

## Обзор результатов клинического исследования

**Сравнительное исследование венетоклакса и бендамустина (в сочетании с ритуксимабом) у людей с медленно развивающимся раком крови и костного мозга под названием хронический лимфолейкоз, или хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), на стадии рецидива либо переставшим реагировать на лекарственный препарат или ранее проводившееся лечение.**

Полное наименование исследования приведено в конце обзора.

### Сведения о настоящем документе

Этот документ представляет собой обзор результатов клинического исследования (далее — «исследование»), который предназначен для следующих лиц:

- широкая общественность;
- участники исследования.

Настоящий обзор подготовлен на основе информации, известной на момент его составления.

Клиническое исследование было начато в марте 2014 г. и завершено в августе 2022 г. Настоящий обзор подготовлен после того, как исследование было завершено.

Полное понимание рисков и преимуществ лекарственного препарата не может быть достигнуто по результатам одного отдельно взятого исследования. Всю необходимую нам информацию можно получить только после проведения целого ряда исследований с участием большого числа пациентов. Результаты настоящего исследования могут не совпадать с результатами других исследований того же лекарственного препарата.

Это значит, что принимать решения на основании одного лишь настоящего обзора не следует. Прежде чем принять какое бы то ни было решение о принимаемом вами лекарственном препарате, поговорите со своим врачом.

### Содержание

1. Общая информация об исследовании
2. Кто принимал участие в исследовании?
3. Что происходило во время исследования?
4. Какие результаты дало исследование?
5. Какие наблюдались побочные эффекты?
6. Как настоящее исследование повлияло на научную работу?
7. Планируется ли проводить дополнительные исследования?
8. Где найти дополнительную информацию?

### Глоссарий

- ХЛЛ = хронический лимфолейкоз, или хронический лимфоцитарный лейкоз
- Рефрактерный = так говорят о раке, переставшем реагировать на лекарственный препарат.
- Рецидив = возвращение рака после излечения.
- Костный мозг = губчатая ткань, которая находится внутри большинства костей.

## Выражение признательности участникам исследования

Люди, принимавшие участие в исследовании, помогли исследователям ответить на важные вопросы о хроническом лимфоцитарном лейкозе и изучаемых лекарственных препаратах: венетоклакс в сочетании с ритуксимабом и бендамустине в сочетании с ритуксимабом.

### Основная информация об исследовании

#### Зачем проводилось исследование?

- Исследование проводилось для того, чтобы оценить влияние двух комбинаций лекарственных препаратов на людей с раком крови и костного мозга под названием «хронический лимфоцитарный лейкоз», а также изучить, насколько безопасны эти лекарственные препараты.

#### Какие лекарственные препараты изучались и кто принимал участие в исследовании?

- В рамках исследования участники получали лекарственный препарат под названием «венетоклакс» в сочетании с лекарственным препаратом «ритуксимаб» либо лекарственный препарат под названием «бендамустин» в сочетании с лекарственным препаратом «ритуксимаб». Решение о том, какую именно комбинацию препаратов будет получать участник, принималось случайным образом.
- В исследовании участвовали 389 человек из 20 стран.

#### Какие были получены результаты?

- Основной вывод по итогам исследования заключается в том, что у людей, принимавших венетоклакс в сочетании с ритуксимабом, рак прогрессировал медленнее, чем у людей, принимавших бендамустин в сочетании с ритуксимабом.
- У 52% участников (101 из 194 человек), принимавших венетоклакс в сочетании с ритуксимабом, наблюдался по меньшей мере один побочный эффект в сравнении с около 45% участников (84 из 188 человек), принимавших бендамустин в сочетании с ритуксимабом.

## 1. Общая информация об исследовании

### Зачем проводилось исследование?

Хронический лимфоцитарный лейкоз, или ХЛЛ, представляет собой неизлечимую на сегодняшний день, даже несмотря на появление более эффективных лекарственных препаратов, разновидность рака. Стандартной схемой лечения ХЛЛ является прием бендамустина в сочетании с ритуксимабом. ХЛЛ нередко возвращается после лечения лекарственными препаратами (это называется рецидивом), и кроме того, рак может перестать реагировать на лекарственный препарат (это явление называется рефрактерным течением). Это значит, что для того чтобы помочь людям с рецидивом ХЛЛ или рефрактерным течением ХЛЛ, необходимы новые лекарственные препараты.

### Какие лекарственные препараты изучались в рамках исследования?

В рамках настоящего исследования изучались два лекарственных препарата:

- венетоклак в сочетании с ритуксимабом (новая комбинация лекарственных препаратов);
- бендамустин в сочетании с ритуксимабом.

#### Венетоклак

- Произносится «ве-не-то-клакс».
- Определенное семейство белков под названием «В-клеточная лимфома 2», или BCL-2, защищает раковые клетки от уничтожения организмом.
- Принцип действия венетоклакса заключается в том, что он присоединяется к BCL-2, подавляя его и создавая таким образом условия для уничтожения раковых клеток организмом человека.

#### Ритуксимаб

- Произносится «ри-ту-кси-маб».
- Представляет собой лекарственный препарат, помогающий иммунной системе распознавать белок раковых клеток.
- Ритуксимаб повышает эффективность других лекарственных препаратов, которые убивают раковые клетки.

#### Бендамустин

- Произносится «бен-да-му-стин».
- Это препарат, который убивает раковые клетки и используется в химиотерапии.
- Воздействие препарата приводит к тому, что раковые клетки перестают делиться и образовывать новые клетки, то есть раковая опухоль прекращает расти.

### Что хотели узнать исследователи?

- Исследователи хотели сравнить лечение комбинацией венетоклакса и ритуксимаба и бендамустина и ритуксимаба, чтобы проверить, насколько эффективным является прием венетоклакса в сочетании с ритуксимабом (см. раздел 4 «Какие результаты дало исследование?»).
- Кроме того, они хотели выяснить, насколько безопасны эти лекарственные препараты, узнав, у скольких человек появятся побочные эффекты и насколько серьезными они будут при приеме каждой из двух комбинаций лекарственных средств (см. раздел 5 «Какие наблюдались побочные эффекты?»).

#### Главный вопрос, на который должно было ответить исследование:

1. У скольких участников рак прогрессировал (состояние ухудшилось) и сколько времени прошло между началом исследования и ухудшением состояния?

### Другие вопросы, на которые должно было ответить исследование:

2. Сколько человек начали принимать новые лекарства от ХЛЛ?

3. Сколько человек умерло?

### Какого типа это исследование?

---

Это исследование является исследованием фазы 3. Это значит, что до его проведения венетоклакс испытывался с участием меньшего количества человек с ХЛЛ. В настоящем исследовании приняло участие большее число людей с ХЛЛ, которые принимали либо венетоклакс в сочетании с ритуксимабом, либо бендамустин в сочетании с ритуксимабом, для того чтобы понять, какие побочные эффекты может вызывать комбинация венетоклакса с ритуксимабом и может ли эта комбинация лекарственных препаратов менять количество раковых клеток в организме или способствовать излечению людей с ХЛЛ от рака во время исследования. Затем будет принято решение о том, стоит ли одобрить это сочетание лекарственных препаратов для лечения пациентов.

Исследование было «рандомизированным». Это значит, что решение о распределении комбинаций лекарственных препаратов среди участников исследования принималось случайным образом — как когда подбрасывают монету. Случайное распределение комбинаций лекарственных препаратов среди участников повышает вероятность того, что состав участников обеих групп будет похожим (например, по возрасту, расе). За исключением конкретных лекарственных препаратов, которые проверялись в каждой из групп, всем участникам исследования оказывалась одинаковая помощь.

Исследование было открытым. Это значит, что и участники исследования, и врачи-исследователи знали, какие именно лекарственные препараты принимают участники.

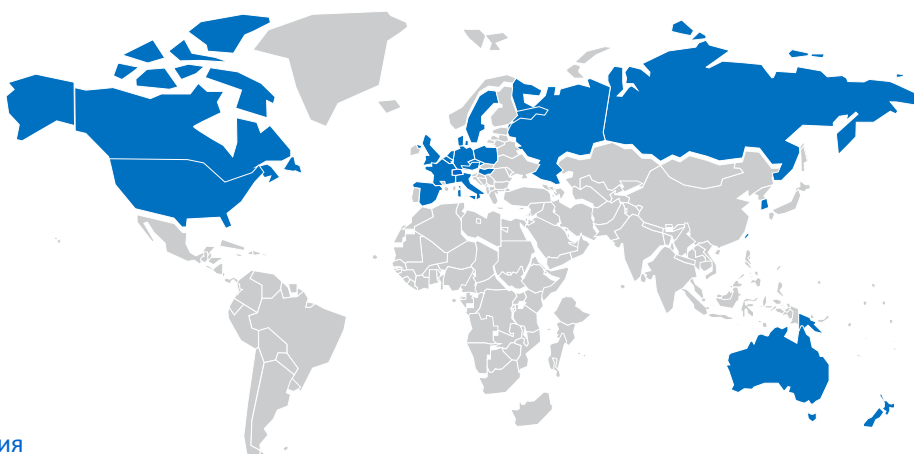
### Когда и где проводилось исследование?

---

Это исследование было начато в марте 2014 г. и завершено в августе 2022 г. Этот обзор подготовлен после того, как исследование было завершено.

Исследование проводилось в 111 исследовательских центрах в 20 странах Северной Америки, Океании, Европы и Азии. На карте ниже отмечены страны, в которых проводилось исследование.

- Австралия
- Австрия
- Бельгия
- Канада
- Чехия
- Дания
- Франция
- Германия
- Венгрия
- Италия
- Новая Зеландия
- Польша
- Республика Корея
- Российская Федерация
- Испания
- Швеция
- Тайвань
- Нидерланды
- Соединенное Королевство
- Соединенные Штаты Америки



## 2. Кто принимал участие в исследовании?

В исследовании приняли участие 389 человек с ХЛЛ.

Всем участникам исследования было не менее 18 лет. 287 из 389 человек (74%) были мужского пола и соответственно 102 из 389 (26%) — женского пола.

В исследовании можно было принять участие, если выполнялись следующие условия:

- у участника был рецидив ХЛЛ либо ХЛЛ перестал реагировать на лекарственные препараты;
- ранее участник проходил лечение от ХЛЛ не более трех раз, в том числе как минимум однократно получал химиотерапию;
- по шкале Восточной объединенной группы онкологов США (ВОГО) состояние участника оценивалось на 1 или 0, то есть участник мог так же либо почти так же хорошо, как до болезни, заниматься повседневными занятиями;
- почки и печень участника хорошо функционировали.

Участие в исследовании не могли принять те, кто соответствовал следующим критериям:

- ранее имела место процедура аллогенной трансплантации стволовых клеток, то есть были получены здоровые кроветворные донорские клетки;
- ХЛЛ перешел в рак лимфоузлов под названием «агрессивная неходжкинская лимфома»;
- помимо ХЛЛ имеются другие типы рака;
- ранее было проведено лечение венетоклаксом или другим противораковым лекарственным препаратом в течение 28 дней до начала исследования.

## 3. Что происходило во время исследования?

Во время исследования участников разделили на две группы, которые принимали одну из двух комбинаций лекарственных препаратов. Распределение участников по группам происходило случайным образом при помощи компьютера.

Лекарственные препараты необходимо было принимать в течение «циклов лечения». В рамках этого исследования каждый цикл лечения длился 28 дней. Всего было шесть циклов лечения.

Группы, на которые были разбиты участники:

- **группа А: венетоклак в сочетании с ритуксимабом** — участники этой группы принимали ежедневно венетоклак в виде таблеток для приема через рот и ритуксимаб в день 1 каждого цикла лечения, который вводился в вену при помощи капельницы;
- **группа В: бендамустин в сочетании с ритуксимабом** — бендамустин вводился в вену при помощи капельницы в дни 1 и 2 каждого цикла лечения, а ритуксимаб — в вену при помощи капельницы в день 1 каждого цикла лечения.

Прием лекарственных препаратов продолжался до появления слишком большого количества побочных эффектов, до ухудшения течения заболевания либо прекращения участия в исследовании по другим определенным причинам. В конце исследования пациенты из обеих групп, нуждавшиеся в приеме лекарственного препарата, могли повторно пройти лечение, которое заключалось в приеме венетоклакса в сочетании с ритуксимабом.

Дополнительную информацию о ходе исследования можно почерпнуть на схеме ниже.

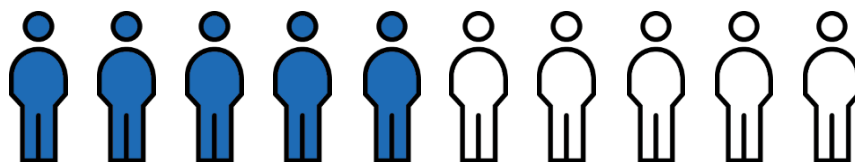


## Вопрос 2: Сколько человек начали принимать новые лекарства от ХЛЛ?

---

Исследователи также отслеживали, скольким участникам пришлось начать прием нового лекарственного препарата от ХЛЛ и прекратить принимать ту комбинацию лекарств, которая была им назначена в рамках исследования.

- В группе, принимавшей венетоклак в сочетании с ритуксимабом, прием нового лекарственного препарата до завершения исследования начали 49% участников.
- В группе, принимавшей бендамустин в сочетании с ритуксимабом, прием нового лекарственного препарата до завершения исследования начали 67% участников.



**Почти 5 из 10 (49%) человек** начали принимать новый лекарственный препарат для лечения ХЛЛ в группе, принимавшей венетоклак в сочетании с ритуксимабом.



**Почти 7 из 10 (67%) человек** начали принимать новый лекарственный препарат для лечения ХЛЛ в группе, принимавшей бендамустин в сочетании с ритуксимабом.

## Вопрос 3: Сколько человек умерло?

---

Исследователи также оценили, сколько человек во время исследования умерло.

- В группе, принимавшей венетоклак с ритуксимабом, умерло 26 из 194 (13%) человек.
- В группе, принимавшей бендамустин с ритуксимабом, умерло 28 из 195 (14%) человек.

В этом разделе приведены лишь самые основные результаты исследования. С информацией обо всех его результатах можно ознакомиться на веб-сайтах, ссылки на которые приведены в конце обзора (раздел 8).

## 5. Какие наблюдались побочные эффекты?

Побочный эффект — это проблема медицинского характера (например, головокружение), имевшая место во время исследования.

- Побочные эффекты описаны в настоящем обзоре в связи с тем, что врач-исследователь считает их связанными с приемом исследуемых лекарственных препаратов.
- Не у всех участников исследования наблюдались все описанные в обзоре побочные эффекты.
- Побочные эффекты бывают как легкими, так и очень тяжелыми, и их течение индивидуально для каждого человека.

Важно понимать, что описанные в обзоре побочные эффекты наблюдались в рамках всего лишь одного исследования, которое рассматривается в этом документе. Поэтому они могут отличаться от побочных эффектов, имевших место у участников других исследований, и от описанных в инструкции к лекарственному препарату.

В следующих разделах документа приводится описание серьезных и широко распространенных побочных эффектов.

### Серьезные побочные эффекты

Побочный эффект считается серьезным, в случае если он угрожает жизни, требует лечения в стационаре или вызывает длительные проблемы со здоровьем.

В группе, принимавшей бендамустин в сочетании с ритуксимабом, при оценке побочных эффектов не учитывались данные 7 участников, не получавших достаточную дозу лекарственного препарата. В ходе исследования почти у 5 из 10 человек (48%) наблюдался по меньшей мере один серьезный побочный эффект. Около 52% участников, принимавших комбинацию венетоклакса и ритуксимаба, испытывали серьезный побочный эффект, в то время как в группе, принимавшей бендамустин в сочетании с ритуксимабом, этот показатель составил около 45%.

Наиболее распространенные серьезные побочные эффекты перечислены в таблице далее, где описаны самые часто встречавшиеся серьезные побочные эффекты, наблюдавшиеся у 10% участников в обеих группах. Некоторые участники испытывали более одного побочного эффекта, что означает, что их данные учтены более чем в одной категории, описанной в таблице.

Наиболее серьезные побочные эффекты, наблюдавшиеся в ходе исследования	Группа, принимавшая венетоклак в сочетании с ритуксимабом (всего 194 человека)	Группа, принимавшая бендамустин в сочетании с ритуксимабом (всего 188 человек)
Инфекционные и паразитарные заболевания	21% (41 из 194)	24% (45 из 188)
Проблемы крови и других жидкостей организма, например «лимфы»	10% (19 из 194)	15% (28 из 188)
Неконтролируемый рост клеток или тканей — нераковых, раковых и неуточненного характера	11% (22 из 194)	9% (16 из 188)



Некоторые участники исследования умерли по причине побочных эффектов, которые могли быть связаны с приемом одного из исследуемых лекарственных препаратов. А именно:

- 18 из 194 человек (9%) в группе, принимавшей венетоклак и ритуксимаб.
- 17 из 188 человек (9%) в группе, принимавшей бендамустин и ритуксимаб.

Ряд участников исследования решили прекратить прием лекарственного препарата из-за побочных эффектов:

- в группе, принимавшей венетоклак с ритуксимабом, прием лекарственного препарата прекратили 37 из 194 человек (19%);
- в группе, принимавшей бендамустин с ритуксимабом, прием лекарственного препарата прекратили 18 из 188 человек (10%).

### Наиболее распространенные побочные эффекты

Во время исследования 9 из 10 человек (89%) испытывали побочные эффекты, которые связывали с исследуемыми лекарственными препаратами. Около 88% участников, принимавших венетоклак с ритуксимабом, испытывали побочный эффект, который считался связанным с исследуемыми препаратами, в сравнении с около 90% участников, принимавших бендамустин с ритуксимабом.

Наиболее распространенные побочные эффекты перечислены в таблице далее, где описаны самые часто встречавшиеся побочные эффекты, наблюдавшиеся по меньшей мере у 10% участников в обеих группах. Некоторые участники испытывали более одного побочного эффекта, что означает, что их данные учтены более чем в одной категории, описанной в таблице.

В группе, принимавшей бендамустин в сочетании с ритуксимабом, при оценке побочных эффектов не учитывались данные 7 участников, не получавших достаточную дозу лекарственного препарата.

Наиболее распространенные побочные эффекты, наблюдавшиеся в ходе исследования	Группа, принимавшая венетоклак в сочетании с ритуксимабом (всего 194 человека)	Группа, принимавшая бендамустин в сочетании с ритуксимабом (всего 188 человек)
Пониженный уровень белых клеток крови	23% (44 из 194)	24% (45 из 188)
Реакция на внутривенное введение препарата	9% (17 из 194)	23% (43 из 188)
Повышенная температура тела	2% (4 из 194)	12% (22 из 188)
Пониженный уровень элементов крови, отвечающих за ее свертывание (тромбоцитов)	1% (2 из 194)	13% (24 из 188)

### Прочие побочные эффекты

С информацией о прочих побочных эффектах (не описанных в разделах выше) можно ознакомиться на веб-сайте, ссылки на которые приведены в конце обзора (см. раздел 8).

## 6. Как настоящее исследование повлияло на научную работу?

Приведенная в настоящем обзоре информация подготовлена по результатам одного исследования, в котором приняли участие 389 человек с ХЛЛ. Полученные результаты помогли ученым более глубоко изучить ХЛЛ на стадии рецидива либо переставшего реагировать на лекарственный препарат, и понять, каким образом комбинация венетоклакса и ритуксимаба может использоваться в лечении ХЛЛ,

В рамках этого исследования у людей, принимавших венетоклак в сочетании с ритуксимабом, рак прогрессировал медленнее, чем у людей, принимавших бендамустин в сочетании с ритуксимабом. В группе, принимавшей венетоклак и ритуксимаб, меньшему числу участников пришлось начать прием нового лекарственного препарата для лечения ХЛЛ, чем в группе, принимавшей бендамустин в сочетании с ритуксимабом. Побочные эффекты у людей, принимавших венетоклак в сочетании с ритуксимабом, были схожими с теми, что испытывали участники других исследований, принимавшие отдельные лекарственные препараты.

Полное понимание рисков и преимуществ лекарственного препарата не может быть достигнуто по результатам одного отдельно взятого исследования. Всю необходимую нам информацию можно получить только после проведения целого ряда исследований с участием большого числа пациентов. Результаты настоящего исследования могут не совпадать с результатами других исследований того же лекарственного препарата.

- **Это значит, что принимать решения на основании одного лишь настоящего обзора не следует. Прежде чем принять какое бы то ни было решение о принимаемом вами лекарственном препарате, поговорите со своим врачом.**

## 7. Планируется ли проводить дополнительные исследования?

На момент подготовки обзора дополнительных исследований для изучения комбинации венетоклакса и ритуксимаба проводить не планировалось.

## 8. Где найти дополнительную информацию?

С дополнительной информацией об исследовании можно ознакомиться на следующих веб-сайтах:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02005471>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002110-12/results>

Если вы хотите узнать дополнительную информацию о результатах настоящего исследования, см. полное наименование посвященной ему научной работы: [«Продолжительная не выявляемая МОБ и уточненная информация об исходах рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ после фиксированного по продолжительности применения комбинации препаратов венетоклак и ритуксимаб» \(Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab\)](#). Авторы научной работы: Джон Ф. Сеймур (John F. Seymour), Томас Дж. Киппс (Thomas J. Kipps), Барбара Ф. Айххорст (Barbara F. Eichhorst), Джеймс Д'Розарио (James D'Rozario), Кэролайн Дж. Оуэн (Carolyn J. Owen) и другие. Работа была опубликована в 2022 году в медицинском журнале по проблемам крови (Blood), том 140, страницы 839–850.

Дополнительные научные статьи об этом исследовании: [Кейтер и др. \(Kater et al.\), \(2020\)](#), [Кейтер и др. \(Kater et al.\), \(2019\)](#), и [Сеймур и др. \(Seymour et al.\), \(2018\)](#).

## К кому я могу обратиться, если у меня возникнут вопросы о настоящем исследовании?

---

Если после прочтения настоящего обзора у вас возникли дополнительные вопросы:

- посетите платформу ForPatients и заполните контактную форму: <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-to-evaluate-the-benefit-of-venetoclax-plus-ritu-04186.html>;
- свяжитесь с представителем компании в местном офисе Roche.

Если вы принимали участие в исследовании у вас есть вопросы о результатах:

- поговорите с врачом-исследователем или персоналом больницы или поликлиники, в которых проводилось исследование.

Если у вас возникли вопросы о вашем лекарственном препарате:

- поговорите с врачом, назначившим лекарственный препарат.

## Кто организовал исследование и на чьи средства оно проводилось?

---

Исследование было организовано и проводилось на средства F. Hoffmann-La Roche Ltd с головным офисом в г. Базеле, Швейцария. Венетоклакс разрабатывает Genentech, Inc. — одна из компаний группы Roche — совместно с AbbVie. В США продажами препарата занимается Genentech, Inc. совместно с AbbVie, за пределами США — AbbVie.

## Полное наименование исследования и прочие идентификационные данные

---

Полное наименование исследования: «[Исследование для оценки пользы венетоклакса в сочетании с ритуксимабом в сравнении с бендамустином в сочетании с ритуксимабом у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом \(ХЛЛ\) \(MURANO\)](#)».

Кодовое наименование исследования — MURANO.

- Код протокола исследования: GO28667.
- Идентификационный номер исследования в базе данных ClinicalTrials.gov: NCT02005471.
- Идентификационный номер исследования в базе данных EudraCT: 2013-002110-12.