

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-153-158>

Мосунетузумаб при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме на примере клинических случаев

Я.В. Крылова, Е.В. Кондакова, А.Н. Гавриленко, А.М. Чекалов, Л.В. Федорова, Л.В. Стельмах, Е.В. Бабенко, Т.С. Щеголева, А.А. Гусак, В.В. Байков, Н.Б. Михайлова, А.Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Яна Викторовна Крылова yana.bloodgem@gmail.com

Достижения последних лет в диагностике и понимании патогенеза фолликулярной лимфомы (ФЛ) оказали значительное влияние на терапевтическую тактику. Существенно увеличилась продолжительность жизни пациентов. В настоящее время 5-летняя общая выживаемость больных ФЛ достигает 90 %, а ее медиана приближается к 20 годам. Тем не менее ФЛ по-прежнему представляет собой неизлечимое заболевание с периодами ремиссий и рецидивов, требующее многочисленных курсов терапии в течение жизни пациента.

Основную проблему представляет лечение пациентов с рефрактерными/рецидивирующими формами ФЛ, особенно начиная с 3-й линии терапии, а также с первично-резистентным течением и ранними (в первые 2 года) рецидивами. Поэтому, несмотря на индолентный характер течения ФЛ у большинства больных, сохраняется потребность в новых лекарственных препаратах, способных обеспечить повышение эффективности лечения при минимальной токсичности и одновременно поддерживать высокое качество жизни, главным образом при наличии первичной рефрактерности, раннего прогрессирования и на более поздних линиях терапии. В последние годы исследовались новые таргетные препараты – ингибиторы PI3K, EZH2, а также иммунологические препараты (CAR-T-клеточная терапия и биспецифические антитела). В статье представлены возможности терапии рефрактерных/рецидивирующих форм ФЛ на 3-й и последующих линиях.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, рецидивирующая, рефрактерное течение, мосунетузумаб

Для цитирования: Крылова Я.В., Кондакова Е.В., Гавриленко А.Н. и др. Мосунетузумаб при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме на примере клинических случаев. Онкогематология 2024;19(3):153–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-153-158>

Mosunetuzumab for relapsed or refractory follicular lymphoma: a case study

Ya. V. Krylova, E. V. Kondakova, A. N. Gavrilenko, A. M. Chekalov, L. V. Fedorova, L. V. Stelmakh, E. V. Babenko, T. S. Shchegoleva, A. A. Gusak, V. V. Baykov, N. B. Mikhailova, A. D. Kulagin

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Yana Viktorovna Krylova yana.bloodgem@gmail.com

Recent advances in the diagnosis and understanding of follicular lymphoma (FL) pathogenesis have had a significant impact on therapeutic tactics. The life expectancy of patients has increased significantly. Currently, the 5-year overall survival of FL patients achieved 90 %, and its median is approaching 20 years. However, FL remains an incurable disease with periods of remission and relapse, requiring multiple therapy courses throughout the patient's life.

The main problem is the treatment of patients with refractory/relapsed forms, especially after 3rd line of therapy, as well as with a primarily resistant course and early (in the first 2 years) relapses. Therefore, despite the indolent FL course in most patients, there remains a need for new drugs that can ensure increased treatment efficacy with minimal toxicity and simultaneously maintain a high quality of life, mainly in the presence of primary refractoriness, early progression and in later lines of therapy. In recent years, new targeted drugs have been studied – phosphoinositide 3-kinase, enhancer of zeste homolog 2 inhibitors, as well as immunological drugs (CAR-T therapy (CAR – chimeric antigen receptor) and bispecific antibodies).

The article presents the possibilities of treatment for refractory/relapsed FL as 3rd and subsequent therapy lines.

Keywords: follicular lymphoma, relapsed, refractory course, mosunetuzumab

For citation: Krylova Ya.V., Kondakova E.V., Gavrilenko A.N. et al. Mosunetuzumab for relapsed or refractory follicular lymphoma: a case study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):153–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-153-158>

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – наиболее распространенная индолентная лимфома, занимает 2-е место (после диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы) по частоте встречаемости среди неходжкинских лимфом [1]. Применение современных терапевтических подходов увеличило общую выживаемость (ОВ) пациентов, которая в настоящее время составляет около 20 лет [2]. Но, несмотря на научные достижения, ФЛ до сих пор остается неизлечимым заболеванием с гетерогенным клиническим и биологическим течением, предсказать которое на сегодняшний день не представляется возможным [3].

У большинства пациентов в течении заболевания возникает несколько рецидивов, при этом продолжительность каждой последующей ремиссии короче предыдущей, и у половины пациентов ко 2-му рецидиву развивается двойная рефрактерность, то есть неэффективность анти-CD20-моноклональных антител и алкилирующих препаратов, которые обычно используются в 1-й и 2-й линиях терапии [4–8]. В таких случаях продолжение иммунохимиотерапии для достижения длительной ремиссии представляется малоперспективным. При первичной резистентности и раннем рецидиве цитостатическая терапия также малоэффективна. Для таких пациентов можно рассмотреть 2 класса лекарств: таргетные препараты, воздействующие на определенные молекулы сигнальных путей в опухолевых клетках, и иммунологические препараты, активирующие либо собственные иммунные Т-клетки, соединяя их с опухолевой клеткой (биспецифические антитела), либо *ex vivo* модифицированные собственные Т-клетки, способные уничтожить злокачественные В-лимфоциты (CAR-T-клеточная терапия).

К новым таргетным препаратам относятся ингибиторы PI3K (иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб) и EZH2 (тазаметостат). Ингибиторы PI3K активно изучались при индолентных лимфомах с 2014 по 2021 г. В исследованиях 2-й фазы иделалисиб показал достижение общего (ОО) и полного ответа (ПО) у 57 и 14 %, а дувелисиб – у 42 и 1 % больных соответственно [9, 10]. Копанлисиб, единственный внутривенный препарат в этой группе, продемонстрировал ОО 60 % и медиану выживаемости без прогрессирования 12,5 мес [11]. Однако при длительном наблюдении за пациентами отмечено большое число побочных эффектов, в основном инфекционных, а также иммунных. Кроме того, не отмечено существенного превосходства этой группы препаратов над режимами иммунохимиотерапии, поэтому в настоящий момент ингибиторы PI3K не ис-

пользуются. Тазаметостат – прямой ингибитор эпигенетического модулятора EZH2. Приблизительно в 20 % случаев ФЛ обнаруживается мутация в гене *EZH2*, усиливающая его активность. Среди пациентов с мутацией, получивших ранее как минимум 2 линии терапии, ОО достигнут у 69 %, а ПО – у 13 %. У пациентов без мутации в гене *EZH2* эти показатели составили 35 и 4 % соответственно [12].

Новые методы иммунной Т-клеточной терапии существенно изменили подходы к лечению рефрактерной/рецидивирующей ФЛ (р/р ФЛ). В последние 3 года одобрены анти-CD19 CAR-T-клеточная терапия, аксикабтаген цилолейцел, тисагенлеклейцел, лизокабтаген маралеуцел с многообещающей эффективностью при р/р ФЛ в ≥ 3 линиях терапии [13–15]. В исследовании 2-й фазы ZUMA-5 аксикабтагена цилолейцела у больных с рецидивом ФЛ после ≥ 2 линий терапии ОО и полный метаболический ответ (ПМО) составили 92 и 77 % соответственно. В такой же популяции больных тисагенлеклейцел и лизокабтаген маралеуцел показали аналогичные результаты: ОО – 86 и 97 %, ПМО – 69 и 94 % соответственно.

Основные побочные эффекты CAR-T-клеточной терапии – синдром выброса цитокинов (СВЦ), встречающийся у большинства больных, и нейротоксичность, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками. Недостаток метода – сложность приготовления CAR-T-продукта, необходимость предварительного получения Т-лимфоцитов от больного методом лейкофереза, *in vitro* манипуляции с Т-клетками, проверка качества полученного продукта. Существуют также логистические проблемы доставки материала от пациента в лабораторию и обратно. Весь процесс приготовления препарата занимает ≥ 1 мес, что создает значительные препятствия для пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием, которым требуется немедленное лечение [16–18]. В отличие от CAR-T-клеток, биспецифические моноклональные антитела не требуют индивидуального приготовления и имеют более благоприятный спектр токсичности.

Мосунетузаб – полностью гуманизированное полноразмерное биспецифическое моноклональное антитело класса IgG1, созданное с использованием технологии «выступы в отверстиях», которое связывается как с CD3, так и с CD20, тем самым перенаправляя Т-клетки на взаимодействие со злокачественными В-клетками и их элиминацию [19]. Модифицированный агликозилированный Fc-домен этого антитела обеспечивает снижение частоты осложнений, связанных с активацией комплемента, и блокирует ряд других

эффекторных функций [20]. Результаты доклинических исследований показали, что мосунетузумаб индуцирует быструю и устойчивую активацию и пролиферацию Т-клеток и обладает потенциалом даже при низком уровне CD20-экспрессирующих В-клеток [19].

Препарат одобрен по результатам открытого одногруппового многоцентрового исследования II фазы GO29781 [21]. В него включены 90 пациентов с ФЛ, средний возраст 60 (29–90) лет. У большинства из них наблюдалась распространенная стадия заболевания (76,7 %), имелась рефрактерность к предыдущей линии терапии (68,9 %), включая рефрактерность как к антителам к CD20, так и к алкилирующим агентам (53,3 %). Ряду пациентов (21,1 %) выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и CAR-T-терапия (3,3 %), а 52,2 % принадлежали к когорте POD24. Мосунетузумаб назначался 21-дневными циклами с поэтапным повышением дозы и премедикацией глюкокортикостероидами в сочетании с парацетамолом и антигистаминными препаратами, что снижало риск развития СВЦ и позволяло применять препарат амбулаторно. У достигших ПО лечение завершалось после 8 циклов, в то время как у пациентов с частичным ответом (ЧО) или стабилизацией заболевания оно продолжалось до 17 циклов [22]. Повторное лечение назначалось при рецидиве заболевания после ПО на терапию мосунетузумабом [23]. Показатели ОО и ПО составили 80 и 60 % соответственно вне зависимости от мутационного статуса опухоли и значимых различий в подгруппах. Медиана времени до 1-го ответа составила 1,4 (1,2–2,9) мес. Данные обновленного анализа, представленные на ежегодном собрании Европейской гематологической ассоциации в июне 2024 г., показали, что при медиане наблюдения 37,4 мес частота ОО оставалась высокой (77,8 %), 60 % пациентов имели ПО. Высокие показатели частоты ОО привели к устойчивому ответу с медианой длительности 35,9 мес, тогда как медиана длительности ПО не достигнута и длительность ПО 30 мес наблюдалась у 71 % пациентов [24]. Двухлетняя выживаемость пациентов с р/р ФЛ, у которых достигнут ПО, составила 100 % [25]. Таким образом, монотерапия мосунетузумабом фиксированной длительности позволила достигнуть высоких показателей эффективности в популяции предлеченных пациентов с р/р ФЛ [26].

Что касается токсичности, СВЦ был наиболее частым нежелательным явлением у 44 % пациентов, но это осложнение имело преимущественно легкую степень тяжести (I степень – у 26 %, II степень – у 17 %), носило транзиторный характер и ограничивалось в основном 1-м циклом. Тяжелые формы СВЦ не регистрировались. Неврологические нарушения также встречались с очень низкой частотой (5 %), и все явления были купированы. Инфекционные осложнения \geq III степени наблюдались в 14 % случаев. Частота нежелательных явлений была сопоставима в группах пациентов в возрасте >65 и <65 лет. Зарегистрировано

только 2 (2 %) случая смерти. Восстановление В-лимфоцитов зафиксировано у 59 % пациентов через 12 мес и у 61 % через 24 мес после терапии [21].

В настоящее время проводится много клинических исследований, в которых оценивается эффективность мосунетузумаба как при агрессивных, так и при индолентных неходжкинских лимфомах, как в монорежиме, так и в сочетании с другими лекарственными препаратами, как внутривенно, так и подкожно, а также на более ранних этапах лечения ФЛ. Уже опубликованы некоторые предварительные результаты этих исследований, которые подтверждают эффективность мосунетузумаба при различных лимфоидных опухолях с хорошим профилем безопасности.

Информация об эффективности и безопасности мосунетузумаба у пациентов с р/р ФЛ за пределами клинических исследований крайне ограничена. В НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова накоплен опыт терапии 4 пациентов с р/р ФЛ, получивших мосунетузумаб в монорежиме. Приводим клинические наблюдения.

Клинический случай 1

Пациентке, 1963 года рождения, в январе 2015 г. поставлен диагноз ФЛ, стадия IVA, с конгломератом забрюшинных лимфатических узлов. Назначена иммунохимиотерапия по схеме R-CHOP (ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин + винкристин + преднизолон). По ее завершении верифицировано прогрессирование заболевания. Проведена 2-я линия терапии по схеме RB (ритуксимаб + бендамустин) с достижением ПМО. После поддерживающего лечения выполнена контрольная позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), по результатам которой документирован рецидив заболевания. Повторная биопсия подтвердила рецидив ФЛ. Проведение терапии спасения по схеме R-DHAP (ритуксимаб + дексаметазон + цитарабин + цисплатин) позволило достичь ПЭТ-негативного ответа. От консолидации с помощью аутологичной ТГСК пациентка отказалась.

Через 14 мес появилось образование в области волосяной части головы. В ходе комплексного обследования диагностирован очередной рецидив ФЛ. Пациентке рекомендована терапия мосунетузумабом. ПО достигнут после 4 циклов лечения. Из осложнений после 1-го цикла отмечены СВЦ I степени и повышение уровня аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, после 6-го цикла – COVID-19 с развитием пневмонии, КТ-2 (40 %). Противомикробная и патогенетическая терапии имели положительный эффект, однако персистенция вируса наблюдалась около 30 дней. Проведено всего 6 рекомендованных циклов из 8. При контрольном обследовании у пациентки сохраняется ремиссия, длительность которой на момент написания статьи составляет 26 мес.

Клинический случай 2

Пациенту, 43 лет, в августе 2018 г. поставлен диагноз ФЛ, IV стадия, с высокой опухолевой нагрузкой. Выполнена индукционная терапия по схеме R-EPOCH-21 (ритуксимаб + этопозид + преднизолон + винкристин + циклофосфамид + доксорубин) — без эффекта по данным ПЭТ/КТ. По результатам терапии 2-й линии по схеме GB (обинутузумаб + бендамустин) достигнут ПМО. Две попытки афереза стволовых клеток периферической крови были неэффективны. Инициирована поддерживающая терапия обинутузумабом. В межинтервальный период пациент перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19. По результатам контрольной ПЭТ/КТ констатирован рецидив. В 3-й линии терапии использовали дувелисиб (в ходе клинического исследования), достигнут ЧО, но в связи с развитием токсического альвеолита III степени пациент исключен из исследования.

Через 4 мес по результатам ПЭТ/КТ зафиксировано прогрессирование заболевания. Выполнена терапия 4-й линии по схеме G-Lepa (обинутузумаб + леналидомид), ответ не получен. В качестве 5-й линии терапии применили мосунетузумаб. Пациент переносил лечение удовлетворительно, после 1-го цикла отмечено развитие СВЦ I степени, опоясывающего герпеса. В дальнейшем нежелательные явления не обнаружены. При рестадировании зафиксирован ПЭТ-негативный ответ. С учетом характера течения заболевания пациенту выполнена аллогенная неродственная HLA-частичная совместимая ТГСК (9/10 HLA m/m DRB1). Через 13 мес после аллогенной ТГСК пациент имеет нормальный функциональный статус, без признаков рецидива заболевания и с наличием контролируемой реакции «трансплантат против хозяина».

Клинический случай 3

Пациентке, 50 лет, в апреле 2012 г. диагностирована ФЛ, стадия IIIA, с диссеминированным поражением лимфатических узлов. Инициирована анти-CD20-терапия в монорежиме с достижением ЧО по данным компьютерной томографии и последующим назначением поддерживающего лечения ритуксимабом. По завершении лечения зафиксировано прогрессирование заболевания. Пациентка получила 2-ю линию терапии по схеме RB с ЧО по результатам компьютерной томографии. В дальнейшем на фоне поддерживающей терапии ритуксимабом документировано прогрессирование заболевания — рост шейных и подмышечных лимфатических узлов. Выполнена биопсия шейного лимфатического узла, по результатам гистологического исследования верифицирована ФЛ. Проведена 3-я линия терапии по схеме RB, ПО подтвержден результатами ПЭТ/КТ.

После 15 мес при гистологическом исследовании подтвержден рецидив ФЛ. Терапия 4-й линии ритуксимабом в комбинации с хлорамбуцилом не имела эффекта. Пациентке предложена 5-я линия терапии мосунетузумабом. Первые 2 введения она перенесла удовлетворительно. Через 3 дня после 2-й инфузии отмечено развитие

COVID-19 с двусторонней полисегментарной пневмонией, КТ-2. Специфическое лечение приостановлено. При контрольной ПЭТ/КТ выявлено отсутствие патологической метаболической активности. Возобновлена терапия мосунетузумабом согласно рекомендациям. В дальнейшем из нежелательных явлений фиксировалась только токсикодермия. Весь этап лечения завершен. По результатам рестадирования сохраняется ПЭТ-негативный ответ продолжительностью 25 мес.

Клинический случай 4

Пациенту, 36 лет, в 2021 г. диагностирована ФЛ, II степени, стадия IVB по Ann Arbor, с поражением шейных, подмышечных, внутригрудных (X), внутрибрюшных, забрюшинных (X), тазовых лимфатических узлов, селезенки, печени, костного мозга. Наличие критериев GELF послужило основанием для инициации терапии по схеме RB. Результаты ПЭТ/КТ после 4 курсов показали прогрессирование заболевания в виде появления очага в печени. Прогрессирование также наблюдалось после 2 курсов лечения по схеме R-CHOP. Не было ответа и после 4 курсов R-GDP. В качестве 4-й линии назначена терапия мосунетузумабом, без эффекта по данным ПЭТ/КТ после 5 циклов.

Следует отметить, что лечение проходило во время пандемии, после 2-го цикла и в дальнейшем методом полимеразной цепной реакции детектировался COVID-19 без клинических проявлений, что привело к нарушению тайминга введения препарата. С учетом прогрессирования заболевания принято решение о модификации терапии — добавлении леналидомида, но ответа не наблюдалось. Рассматривали возможность выполнения аллогенной ТГСК, поскольку пациент достиг ЧО при монотерапии леналидомидом, однако эта стратегия не была реализована из-за отсутствия потенциальных совместимых доноров. При контрольной ПЭТ/КТ на фоне терапии леналидомидом выявлено прогрессирование заболевания. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований лимфатических узлов подтвердили диагноз ФЛ, степень IIIA, с фолликулярным ростом. В дальнейшем планируется проведение клеточной терапии.

Заключение

Лечение ФЛ после нескольких линий терапии остается сложной задачей как для врачей, так и для пациентов. Возможности курации пациентов с р/р ФЛ в настоящий момент ограничены. Новые терапевтические опции предоставляют дополнительную возможность лечения, что может улучшить прогноз для этой сложной популяции предлеченных пациентов. Одна из таких опций — применение мосунетузумаба, 1-го биспецифического антитела, зарегистрированного на территории России, в монорежиме у пациентов с р/р ФЛ в 3-й и последующих линиях терапии. Это готовый к использованию иммунотерапевтический препарат, позволяющий избежать многих ограничений. Он

обладает высокой противоопухолевой эффективностью и контролируемой токсичностью с возможностью применения в амбулаторных условиях. Нежелательные явления, связанные с активацией Т-клеток, включают СВЦ и нейротоксичность. Введение мосунетузумаба в ступенчатом режиме в соответствии с инструкцией минимизировало кумулятивный риск осложнений, что делает возможным применение препарата для пожилых людей, пациентов с коморбидностью или при невозможности трансплантации. Особую настороженность следует соблюдать в отношении повышенного риска развития инфекционных заболеваний из-за значительной иммуносупрессии, связанной как с заболеванием, предшествующим лечением, инфекционными осложнениями, так и с цитопенией, В-клеточной аплазией и истощением Т-клеток [27].

Результаты описанных клинических наблюдений продемонстрировали, что монотерапия мосунетузумабом фиксированной продолжительности открывает

новые возможности в лечении рецидивов ФЛ в реальной клинической практике, в том числе у прогностически неблагоприятных пациентов, при удовлетворительном спектре нежелательных явлений.

Необходима большая работа по выбору оптимального режима применения препарата с изучением возможности и целесообразности инициации терапии в более ранние сроки как в комбинации, так и в монорежиме. Требуется оценить долгосрочную эффективность, определить стратегии минимизации токсичности, выявить влияние предыдущего лечения и определить биомаркеры эффективности и резистентности. Также необходимо обеспечить доступность лекарственных препаратов для всех пациентов, которым они показаны. Рекомендуется шире рассматривать участие пациентов в клинических исследованиях в связи с быстрым темпом разработки новых препаратов и необходимостью исследования эффектов их комбинированного применения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Первая линия терапии индолентных неходжкинских лимфом в рутинной клинической практике. *Современная онкология* 2020;22(2):119–25. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200125
Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. First-line therapy of indolent non-Hodgkin's lymphoma in routine clinical practice. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(2):119–25. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200125
2. Tan D., Horning S.J., Hoppe R.T. et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood* 2013;122(6):981–7. DOI: 10.1182/blood-2013-03-491514
3. Casulo C. Upfront identification of high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol* 2021;39(Suppl 1):88–93. DOI: 10.1002/hon.2852
4. Casulo C., Dixon J.G., Le-Rademacher J. et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood* 2022;139(11):1684–93. DOI: 10.1182/blood.2020010263
5. Sarkozy C., Maurer M.J., Link B.K. et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts. *J Clin Oncol* 2019;37(2):144–52. DOI: 10.1200/JCO.18.00400
6. Batlevi C.L., Sha F., Alperovich A. et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J* 2020;10(7):74. DOI: 10.1038/s41408-020-00340-z
7. Casulo C., Larson M.C., Lunde J.J. et al. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study. *Lancet Haematol* 2022;9(4):e289–300. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00033-3
8. Brad S., Kahl M.D., Anik R. et al. Efficacy outcomes of treatments for double relapsed/refractory follicular lymphoma (R/R FL): a systematic literature review. *Blood* 2020;136(Suppl 1):42–43. DOI: 10.1182/blood-2020-136228
9. Gopal A.K., Kahl B.S., Flowers C.R. et al. Idelalisib is effective in patients with high-risk follicular lymphoma and early relapse after initial chemoimmunotherapy. *Blood* 2017;129:3037–9. DOI: 10.1182/blood-2016-12-757740
10. Flinn I.W., Miller C.B., Ardeshtna K.M. et al. DYNAMO: a phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912–22. DOI: 10.1200/JCO.18.00915
11. Dreyling M., Santoro A., Mollica L. et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. *Am J Hematol* 2020;95:362–71. DOI: 10.1002/ajh.25711
12. Morschhauser F., Tilly H., Chaidos A. et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1433–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30441-1
13. Jacobson C.A., Chavez J.C., Sehgal A.R. et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):91–103. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X
14. Fowler N.H., Dickinson M., Dreyling M. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28(2):325–32. DOI: 10.1038/s41591-021-01622-0
15. Morschhauser F., Dahiya S., Palomba M.L. et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study [published correction appears in *Nat Med* 2024]. *Nat Med* 2024. DOI: 10.1038/s41591-024-02986-9
16. Mikhael J., Fowler J., Shah N. Chimeric antigen receptor T-cell therapies: barriers and solutions to access. *JCO Oncol Pract* 2022;18(12):800–7. DOI: 10.1200/OP.22.00315
17. Potnis K.C., Di M., Isufi I. et al. Cost-effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in adults with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv* 2023;7(5):801–10. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008097
18. Fowler N.H., Dickinson M., Ghosh M. et al. Assessment of healthcare resource utilization and hospitalization costs in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma undergoing CAR-T cell therapy with tisagenlecleucel: results

- from the ELARA study. *Transplant Cell Ther* 2023;29(1):60.e1–4. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.09.022
19. Ferl G.Z., Reyes A., Sun L.L. et al. A preclinical population pharmacokinetic model for anti-CD20/CD3 T-cell-dependent bispecific antibodies. *Clin Transl Sci* 2018;11(3):296–304. DOI: 10.1111/cts.12535
 20. Sun L.L., Ellerman D., Mathieu M. et al. Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies. *Sci Transl Med* 2015;7(287):287ra70. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4802
 21. Budde L.E., Sehn L.H., Matasar M. et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23(8):1055–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7
 22. Compassionate use treatment with mosunetuzumab for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma (r/r FL) (AG42295). Guidance Document, version 3.0. 2021.
 23. Cheah C.Y., Bartlett N.L., Assouline S. et al. P1124: Mosunetuzumab retreatment is effective and well-tolerated in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Hemasphere* 2022;6(Suppl):1014–5. DOI: 10.1097/01.HS9.0000847364.49527.45
 24. Assouline S., Bartlett N.L., Matasar M. et al. Mosunetuzumab demonstrates clinically meaningful outcomes in high-risk patients with heavily pre-treated r/r FL after ≥ 3 years of follow-up: subgroup analysis of a pivotal phase II study. *EHA Library* 2024;422337:S233.
 25. Sehn L.H., Bartlett N.L., Matasar M. et al. Mosunetuzumab demonstrates durable responses in patients with relapsed and/or refractory follicular lymphoma who have received ≥ 2 prior therapies: updated analysis of a pivotal phase II study. *Hemasphere* 2023;7(Suppl 3):e36694eb. DOI: 10.1097/01.HS9.0000971208.36694.eb
 26. Kanters S., Ball G., Kahl B. et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥ 2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2023;23(1):74. DOI: 10.1186/s12885-023-10546-6
 27. Longhitano A.P., Slavin M.A., Harrison S.J., Teh B.W. Bispecific antibody therapy, its use and risks for infection: Bridging the knowledge gap. *Blood Rev* 2021;49:100810. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100810

Вклад авторов

Я.В. Крылова, Н.Б. Михайлова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение статьи;
Е.В. Кондакова, А.Н. Гавриленко, А.М. Чекалов, Л.В. Федорова, Л.В. Стельмах, Е.В. Бабенко, Т.С. Щеголева, А.А. Гусак, А.Д. Кулагин: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение статьи;
В.В. Байков: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение статьи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (Международный комитет редакторов медицинских журналов).

Authors' contributions

Ya.V. Krylova, N.B. Mikhailova: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
E.V. Kondakova, A.N. Gavrilenko, A.M. Chekalov, L.V. Fedorova, L.V. Stelmakh, E.V. Babenko, T.S. Shchegoleva, A.A. Gusak, A.D. Kulagin: data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, final article approval;
V.V. Baykov: data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.
All authors confirm compliance of their authorship with the ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) criteria.

ORCID авторов / ORCID of authors

Я.В. Крылова / Ya.V. Krylova: <https://orcid.org/0000-0001-7177-4706>
Е.В. Кондакова / E.V. Kondakova: <https://orcid.org/0000-0001-9155-1737>
А.М. Чекалов / A.M. Chekalov: <https://orcid.org/0000-0002-4923-6773>
Л.В. Федорова / L.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-3275-219X>
Е.В. Бабенко / E.V. Babenko: <https://orcid.org/0000-0003-3367-4936>
Т.С. Щеголева / T.S. Shchegoleva: <https://orcid.org/0000-0002-2901-1948>
А.А. Гусак / A.A. Gusak: <https://orcid.org/0000-0002-4275-3911>
В.В. Байков / V.V. Baykov: <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>
Н.Б. Михайлова / N.B. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-8153-8122>
А.Д. Кулагин / A.D. Kulagin: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. All patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 10.06.2024. **Принята к публикации:** 12.07.2024. **Опубликована онлайн:** 04.09.2024.

Article submitted: 10.06.2024. **Accepted for publication:** 12.07.2024. **Published online:** 04.09.2024.