты лечения ХЛЛ как в монорежиме, так и в комбинации с ритуксимабом.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность применения венетоклакса при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ в рутинной клинической практике в России.

**Материалы и методы.** В России проведено многоцентровое наблюдательное проспективное исследование P19-569 FORTE. Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 24-месячного лечения. В течение этого периода лечащий врач проводил оценку объективного ответа на лечение в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ХЛЛ. Регистрации также подлежали последний результат оценки минимальной остаточной болезни, полученный в рамках лечения, а также методика этой оценки (если проводилась). Первичной конечной точкой была частота общего ответа через 12 мес после начала лечения.

**Результаты.** В исследовании принял участие 71 пациент с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, ранее получавший лечение. Медиана возраста составила 63 (35–83) года. Все пациенты относились к белой/европеоидной расе, большинство из них – мужчины. Согласно исходным характеристикам исследуемая популяция включала пациентов, ранее получавших интенсивную терапию: медиана числа линий предшествующей терапии составила 3 (1–8). У пациентов выявлен ряд факторов, связанных с риском неблагоприятного прогноза течения заболевания, включая признаки нарушения гена *TP53* в виде делеции хромосомы 17 или мутации *TP53*.

Через 12 мес после начала лечения частота общего ответа составила 68,6 %, полная ремиссия отмечалась у 41,4 % пациентов, в подгруппе монотерапии венетоклаксом данные показатели составили 63,3 и 42,9 %, в подгруппе терапии венетоклаксом в комбинации с ибрутинибом – 81,0 и 38,1 % соответственно. Через 24 мес после начала лечения частота общего ответа составила 71,4 %, полная ремиссия отмечалась у 45,7 % пациентов. В подгруппе монотерапии венетоклаксом эти показатели составили 67,3 и 46,9 %, в подгруппе терапии венетоклаксом в комбинации с ибрутинибом – 81,0 и 42,9 % соответственно. В течение 24 мес лечения проведена оценка минимальной остаточной болезни у 28 (40 %) пациентов, из них у 14 (50 %) зарегистрировано неопределяемое заболевание в периферической крови или костном мозге.

В ходе исследования зарегистрировано 23 летальных исхода. Медиана общей выживаемости не достигнута. У пациентов не выявлено лабораторных признаков синдрома лизиса опухоли. Большинство нежелательных явлений, приведших к смерти, представляли собой прогрессирование ХЛЛ, 2-я по величине группа – случаи инфекции SARS-CoV-2.

**Заключение.** Полученные данные подтверждают возможность проведения терапии венетоклаксом при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ.

**Ключевые слова:** хронический лимфоцитарный лейкоз, венетоклак, рутинная клиническая практика

**Для цитирования:** Дмитриева Е.А., Волошин С.В., Капланов К.Д. и др. Эффективность и безопасность применения венетоклакса при рецидивирующем/рефрактерном хроническом лимфоцитарном лейкозе в рутинной клинической практике в России. Онкогематология 2024;19(3):79–91.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-79-91>

## Efficacy and safety of venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Russia routine clinical practice

E.A. Dmitrieva<sup>1</sup>, S.V. Voloshin<sup>2</sup>, K.D. Kaplanov<sup>1</sup>, V. Toullet<sup>3</sup>, V.V. Zasyapkina<sup>4</sup>, O.V. Magdych<sup>4</sup>, E.F. Klinushkina<sup>5</sup>

<sup>1</sup>S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Build. 17, 5 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2<sup>nd</sup> Sovetskaya St., Saint Petersburg 191024, Russia;

<sup>3</sup>AbbVie; Riverwoods Blvd, Mettawa, IL 60045, United States;

<sup>4</sup>AbbVie; Build. A, 7 Lesnaya St., Moscow 125196, Russia;

<sup>5</sup>M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

**Contacts:** Elena Aleksandrovna Dmitrieva [elenohka201@rambler.ru](mailto:elenohka201@rambler.ru)

**Background.** Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a slowly progressive malignant disease that results in uncontrolled proliferation and accumulation of B-lymphocytes in the blood and bone marrow, and is the most common form of leukemia in Western countries. Patients with CLL and chromosome 17 deletion or *TP53* mutation who progress after treatment with immunological, chemotherapeutic, and targeted agents (e. g., ibrutinib) have a poor prognosis and represent a population with an unmet medical need. Clinical trial results have shown that venetoclax, a selective, bioavailable, orally administered inhibitor of the anti-apoptotic B-cell lymphoma protein, induces apoptosis in CLL cells and provides an alternative treatment option for CLL patients, either alone or in combination with rituximab.

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of venetoclax in relapsed/refractory CLL in Russia routine clinical practice.

**Materials and methods.** A multicenter observational prospective study P19-569 FORTE was conducted in Russia. The patients were monitored throughout the 24-month treatment period. During this period, the treating physician assessed the objective treatment response according to the International CLL Working Group criteria. The last minimal residual disease result obtained during treatment and the method of its assessment (if performed) were also to be recorded. The primary endpoint was the overall response rate at 12 months after initiation of treatment.

**Results.** The study included 71 previously treated patients with relapsed/refractory CLL. The median age was 63 (35–83) years. All patients were white/Caucasian, and the majority were male. According to baseline characteristics, the study population included patients who had previously received intensive therapy: the median number of previous therapy lines was 3 (1–8). A number of factors associated with the risk of an unfavorable prognosis have been identified in patients, including chromosome 17 deletion or *TP53* mutation.

12 months after the start of treatment, the overall response rate was 68.6 %, complete remission was observed in 41.4 % of patients; in the venetoclax monotherapy subgroup these parameters were 63.3 and 42.9 %, in the venetoclax with ibrutinib subgroup – 81.0 and 38.1 %, respectively. 24 months after the start of treatment, the overall response rate was 71.4 %, complete remission was observed in 45.7 % of patients; in the venetoclax monotherapy subgroup these parameters were 67.3 and 46.9 %, in the venetoclax with ibrutinib subgroup – 81.0 and 42.9 %, respectively. During 24 months of treatment, minimal residual disease was assessed in 28 (40 %) patients, of whom 14 (50 %) had undetectable disease in the peripheral blood or bone marrow.

There were 23 deaths during the study. The median overall survival was not achieved. No laboratory signs of tumor lysis syndrome were detected in patients. The majority of adverse events leading to death were CLL progression; the 2<sup>nd</sup> largest group were cases of SARS-CoV-2 infection.

**Conclusion.** The obtained data confirm the possibility of venetoclax therapy in relapsed/refractory CLL patients.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, venetoclax, routine clinical practice

**For citation:** Dmitrieva E.A., Voloshin S.V., Kaplanov K.D. et al. Efficacy and safety of venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Russia routine clinical practice. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3): 79–91. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-79-91>

## Введение

Согласно последним данным хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — наиболее распространенный вариант лейкоза у взрослых. Заболевание чаще встречается у мужчин (соотношение мужчин и женщин примерно 2:1), не зависит от этнической принадлежности, а медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 70 лет [1]. В России заболеваемость ХЛЛ в 2017 г. составила 2,95 случая на 100 тыс. населения, а медиана возраста на момент постановки диагноза — 68 лет [2]. Клиническое течение ХЛЛ и ответ на лечение сильно варьируют из-за молекулярной гетерогенности заболевания. Наиболее важными факторами неблагоприятного прогноза при ХЛЛ являются делеция короткого плеча хромосомы 17 (17p) и/или мутации гена *TP53*, которые определяют устойчивость к химиотерапии и меньшее время до прогрессирования заболевания при применении большинства препаратов таргетной терапии [3]. Делеция 17p выявляется у 3–10 % пациентов с впервые диагностированным ХЛЛ и у 40 % с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ (р/р ХЛЛ) [4, 5]. Мутация гена *TP53*, в свою очередь, обнаруживается у 4–37 % пациентов с ХЛЛ [6].

До недавнего времени стандартным методом лечения ХЛЛ являлась химиотерапия ограниченной длительности. При этом применяемые схемы характеризовались токсичностью и ограниченной эффективностью. Изучение биологических механизмов ХЛЛ позволило создать высокоэффективные препараты таргетной терапии, включая ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как ибрутиниб, а также венетоклак — ингибитор BCL2. Благодаря превосходящей эффективности таргетной терапии по сравнению с химиотерапией, а также более благоприятному профилю токсичности она стала новым стандартом лечения ХЛЛ. В отличие от химиотерапии эффективность и безопасность применения препаратов таргетной терапии не зависят от осложненного мутационного статуса генов. Такие препараты в настоящее время одобрены к применению в монорежиме или в комбинации с моноклональными антителами к CD20, однако их синергетические механизмы действия привели к поиску комбинаций новых таргетных препаратов [7]. Эти двухкомпонентные комбинации, преимущественно включающие ингибиторы тирозинкиназы Брутона и ингибиторы BCL2, продемонстрировали высокую эффективность и переносимость. Такие схемы могут стать будущим таргетной терапии ХЛЛ, по крайней мере для некоторых категорий пациентов.

Наконец, следует указать на отсутствие данных об эффективности и безопасности применения венетоклакса при р/р ХЛЛ в рутинной клинической практике в России.

**Цель исследования** — выявить эффективность и безопасность использования венетоклакса у пациентов

с р/р ХЛЛ, а также особенности его применения в условиях реальной клинической практики.

## Материалы и методы

В исследование включены взрослые пациенты с подтвержденным р/р ХЛЛ, ранее получавшие лечение. В исследование не включались пациенты, которым противопоказано применение венетоклакса, пациенты с трансформацией Рихтера, а также те, кто участвовал в каком-либо клиническом исследовании лекарственного препарата (ИЛП) для лечения ХЛЛ в течение 30 дней до начала терапии в рамках настоящего исследования. Схема лечения венетоклаксом назначалась по усмотрению врача в соответствии с местной клинической практикой и инструкцией по применению препарата до приглашения пациента к участию в исследовании.

После получения информированного согласия данные пациента, включая демографические, особенности ХЛЛ (например, статус делеции 17p или мутации гена *TP53*), сопутствующие заболевания, препараты сопутствующей терапии, информацию о лечении и результаты лабораторных анализов, заносились в электронную индивидуальную регистрационную карту. До начала терапии лечащий врач проводил оценку опухолевой нагрузки как предиктора синдрома лизиса опухоли (СЛО) и классифицировал ее как низкую, среднюю или высокую.

Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 24-месячного лечения. В течение этого периода лечащий врач проводил оценку объективного ответа на лечение в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ХЛЛ [8]. Клинический статус, результат оценки опухоли (результат клинического анализа крови, электрофореза белков, последней визуализационной оценки, в том числе дата (а также индекс риска злокачественности, тип сканера и результат ультразвукового исследования), клиническая оценка лимфаденопатий и их локализации и оценка органомегалии (гепатомегалии, спленомегалии)), результаты лабораторных анализов и оценки качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (HRQoL), регистрировались на исходном уровне каждые 3 мес в течение 12 мес, а затем через 18 ( $\pm 30$  дней) и 24 мес после начала лечения, что соответствовало циклам 3, 6, 9, 12, 18 и 24 комбинированной терапии. Регистрации также подлежали последний результат оценки минимальной остаточной болезни (МОБ), полученный в рамках 24-месячного периода лечения, и методика ее оценки (если проводилась). У большинства пациентов маркеры МОБ количественно определяли в периферической крови или в костном мозге с помощью 6-цветной цитометрии по методу, позволяющему обнаруживать 1 клетку ХЛЛ на 10 000 ( $10^{-4}$ ) лейкоцитов.

Кроме того, проводился сбор информации обо всех серьезных нежелательных явлениях (СНЯ),

нежелательных явлениях (НЯ), представляющих особый интерес, и любых несерьезных НЯ. В соответствии с программой клинических исследований венетоклакса СЛО расценивался как НЯ, представляющее особый интерес.

#### Этические аспекты

Наблюдательное исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и Федеральным законом от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных». До включения в исследование от каждого пациента было получено подписанное информированное согласие, и пациенты, не предоставившие такое согласие, не включались в исследование. Протокол и соответствующие документы исследования были представлены на рассмотрение и утверждение в центральный и/или местный (в соответствующих случаях) независимый этический комитет, и пациенты включались в исследование только после получения письменного разрешения со стороны данного комитета.

#### Статистические аспекты

Описательная статистика представлена для всех демографических и других исходных характеристик, параметров эффективности и безопасности, а также их изменений в ходе исследования (относительно исходного уровня) по временным точкам. Первичной конечной точкой была частота общего ответа (ЧОО) через 12 мес после начала лечения. Ее определяли как частоту регистрации полной ремиссии (ПР), ПР с неполным восстановлением костного мозга (нПР), частичной ремиссии (ЧР) или нодулярной ЧР (нЧР). В ходе анализа определяли долю пациентов, достигших объективного ответа (ПР, нПР, ЧР или нЧР), а также соответствующий точный 95 % доверительный интервал (ДИ) по методу Клоппера–Пирсона. Анализ ЧОО через 24 мес проводили аналогично анализу первичной конечной точки. Кроме того, в рамках анализа рассчитывали долю пациентов с неопределяемой, определяемой или не поддающейся оценке МОБ, а также соответствующий точный 95 % ДИ.

С учетом дизайна исследования оценки ответа на лечение и интервалы оценки не были стандартизированы, тем не менее проводился сбор информации о времени с 1-го приема венетоклакса до 1-го ответа на лечение и до наилучшего ответа. Длительность ответа определяли как число дней с момента регистрации 1-го ответа на лечение (ПР, нПР, ЧР или нЧР) до 1-го прогрессирования заболевания или смерти. Прогрессирование заболевания определяли как увеличение количества лимфоцитов, лимфаденопатию, гепатомегалию или спленомегалию на  $\geq 50$  % относительно исходного уровня, появление любых новых очагов или цитопений, связанных с заболеванием. Общую выживаемость, т. е. время до смерти пациента, определяли как число дней, прошедших с момента приема

1-й дозы венетоклакса до смерти. При отсутствии летального исхода данные таких пациентов цензурировали датой последнего наблюдения, подтверждающего, что они живы. Выживаемость без прогрессирования определяли как число дней, прошедших с момента приема 1-й дозы венетоклакса до 1-го прогрессирования заболевания или смерти. Время до отрицательного результата оценки МОБ определяли как число дней с момента приема 1-й дозы венетоклакса до 1-й регистрации неопределяемого заболевания в крови. Все анализы данных типа «время до наступления события» проводили с использованием метода Каплана–Майера.

Поисковый анализ также проводили в подгруппах пациентов, принимавших венетоклак в монорежиме и в комбинации с ибрутинибом. Для этих подгрупп приведены сводные данные о ЧОО (включая ПР, нПР, ЧР и нЧР) через 12 и 24 мес, а также результаты анализа общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Оценку HRQoL проводили с использованием опросника RAND-36 (версия 1.0). Сводные данные по каждой процедуре оценки для отдельных разделов опросника и соответствующие изменения относительно исходного уровня представлены с использованием стандартной описательной статистики. Средние значения определяли с использованием парного t-критерия. Графики средних значений и 95 % ДИ строили с учетом оценок, полученных по отдельным разделам опросника на каждом визите. Статистический анализ конечных точек оценки эффективности не проводили.

Данные по безопасности обобщены с использованием методов описательной статистики. Сводная информация приведена только для НЯ, возникших в ходе лечения (НЯВЛ). Явление расценивали как НЯВЛ, если оно возникало в день приема 1-й дозы венетоклакса или после него и не позднее чем через 30 дней после приема последней дозы.

#### Результаты

Из 71 пациента с р/р ХЛЛ, ранее получавшего лечение, соответствовавшего критериям участия в исследовании и подписавшего форму информированного согласия (популяция всех включенных в исследование пациентов), по крайней мере 1 дозу венетоклакса получил 71 (100 %) (популяция для оценки безопасности). Из них какие-либо данные после начала лечения получены у 70 (98,6 %) пациентов (популяция полного анализа). Популяция для оценки безопасности использовалась для анализа исходных демографических и клинических характеристик, а также данных по безопасности. Популяция полного анализа использовалась для анализа первичных и вторичных переменных.

Медиана возраста пациентов составляла 63 (35–83) года. Все пациенты относились к белой/европеоидной расе; большинство из них – мужчины (67,6 % мужчин, 32,4 % женщин).

Согласно исходным характеристикам исследуемая популяция включала пациентов, ранее получавших интенсивную терапию: медиана числа линий предшествующей терапии составляла 3 (1–8) (табл. 1). Кроме того, у пациентов выявлен ряд факторов, связанных с риском неблагоприятного прогноза течения заболевания, включая признаки нарушения гена *TP53* в виде делеции 17p или мутации *TP53*. До начала лечения венетоклаком оценка функционального статуса по

шкале Восточной объединенной онкологической группы у большинства пациентов составляла <2 баллов. Тем не менее число пациентов с низким функциональным статусом ( $\geq 2$  баллов) было значительным (38,2 %).

У большинства пациентов выявлено активное заболевание: у 59 (83,1 %) отмечались значимые В-симптомы (лихорадка, озноб, ночная потливость и снижение массы тела); у 50 (70,4 %) зарегистрированы симптомы или осложнения лимфаденопатии. С точки

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики всех включенных в исследование пациентов

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of all patients included in the study

Характеристика Characteristic	Число пациентов с доступными данными Number of patients with available data	Подгруппа монотерапии (n = 50) Monotherapy (n = 50)	Подгруппа комбинированной терапии (n = 21) Combination therapy (n = 21)	Всего (n = 71) Total (n = 71)
<b>Демографические характеристики</b> Demographic characteristics				
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	71	65,0 (48–83)	60,0 (35–82)	63,0 (35–83)
Мужчины, n (%) Male, n (%)	71	37 (74,0)	11 (52,4)	48 (67,6)
Медиана числа линий терапии (диапазон) Median number of therapy lines (range)	71	3,0 (1–8)	3,0 (1–8)	3,0 (1–8)
<b>Исходные результаты лабораторных исследований</b> Baseline laboratory tests				
Медиана уровня лактатдегидрогеназы (диапазон), МЕ/л Median lactate dehydrogenase level (range), IU/L	63	218 (97–1044)	209,5 (137–2504)	218 (97–2504)
Медиана уровня $\beta 2$ -микроглобулина (диапазон), г/л Median $\beta 2$ -microglobulin level (range), g/L	4	1,2 (0–2,9)	Нет данных No data	1,2 (0–2,9)
Медиана абсолютного числа лимфоцитов (диапазон), $\times 10^9$ /л Median absolute lymphocytes count (range), $\times 10^9$ /L	70	5,73 (0,64–301,9)	4,35 (0,6–116,1)	5,415 (0,6–301,9)
<b>Исходный клинический статус</b> Baseline clinical status				
Статус по шкале ECOG $\geq 2$ , n (%) ECOG status $\geq 2$ , n (%)	68	20 (42,6)	6 (28,6)	26 (38,2)
<b>Характеристики заболевания</b> Disease characteristics				
Стадия по Rai $\geq$ III, n (%) Rai stage $\geq$ III, n (%)	67	20 (43,5)	8 (38,1)	28 (41,8)
Стадия по Binet $\geq$ C, n (%) Binet stage $\geq$ C, n (%)	70	19 (38,8)	5 (23,8)	24 (34,3)
С мутацией гена <i>TP53</i> , n (%) <i>TP53</i> mutation positive, n (%)	26	8 (40,0)	3 (50,0)	11 (42,3)
С делецией 17p, n (%) Del(17p) positive, n (%)	56	15 (40,5)	13 (68,4)	28 (50,0)
С мутацией гена <i>TP53</i> и/или делецией 17p, n (%) <i>TP53</i> mutation and/or del(17p) positive, n (%)	57	15 (40,5)	14 (70,0)	29 (50,9)

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: процентные значения рассчитаны на основе числа достоверных оценок. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа.

**Note.** Here and in table 2: percentages are calculated based on the number of valid measurements. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

зрения СЛЮ большинство пациентов относились к категории низкого или среднего риска (26 (40,0 %) и 29 (44,6 %) соответственно), а 10 (15,4 %) пациентов – к категории высокого риска.

Информация о препаратах, применявшихся для интенсивного лечения ХЛЛ в рамках 3 предшествующих линий терапии и основанная на данных, указанных в индивидуальных регистрационных картах, представлена в табл. 2.

**Таблица 2.** Препараты, применявшиеся для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза в рамках предшествующих линий терапии, n (%)

**Table 2.** Previous medications for chronic lymphocytic leukemia at any line of therapy, n (%)

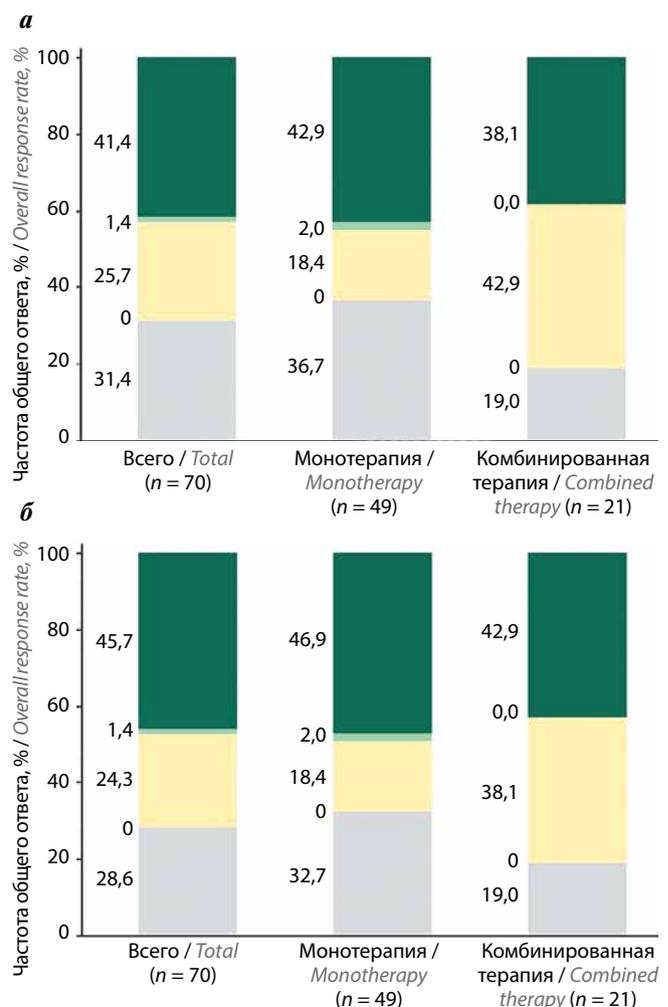
Препарат Drug	Подгруппа монотерапии (n = 50) Monotherapy (n = 50)	Подгруппа комбинированной терапии (n = 21) Combination therapy (n = 21)	Всего (n = 71) Total (n = 71)
Бендамустин Bendamustine	30 (60,0)	12 (57,1)	42 (59,2)
Хлорамбуцил Chlorambucil	2 (4,0)	3 (14,3)	5 (7,0)
Циклофосфамид Cyclophosphamide	40 (80,0)	13 (61,9)	53 (74,6)
Доксорубицин Doxorubicin	7 (14,0)	1 (4,8)	8 (11,3)
Флударабин Fludarabine	36 (72,0)	13 (61,9)	49 (69,0)
Обинутузумаб Obinutuzumab	7 (14,0)	4 (19,0)	11 (15,5)
Ритуксимаб Rituximab	46 (92,0)	16 (76,2)	62 (87,3)
Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб + акалабрутиниб) Bcr-tyk inhibitors (ibrutinib + acalabrutinib)	29 (58,0)	21 (100)	50 (70,4)
Прочие (эпирубицин + леналидомид + винкристин) Others (epirubicin + lenalidomide + vincristine)	10 (20,0)	2 (9,5)	12 (16,9)

Большинство (64,8 %) пациентов до начала приема венетоклакса получали лечение ибрутинибом. Две наиболее распространенные причины отмены терапии, получаемой непосредственно перед началом приема венетоклакса, – прогрессирование ХЛЛ (59,2 %) и устойчивость к терапии (18,3 %). В 11,3 % случаев

информация о причине прекращения предшествующей терапии отсутствовала. Венетоклак в составе комбинированной терапии назначен 29,6 % пациентов. Единственным новым препаратом таргетной терапии, применявшимся в комбинации с венетоклаксом, был ибрутиниб. Венетоклак в монорежиме, в свою очередь, назначен 70,4 % пациентов.

Через 12 мес после начала лечения ЧОО составила 68,6 %, а ПР отмечалась у 41,4 % пациентов. В подгруппе монотерапии венетоклаксом данные показатели составили 63,3 и 42,9 %, а в подгруппе комбинированной терапии – 81,0 и 38,1 % соответственно (рис. 1). Через 24 мес после начала лечения ЧОО составляла 71,4 %, а ПР отмечалась у 45,7 % пациентов. В подгруппе монотерапии венетоклаксом данные показатели составили 67,3 и 46,9 %, а в подгруппе комбинированной терапии – 81,0 и 42,9 % соответственно (см. рис. 1). Таким образом,

- Полная ремиссия / Complete remission
- Полная ремиссия с неполным восстановлением костного мозга / Complete remission with incomplete bone marrow recovery
- Частичная ремиссия / Partial remission
- Нодулярная частичная ремиссия / Nodular partial remission
- Ответ отсутствует / Non-response



**Рис. 1.** Частота общего ответа через 12 мес (а) и 24 мес (б) в популяции полного анализа

**Fig. 1.** Overall response rate at 12 (a) and 24 (b) months. Total analysis population

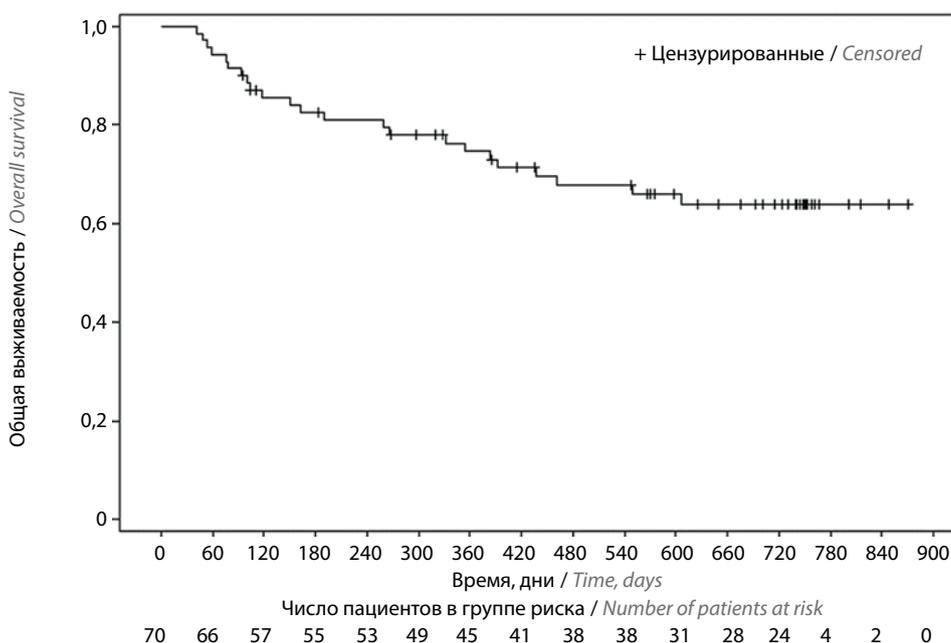


Рис. 2. График Каплана–Майера общей выживаемости в общей популяции пациентов  
Fig. 2. Overall survival Kaplan–Meier curve in total patient population

можно отметить, что с течением времени доля пациентов, у которых наилучшим ответом была ПР, увеличивалась как в целом, так и в подгруппах.

Медиана времени до 1-го ответа на лечение составила 92 дня (95 % ДИ 86–103), при этом 75 % ответов на лечение впервые зарегистрированы в течение примерно 5 мес с момента приема 1-й дозы венетоклакса. Медиана длительности не достигнута (95 % ДИ 565 – не достигнуто). В популяции, включавшей 70 пациентов, в течение периода наблюдения зарегистрировано в общей сложности 8 событий (случаев начала следующей терапии).

У большинства пациентов, для которых получены результаты оценки МОБ, ее маркеры количественно определяли с помощью 6-цветной цитометрии (пороговое значение <1 клетки ХЛЛ на 10000 ( $10^{-4}$ ) лейкоцитов). В течение 24 мес лечения оценка МОБ проведена для 28 (40 %) пациентов, из них у 14 (50 %) зарегистрировано неопределяемое заболевание в периферической крови или костном мозге. Всего в популяции, включавшей 70 пациентов, зарегистрировано 13 событий (случаев 1-й регистрации неопределяемого заболевания в крови). Медиана времени до регистрации отрицательного результата оценки МОБ составила 771 день (95 % ДИ 724 – не достигнуто), при этом в 75 % случаев неопределяемый уровень МОБ зарегистрирован в течение около 27,5 мес (медиана времени до регистрации отрицательного результата оценки МОБ составила 771 день (межквартильный интервал 722–839)) с момента приема 1-й дозы венетоклакса. Повторное появление МОБ отмечалось только у 2 пациентов. Летальные исходы у пациентов, у которых зафиксирован неопределяемый уровень МОБ, в рамках этого исследования не регистрировались.

В общей сложности в ходе исследования среди 70 пациентов зарегистрировано 23 летальных исхода. Медиана общей выживаемости не достигнута (рис. 2).

Показатели 1- и 2-летней выживаемости составили 0,75 (95 % ДИ 0,62–0,83) и 0,64 (95 % ДИ 0,50–0,74) соответственно. В популяции, включавшей 70 пациентов, у которых проводилась оценка выживаемости без прогрессирования, в целом зарегистрировано 32 случая прогрессирования заболевания (1-го прогрессирования по оценке врача или смерти). Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута. Показатели 1- и 2-летней выживаемости составили 0,68 (95 % ДИ 0,56–0,78) и 0,50 (95 % ДИ 0,37–0,62) соответственно. В подгруппе монотерапии, включавшей 49 пациентов, зарегистрирован 21 случай прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута (рис. 3). Показатели 1- и 2-летней выживаемости в подгруппе монотерапии составили 0,71 (95 % ДИ 0,56–0,82) и 0,53 (0,36–0,67) соответственно. В подгруппе комбинированной терапии, включавшей 21 пациента, зарегистрировано 11 случаев прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 606 дней (95 % ДИ 162 – не достигнуто).

Показатели 1- и 2-летней выживаемости в подгруппе комбинированной терапии составили 0,62 (95 % ДИ 0,38–0,79) и 0,43 (95 % ДИ 0,21–0,64) соответственно. Изменения средних оценок HRQoL, полученных с использованием опросника RAND, состоящего из 36 пунктов, в течение 24 мес относительно исходного уровня указывали на повышение показателей качества жизни по всем разделам опросника (рис. 4). Изменения (относительно исходного уровня) показателей физического здоровья, связанных с функциональным

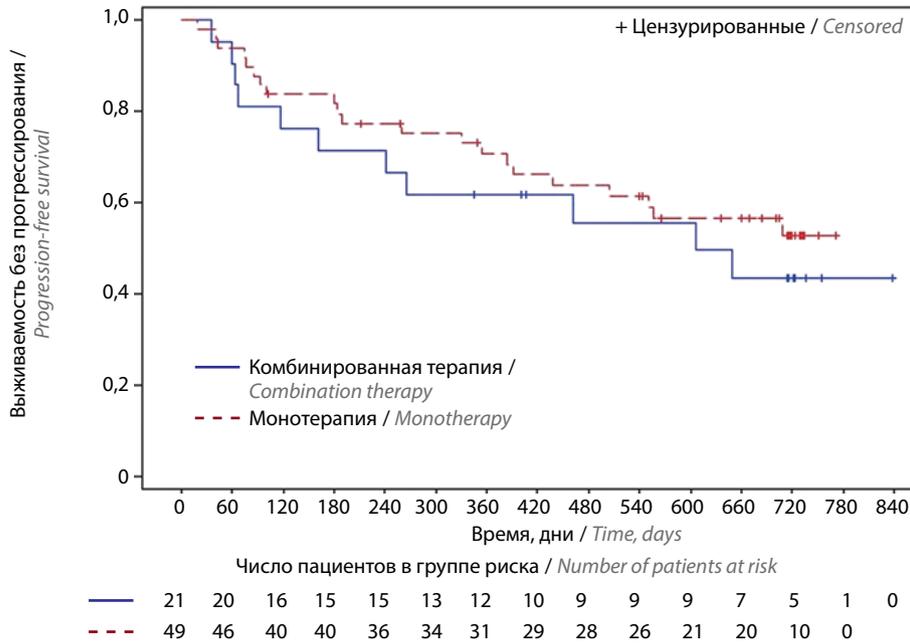


Рис. 3. График Каплана–Майера выживаемости без прогрессирования по подгруппам  
Fig. 3. Progression-free survival Kaplan–Meier curve by subgroups

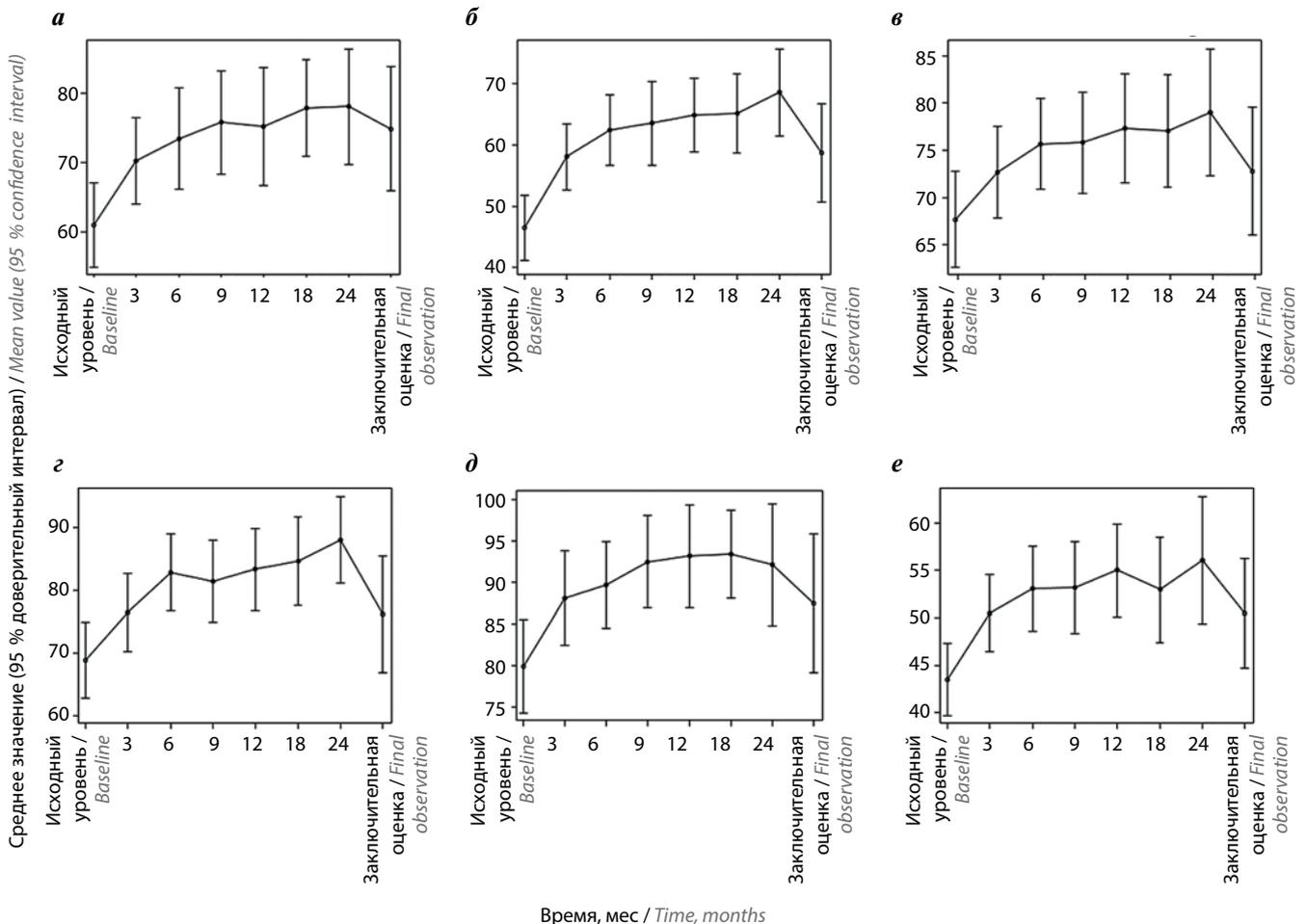


Рис. 4. Оценки состояния здоровья, полученные с использованием опросника RAND: а – физическое функционирование; б – энергичность/усталость; в – эмоциональное благополучие; г – социальное функционирование; д – боль; е – общее состояние  
Fig. 4. Health status scores using the RAND questionnaire: а – physical functioning; б – energy/fatigue; в – emotional well-being; г – social functioning; д – pain; е – general health

Таблица 3. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, с частотой регистрации  $\geq 5\%$ . Популяция для оценки безопасности

Table 3. Treatment-emergent adverse events occurring with an incidence of  $\geq 5\%$ . Safety assessment population

Системно-органный класс, предпочтительный термин System organ class, preferred term	Подгруппа монотерапии (n = 50) Monotherapy (n = 50)			Подгруппа комбинированной терапии (n = 21) Combination therapy (n = 21)			Всего (n = 71) Total (n = 71)		
	n (%)	95 % ДИ 95 % CI	Е	n (%)	95 % ДИ 95 % CI	Е	n (%)	95 % ДИ 95 % CI	Е
Любое нежелательное явление Any adverse event	20 (40,0)	26,4–54,8	23	14 (66,7)	43,0–85,4	18	34 (47,9)	35,9–60,1	41
Инфекции и инвазии Infections and infestations	13 (26,0)	14,6–40,3	16	8 (38,1)	18,1–61,6	10	21 (29,6)	19,3–41,6	26
Пневмония, вызванная COVID-19 COVID-19 pneumonia	10 (20,0)	10,0–33,7	12	4 (19,0)	5,4–41,9	5	14 (19,7)	11,2–30,9	17
Инфекция COVID-19 COVID-19	4 (8,0)	2,2–19,2	4	4 (19,0)	5,4–41,9	5	8 (11,3)	5,0–21,0	9
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	6 (12,0)	4,5–24,3	6	4 (19,0)	5,4–41,9	4	10 (14,1)	7,0–24,4	10
Хронический лимфоцитарный лейкоз Chronic lymphocytic leukaemia	6 (12,0)	4,5–24,3	6	4 (19,0)	5,4–41,9	4	10 (14,1)	7,0–24,4	10
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Blood and lymphatic system disorders	1 (2,0)	0,1–10,6	1	4 (19,0)	5,4–41,9	4	5 (7,0)	2,3–15,7	5
Нейтропения Neutropenia	1 (2,0)	0,1–10,6	1	4 (19,0)	5,4–41,9	4	5 (7,0)	2,3–15,7	5

**Примечание.** Здесь и в табл. 4: n (%) – число (доля) пациентов по крайней мере с 1 нежелательным явлением; Е – число нежелательных явлений; ДИ – доверительный интервал. Расчет 95 % ДИ проводился по методу Клоппера–Пирсона. Нежелательные явления закодированы с использованием Медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (версия 24.0).  
**Note.** Here and in table 4: n (%) – number (proportion) of patients with at least one adverse event; Е – number of adverse events; CI – confidence interval. 95 % CI are calculated using the Clopper–Pearson method. Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (v.24.0).

статусом, были более выраженными, чем показателей психического здоровья, связанных с психологическим и эмоциональным благополучием. Изменения большинства показателей относительно исходного уровня, зарегистрированные в течение 24 мес, могут расцениваться как клинически значимые, поскольку при использовании опросника RAND-36 таковыми считаются изменения в 3–5 баллов [9]. Однако выявленное повышение средних оценок HRQoL могло быть связано с тем, что пациенты с более плохим состоянием здоровья досрочно исключались из исследования по различным причинам или отказывались от дальнейшей оценки HRQoL раньше, чем более здоровые пациенты, что могло приводить к отклонению средних оценок вверх от истинного значения. На это указывают сравнительно небольшие изменения относительно исходного уровня, выявленные в ходе заключительной оценки, которая в рамках настоящего исследования проводилась в течение  $\pm 30$  дней после последнего дня лечения.

В популяции для оценки безопасности у 44 (62,0 %) пациентов выявлено в общей сложности 81 НЯВЛ. Наиболее распространенные (зарегистрированы у  $\geq 5\%$  пациентов) из них:

- пневмония, вызванная COVID-19, – 17 случаев у 14 (19,7 %) пациентов;
- прогрессирование ХЛЛ – 10 случаев у 10 (14,1 %) пациентов;
- инфекция COVID-19 – 9 случаев у 8 (11,3 %) пациентов;
- нейтропения – 5 случаев у 5 (7,0 %) пациентов.

Частота возникновения прочих НЯВЛ не превышала 5 % (табл. 3).

Среди зарегистрированных НЯВЛ 43 (у 29 (40,8 %) пациентов) расценены как явления тяжелой степени; 37 (у 11 (15,5 %) пациентов) – средней степени; 11 (у 4 (5,6 %) пациентов) – легкой степени; 52 (у 34 (47,9 %) пациентов) – как СНЯ, так как соответствовали критериям серьезности. Наиболее распространенные СНЯ:

Таблица 4. Нежелательные явления, приведшие к смерти. Популяция для оценки безопасности (n = 71)

Table 4. Adverse events leading to death in safety assessment population (n = 71)

Системно-органный класс, предпочтительный термин System organ class, preferred term	n (%)	95 % ДИ 95 % CI	E
Любое нежелательное явление Any adverse event	22 (31,0)	20,5–43,1	24
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	11 (15,5)	8,0–26,0	12
Хронический лимфоцитарный лейкоз Chronic lymphocytic leukaemia	10 (14,1)	7,0–24,4	10
Пролимфоцитарный лейкоз Prolymphocytic leukaemia	1 (1,4)	0,0–7,6	1
Рак предстательной железы Prostate cancer	1 (1,4)	0,0–7,6	1
Инфекции и инвазии Infections and infestations	8 (11,3)	5,0–21,0	8
Инфекция COVID-19 COVID-19 infection	4 (5,6)	1,6–13,8	4
Пневмония, вызванная COVID-19 COVID-19 pneumonia	4 (5,6)	1,6–13,8	4
Общие нарушения и реакции в месте введения General disorders and administration site conditions	3 (4,2)	0,9–11,9	3
Смерть Death	2 (2,8)	0,3–9,8	2
Отсутствие эффективности препарата Drug ineffective	1 (1,4)	0,0–7,6	1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1,4)	0,0–7,6	1
Эмболия легочной артерии Pulmonary embolism	1 (1,4)	0,0–7,6	1

- пневмония, вызванная COVID-19, – у 13 (18,3 %) пациентов;
- прогрессирование ХЛЛ – у 10 (14,1 %) пациентов;
- инфекция COVID-19 – у 6 (8,5 %) пациентов.

Частота возникновения прочих СНЯ не превышала 5 %. У 15 (21,1 %) пациентов зарегистрированы 25 НЯВЛ, которые расценены как имеющие по крайней мере возможную причинно-следственную связь с ИЛП (включая 6 СНЯ, зарегистрированных у 2 (2,8 %) пациентов).

В ходе исследования не зарегистрировано случаев СЛО, которые, согласно программе клинических исследований венетоклакса, относились к НЯВЛ. У 17 (23,9 %) пациентов по крайней мере 1 зарегистрированное НЯВЛ привело к полному прекращению приема венетоклакса, при этом основной причиной являлось прогрессирование ХЛЛ; у 5 (7,0 %) – к временному прекращению приема венетоклакса; у 3 (4,2 %) – к снижению дозы венетоклакса. Информация о НЯ, которые привели к смерти, представлена в табл. 4.

В общей сложности летальные исходы по любой причине зарегистрированы у 23 (32,4 %) пациентов. Из них 21 (29,6 %) пациент умер в течение периода лечения (30 дней после приема последней дозы ИЛП), а 2 (2,8 %) – после прекращения лечения (>30 дней после приема последней дозы ИЛП). Только 2 НЯВЛ, приведших к смерти, расценены как имеющие по крайней мере возможную причинно-следственную связь с ИЛП – к ним относились 2 случая прогрессирования ХЛЛ. Все летальные исходы, связанные с ХЛЛ, возникли в результате прогрессирования заболевания. В ходе исследования не зарегистрировано случаев наступления беременности.

Опухолевая нагрузка в ходе исследования постепенно снижалась. При этом снижение было не таким быстрым, чтобы привести к развитию СЛО. Метаболические нарушения, потенциально связанные с СЛО, такие как гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, гиперурикемия, повышение уровня креатинина и лактатдегидрогеназы, и регистрируемые как

НЯВЛ или соответствующие критериям Говарда, но не регистрируемые как НЯВЛ, отсутствовали. Одно зарегистрированное СНЯ (азотемия), расцененное как не имеющее причинно-следственной связи с исследованием, не привело к изменению дозы ИЛП и разрешилось выздоровлением пациента.

### Обсуждение

Показатели частоты ответа на лечение и выживаемости, полученные в рамках настоящего исследования, сопоставимы с таковыми при применении венетоклакса в популяции пациентов с р/р ХЛЛ, ранее получавших преимущественно интенсивную терапию [3, 10–13], включая тех, кто ранее получал ингибиторы тирозинкиназы Брутона [14]. Согласно результатам оценки ЧОО и МОБ через 12 и 24 мес выраженность ответа немного увеличивалась со временем. Считается, что у большинства пациентов с р/р ХЛЛ неопределяемый уровень МОБ на фоне терапии венетоклаксом фиксируется в течение 24 мес [15]. В рамках данного исследования неопределяемый уровень МОБ чаще всего фиксировался в течение примерно 27,5 мес с момента приема 1-й дозы венетоклакса. Это могло быть связано с нерегулярностью или разным временем проведения оценок. Повторное появление МОБ отмечалось только у 2 пациентов. Летальные исходы у пациентов, у которых зафиксирован неопределяемый уровень МОБ, в рамках данного исследования не регистрировались.

Случаи СЛО в ходе настоящего исследования не фиксировались, при этом у 15,4 % пациентов риск возникновения СЛО расценивался как высокий. Отсутствие таких случаев, вероятно, связано с соблюдением рекомендаций по профилактике СЛО. В ходе недавних клинических исследований клинические случаи СЛО также не регистрировались [11, 13, 16].

Большинство НЯВЛ, приведших к смерти, относились к случаям прогрессирования ХЛЛ (10 явлений,

зарегистрированных у 10 (14,1 %) пациентов), а 2-я по величине группа (8 явлений, зарегистрированных у 8 (11,3 %) пациентов) относилась к системно-органному классу «инфекции и инвазии», который в рамках данного исследования включал инфекцию COVID-19/пневмонию, вызванную COVID-19. Согласно опубликованным данным пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями особенно восприимчивы к вирусу SARS-CoV-2 и подвержены тяжелым формам инфекции COVID-19 [17, 18]. Повышенный риск развития инфекций при ХЛЛ связан с многочисленными иммунными нарушениями, возникающими у данных пациентов [19]. Кроме того, пациенты с ХЛЛ могут быть более восприимчивы к инфекции COVID-19 из-за возраста и связанной с лечением иммуносупрессии. Все это может объяснить высокий уровень смертности (11,3 %) из-за инфекции COVID-19/пневмонии, вызванной COVID-19, в рамках данного исследования.

Хотя считается, что по сравнению с непрерывной терапией применение комбинации ибрутиниба и венетоклакса может снизить частоту возникновения НЯВЛ, из-за ограничений настоящего исследования и относительно небольшой выборки выявить определенную тенденцию в этом отношении сложно. Следует также отметить, что исследование проводилось с участием пациентов с р/р ХЛЛ и нельзя считать, что полученные результаты будут применимы к пациентам с ХЛЛ, получающим венетоклаксом в рамках 1-й линии терапии.

### Заключение

Эффективность и безопасность применения венетоклакса в рутинной клинической практике в России оценивались в популяции пациентов с р/р ХЛЛ, ранее получавших лечение. Полученные данные подтверждают возможность проведения терапии венетоклаксом при данном заболевании.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer stat facts: leukemia – chronic lymphocytic leukemia (CLL). The surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute. 2023. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
2. Клинические рекомендации. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. 2020. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/134\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/134_1)  
Clinical recommendations. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. 2020. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/134\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/134_1)
3. Hallek M., Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol* 2021;96(12):1679–705. DOI: 10.1002/ajh.26367
4. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343(26):1910–6. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602
5. Schnaiter A., Stilgenbauer S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27(2):289–301. DOI: 10.1016/j.hoc.2013.01.008
6. Zenz T., Völlmer D., Trbusek M. et al. European Research Initiative on CLL (ERIC). TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia* 2010;24(12):2072–9. DOI: 10.1038/leu.2010.208

7. Kipps T.J., Choi M.Y. Targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer J* 2019;25(6):378–85. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000416
8. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131(25):2745–60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398
9. Hays R.D., Morales L.S. The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Ann Med* 2001;33(5):350–7. DOI: 10.3109/07853890109002089
10. Roberts A.W., Davids M.S., Pagel J.M. et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1513257
11. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(6):768–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5
12. Mato A.R., Thompson M., Allan J.N. et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica* 2018;103(9):1511–7. DOI: 10.3324/haematol.2018.193615
13. Jones J.A., Mato A.R., Wierda W.G. et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(1):65–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30909-9
14. Eyre T.A., Kirkwood A.A., Gohill S. et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. *Br J Haematol* 2019;185(4):656–69. DOI: 10.1111/bjh.15802
15. Lew T.E., Anderson M.A., Lin V.S. et al. Undetectable peripheral blood MRD should be the goal of venetoclax in CLL, but attainment plateaus after 24 months. *Blood Adv* 2020;4(1):165–73. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000864
16. Coutre S., Choi M., Furman R.R. et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018;131(15):1704–11. DOI: 10.1182/blood-2017-06-788133
17. Robilotti E.V., Babady N.E., Mead P.A. et al. Determinants of severity in cancer patients with COVID-19 Illness [Updated in: *Nat Med* 2020;26(8):1218–23]. medRxiv [Preprint] 2020:2020.05.04.20086322. DOI: 10.1101/2020.05.04.20086322
18. Malard F., Genthon A., Brissot E. et al. COVID-19 outcomes in patients with hematologic disease. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(11):2180–4. DOI: 10.1038/s41409-020-0931-4
19. Langerbeins P., Eichhorst B. Immune dysfunction in patients with chronic lymphocytic leukemia and challenges during COVID-19 pandemic. *Acta Haematol* 2021;144(5):508–18. DOI: 10.1159/000514071

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность Андрею Мироному (ООО «ОСТ») за помощь в написании статьи.  
**Acknowledgment.** The authors express their gratitude to Andrey Mironyuk (OST LLC) for his assistance in article writing.

#### Вклад авторов

Е.А. Дмитриева, С.В. Волошин, К.Д. Капланов, В. Тулие, В.В. Засыпкина, О.В. Магдых, Е.Ф. Клинушкина: анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы имели доступ к соответствующим данным.

#### Authors' contributions

E.A. Dmitrieva, S.V. Voloshin, K.D. Kaplanov, V. Toullet, V.V. Zasyapkina, O.V. Magdych, E.F. Klinushkina: data analysis and interpretation, article writing and editing, final article approval.

All authors had access to the relevant data.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Дмитриева / E.A. Dmitrieva: <https://orcid.org/0000-0002-3866-4510>

С.В. Волошин / S.V. Voloshin: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

К.Д. Капланов / K.D. Kaplanov: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

Е.Ф. Клинушкина / E.F. Klinushkina: <https://orcid.org/0000-0001-8249-5753>

#### Конфликт интересов

Е.А. Дмитриева, Е.Ф. Клинушкина не имеют определенной или материальной финансовой заинтересованности, относящейся к исследованию, описанному в настоящей статье.

С.В. Волошин являлся исследователем в рамках исследований компаний «ЭббВи», «БМС», «Биокад», «Янссен», «МСД», «Новартис», «Рош» и «Р-Фарм», представителем компаний «ЭббВи», «Биокад», «Янссен», «МСД», «Новартис», «Рош» и «Р-Фарм», а также консультантом компаний «ЭббВи», «Биокад», «Янссен», «МСД», «Новартис», «Рош» и «Р-Фарм».

К.Д. Капланов являлся исследователем в рамках исследований компаний «ЭббВи», «Янссен» и «Рош».

В. Тулие, врач, руководитель международного онкологического подразделения компании «ЭббВи», является сотрудницей и владелицей акций и опционов на акции компании «ЭббВи Фармасьютикалз».

В.В. Засыпкина, О.В. Магдых являются сотрудниками компании «ЭббВи».

#### Conflict of interest

E.A. Dmitrieva, E.F. Klinushkina have no specific or material financial interest related to the study described in this article.

S.V. Voloshin was an investigator in trials of AbbVie, BMS, Biocad, Janssen, MSD, Novartis, Roche and R-Pharm companies; was a representative of AbbVie, Biocad, Janssen, MSD, Novartis, Roche and R-Pharm companies; was a consultant for AbbVie, Biocad, Janssen, MSD, Novartis, Roche and R-Pharm companies.

K.D. Kaplanov was an investigator in trials of AbbVie, Janssen and Roche companies.

V. Toullet, MD, Head of the International Oncology Division of AbbVie is an employee of and holds stock and stock options in AbbVie Pharmaceuticals.

V.V. Zasyapkina, O.V. Magdych are employees of AbbVie.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке ООО «ЭббВи».

**Funding.** The study was conducted with the support of AbbVie.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы». Протокол P19-569, версия 5.0, от 18.05.2020.

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 S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department. Protocol P19-569, version 5.0, dated 18.05.2020.

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