

2

# **AbbVie Biopharmaceuticals GmbH**

**Звіт про клінічне дослідження лікарського засобу  
Венклікто<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою**

2023

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування**

<b>1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)</b>	ВЕНКЛІКСТО® UA/16667/01/01 UA/16667/01/02 UA/16667/01/03
<b>2. Заявник</b>	«ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ», Швейцарія (AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Switzerland)
<b>3. Виробник</b>	«ЕббВі Інк.» (AbbVie, Inc.) Адреса: 1401 Sheridan Rd., North Chicago, IL 60064-4000 USA (США) «ЕббВі Айсленд ЕнЕл Бі.Ві.» (AbbVie Ireland NL B.V.) Адреса: Manorhamilton Road, Sligo, Ireland (Ірландія) «ЕббВі Оперейшнз Сінгапур Пте.Лтд.» (AbbVie Operations Singapore Pte. Ltd.) Адреса: 23 Tuas South Avenue 6, Singapore, Singapore 637022 (Сінгапур)
<b>4. Проведені дослідження</b>	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб (нова діюча речовина).
<b>5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування</b>	Перспективне, відкрите, багатоцентрове, рандомізоване дослідження III фази для порівняння ефективності та безпеки комбінованого лікування за допомогою обінутузумабу та венетоклаксу (GDC-0199/ABT-199) порівняно з обінутузумабом та хлорамбуцилом у раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ та супутніми захворюваннями. Код клінічного випробування: 1114169
<b>6. Фаза клінічного випробування</b>	III фаза
<b>7. Період проведення клінічного випробування</b>	31 грудня 2014 р. – серпень 2025 р.
<b>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</b>	Аргентина, Австралія, Австрія, Бразилія, Болгарія, Канада, Хорватія, Данія, Естонія, Франція, Німеччина, Італія, Мексика, Нова Зеландія, Польща, Румунія, Російська Федерація, Іспанія, Швейцарія, Великобританія, Сполучені Штати Америки
<b>9. Кількість досліджуваних</b>	445
<b>10. Мета та вторинні цілі</b>	Це відкрите, багатоцентрове, рандомізоване дослідження III

<b>клінічного випробування</b>	фази призначалося для порівняння ефективності та безпеки комбінованого лікування за допомогою обінутузумабу та венетоклаксу порівняно з обінутузумабом + хлорамбуцил у учасників із хронічним лімфолейкозом (ХЛЛ) і супутніми захворюваннями. Тривалість лікування у дослідженні становила приблизно один рік, а період спостереження триватиме до 9 років.
<b>11. Дизайн клінічного випробування</b>	Розподіл: рандомізоване дослідження Модель втручання: паралельне призначення лікування Маскування: немає (відкрите дослідження) Основна мета: лікування
<b>12. Основні критерії включення</b>	Задokumentований раніше нелікований ХЛЛ відповідно до критеріїв Міжнародної робочої групи з хронічної лімфоцитарної лейкемії (IWCLL). ХЛЛ, що потребує лікування згідно з критеріями IWCLL. Загальна кількість балів перевищує (>) 6 при оцінці за допомогою кумулятивної шкали коморбідності (показник CIRS). Адекватна функція кісткового мозку незалежно від фактора росту або трансфузійної підтримки протягом 2 тижнів скринінгу згідно з протоколом, якщо цитопенія не спричинена ураженням кісткового мозку внаслідок ХЛЛ. Адекватна функція печінки. Очікувана тривалість життя > 6 місяців. Згода на використання вискоєфективних методів контрацепції згідно з протоколом.
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</b>	Лікарський засіб: Венетоклакс Венетоклакс, таблетки для перорального введення: 20 мг на добу протягом циклу 1, дні 22-28; 50 мг на добу протягом циклу 2, дні 1-7; 100 мг на добу протягом циклу 2, дні 8-14; 200 мг на добу протягом циклу 2, дні 15-21; 400 мг на добу протягом циклу 2, дні 22-28, а також у дні 1-28 протягом усіх наступних циклів до кінця циклу 12. Інша назва: АВТ-0199, GDC-0199 Лікарський засіб: обінутузумаб Обінутузумаб для внутрішньовенного вливання: 100 мг або 1000 мг залежно від правил розподілу, у день 1 циклу 1 (якщо в день 1 було введено 100 мг, то у день 2 циклу 1 буде введено 900 мг); 1000 мг у день 8 і день 15 циклу 1; 1000 мг у день 1 протягом усіх наступних циклів до кінця циклу 6. Інша назва: GA-101; Газива
<b>14. Препарат порівняння, доза, спосіб</b>	Лікарський засіб: хлорамбуцил Хлорамбуцил, 0,5 міліграма на кілограм (мг/кг), перорально

<b>застосування, сила дії</b>	<p>у день 1 і день 15 кожного 28-денного циклу протягом 12 циклів.</p> <p>Лікарський засіб: обінутузумаб</p> <p>Обінутузумаб для внутрішньовенного вливання: 100 мг або 1000 мг залежно від правил розподілу, у день 1 циклу 1 (якщо в день 1 було введено 100 мг, то у день 2 циклу 1 буде введено 900 мг); 1000 мг у день 8 і день 15 циклу 1; 1000 мг у день 1 протягом усіх наступних циклів до кінця циклу 6.</p> <p>Інша назва: GA-101; Газива</p>
<b>15. Супутня терапія</b>	Не є застосовним
<b>16. Критерії оцінки ефективності</b>	<p>Основною метою дослідження BO25323/CLL14 є наступне:</p> <p>Визначити ефективність на підставі результатів оцінки дослідником тривалості періоду виживаності без прогресування захворювання при комбінованому лікуванні за допомогою обінутузумабу + венетоклак порівняно з комбінацією GClb (обінутузумаб + хлорамбуцил) у раніше нелікованих пацієнтів із ХЛЛ, які мають супутні захворювання.</p> <p>Додаткова мета дослідження полягала у наступному:</p> <p>Визначити ефективність на підставі результатів оцінки за допомогою додаткових показників (як зазначено у розділі 3.4.2, включаючи тривалість періоду виживаності без прогресування захворювання, оцінену комітетом з незалежної оцінки, загальну відповідь, повну відповідь і швидкість відповіді із досягненням мінімальної залишкової хвороби, вимірної за допомогою алель-специфічної олігонуклеотидної полімеразної ланцюгової реакції [ASO-PCR] (див. другорядну мету для оцінки безпеки у розділі 2.2).</p> <p>Примітка: для цілей реєстрації у Сполучених Штатах Америки основним параметром вважатиметься тривалість періоду виживаності без прогресування захворювання, оцінена комітетом з незалежної оцінки.</p>
<b>17. Критерії оцінки безпеки</b>	<p>Оцінити безпеку комбінації обінутузумабу та венетоклаксу порівняно з комбінацією GClb у пацієнтів із раніше нелікованим ХЛЛ та супутніми захворюваннями, зосереджуючись на природі, частоті та тяжкості побічних явищ 3-го та 4-го ступеня та серйозних побічних явищ.</p>
<b>18. Статистичні методи</b>	<p>Первинний аналіз</p> <p>Основним кінцевим параметром ефективності є тривалість періоду виживаності без прогресування захворювання за результатами оцінки дослідником, яка визначається як тривалість періоду від рандомізації до дати реєстрації першого прояву прогресування або рецидиву (визначається за допомогою стандартних рекомендацій IWCLL [2008]) або</p>

	<p>до дати смерті з будь-якої причини – залежно від того, що станеться раніше. Для цілей реєстрації у Сполучених Штатах Америки основним параметром вважатиметься тривалість періоду виживаності без прогресування захворювання, оцінена комітетом з незалежної оцінки (детальний опис буде надано у плані статистичного аналізу). Для пацієнтів, у яких не відбулося прогресування, рецидиву захворювання або які не померли на момент проведення аналізу, для тривалості періоду виживаності без прогресування захворювання буде проводитися цензурування за датою останньої оцінки захворювання. Якщо після візиту для початкових обстежень не було проведено жодної оцінки захворювання, то для тривалості періоду виживаності без прогресування захворювання буде проводитися цензурування за датою рандомізації + 1 день. Усі пацієнти, у тому числі пацієнти, які припиняють застосування усіх компонентів досліджуваної терапії до початку прогресування захворювання (наприклад, через токсичність лікування), продовжать участь у дослідженні, і за такими пацієнтами спостерігатимуть для виявлення прогресування захворювання та оцінки виживаності, незалежно від того, чи будуть вони згодом отримувати нову протилейкемічну терапію.</p> <p>Основною метою дослідження є перевірка наступної гіпотези:</p> <p>Виживаність без прогресування захворювання при застосуванні комбінації обінутузумаб + венетоклак порівняно з комбінацією GClb (тобто гіпотеза H0: обінутузумаб + венетоклак = GClb проти гіпотези H1: обінутузумаб + венетоклак <math>\neq</math> GClb).</p> <p>Порівняння лікування проводитиметься за допомогою двостороннього логарифмічного рангового тесту (при рівні значущості 0,05, скоригованому для проміжного аналізу) при стратифікації за стадією Біне. Якщо нульову гіпотезу буде відхилено, а спостережуване відношення ризику буде сприятливим для експериментальної групи застосування обінутузумабу + венетоклак, тоді буде зроблено висновок, що обінутузумаб + венетоклак значно знижує ризик подій, що є критеріями для оцінки виживаності без прогресування захворювання, і у більшому ступені, ніж комбінація GClb. Для підтримки результатів первинного аналізу буде проведено двосторонній нестратифікований логарифмічний ранговий тест. Середня тривалість періоду виживаності без прогресування захворювання і 95% довірчі інтервали будуть оцінюватися за допомогою методології Каплана-Мейера для оцінки функції виживання і будуть надаватися криві виживаності Каплана-Мейера для забезпечення візуального опису. При цьому буде визначатися частота виживаності без прогресування захворювання протягом 1, 2 та 3 років після</p>
--	---

	<p>рандомізації з відповідними 95% довірчими інтервалами. Оцінка ефекту лікування буде виражатися як відношення ризику, включаючи 95% довірчі межі, оцінені за допомогою аналізу Кокса для пропорційних ризиків при стратифікації за стадією Біне. Для подання матеріалів з метою реєстрації в Управлінні з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів у США (FDA) первинний аналіз базуватиметься на оцінці тривалості періоду виживаності без прогресування захворювання за результатами визначення комітетом з незалежної оцінки.</p>
<p><b>19. Демографічні показники у досліджуваних когортах (стать, вік, раса тощо)</b></p>	<p>Демографічні характеристики пацієнтів були збалансованими у групах лікування. Пацієнти переважно були людьми літнього віку (середній вік 72,0 роки; діапазон: від 41 до 89 років; 34,7% пацієнтів мали вік старше 75 років) і переважно належали до європеїдної раси (89,4%). Приблизно дві третини пацієнтів (66,9%) були чоловіками. Більшість пацієнтів були зареєстрованими в Європі (301/432 [69,7 %]). Дисбалансу за географічними регіонами не спостерігалось.</p> <p>Географічний регіон, зафіксований у системі інтерактивної голосової відповіді (IVRS), був фактором стратифікації. Дані у системі IVRS надавалися дослідниками і могли відрізнитися від географічного регіону, призначеного правилами програмування відповідно до країни.</p>
<p><b>20. Результати оцінки ефективності</b></p>	<p>У групі застосування комбінації VENG (обінутузумаб + венетоклакс) і надалі спостерігається клінічно значуще подовження тривалості періоду виживаності без прогресування захворювання. Середня тривалість періоду виживаності без прогресування захворювання у групі застосування комбінації VENG не досягалася, а у групі застосування комбінації GC1b (обінутузумаб + хлорамбуцил) становила 36,4 місяця (відношення ризику 0,40 [95% довірчий інтервал: 0,31 – 0,52], <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>У групах високого ризику (мутація/делеція TP53 17p і немутований ген IGVH) відмічалось, що пацієнти мали більш сприятливу тривалість періоду виживаності без прогресування захворювання при лікуванні за допомогою комбінації VENG. Серед пацієнтів із мутаціями/делецією TP53 17p явища, що є критеріями для оцінки виживаності без прогресування захворювання, виникали у 18 з 25 (72,0%) пацієнтів у групі застосування комбінації VENG (у 14 пацієнтів спостерігалось прогресування захворювання та 4 пацієнти померли) та у 21 з 24 (87,5%) пацієнтів у групі застосування комбінації GC1b (у 16 пацієнтів спостерігалось прогресування захворювання, а 5 пацієнтів померли). Серед пацієнтів із немутованим геном IGVH явища, що є критеріями для оцінки виживаності без прогресування</p>

	<p>захворювання, виникали у 71 з 121 (58,7%) пацієнта у групі застосування комбінації VENG (у 49 пацієнтів спостерігалось прогресування захворювання та 22 пацієнти померли) порівняно зі 105 з 123 (85,4%) пацієнтів у групі застосування комбінації GClb (у 92 пацієнтів спостерігалось прогресування захворювання, а 13 пацієнтів померли).</p> <p>В обох групах етапний аналіз, заснований на оцінці статусу мінімальної залишкової хвороби у периферичній крові наприкінці лікування, показав, що пацієнти, у яких досягалась відсутність мінімальної залишкової хвороби відмічалась більша тривалість періоду виживаності без прогресування захворювання порівняно з пацієнтами, у яких не досягалась відсутність мінімальної залишкової хвороби. Загалом статус мінімальної залишкової хвороби наприкінці лікування залишається надійним предиктором виживаності без прогресування захворювання незалежно від досягнення клінічної відповіді, що узгоджується з даними у первинному звіті про клінічне дослідження.</p> <p>У пацієнтів, яким продовжували лікування за допомогою комбінації VENG, і надалі відмічалось покращення загальної виживаності порівняно з пацієнтами, які отримували лікування за допомогою комбінації GClb (стратифіковане відношення ризику 0,69 [95% довірчий інтервал: 0,48 – 1,01; величина P = 0,0523]) на користь лікування за допомогою VENG.</p> <p>У групі застосування комбінації VENG тривалість відповіді була більшою порівняно з групою застосування комбінації GClb (стратифіковане відношення ризику 0,39 [95% довірчий інтервал 0,30 – 0,51]; величина P = 0,0001), а у пацієнтів, які отримували комбінацію VENG, відмічалась більша тривалість періоду виживаності без несприятливих явищ і менший ризик виникнення несприятливих явищ, ніж при застосуванні комбінації GClb (стратифіковане відношення ризику 0,40; 95% довірчий інтервал: 0,31 – 0,51; величина P при описовому аналізі &lt; 0,0001 [стратифікований логарифмічний ранговий критерій]).</p> <p>У групі застосування комбінації VENG ризик отримання нового лікування проти ХЛЛ (до або після прогресування хвороби) або ризик смерті з будь-якої причини виявився меншим порівняно з групою застосування комбінації GClb (стратифіковане відношення ризику 0,44, [95% довірчий інтервал: 0,33 – 0,58], величина P = 0,0001 [стратифікований логарифмічний ранговий критерій]), і з часом така різниця між групами застосування комбінації VENG і GClb ставала все більш очевидною. У підгрупах високого ризику (мутація TP53/делеція 17p та немутований ген IGVH) цей ризик початку нового лікування у групі застосування комбінації VENG також був меншим порівняно з пацієнтами у групі</p>
--	--

	<p>застосування комбінації GClb.</p> <p>В усіх підгрупах, що становлять інтерес, включаючи підгрупи, які характеризуються гіршим прогнозом при ХЛЛ (тобто мутація/делеція TP53 17p та немутований ген IGVH) ризик прогресування захворювання або смерті у групі застосування комбінації VENG був меншим порівняно з групою застосування комбінації GClb.</p>
<p><b>21. Результати оцінки безпеки</b></p>	<p>Загальна частота побічних явищ будь-якого ступеня у групі застосування комбінації GClb була вищою порівняно з групою застосування комбінації VENG (213 пацієнтів [99,5 %] і 202 пацієнти [95,3 %] відповідно). Побічними явищами (які виникали принаймні у 10% пацієнтів у будь-якій групі лікування), про які повідомлялося принаймні на 5% частіше у групі застосування комбінації VENG порівняно з групою застосування комбінації GClb, були діарея (58 пацієнтів [27,4 %] проти 32 пацієнтів [15,0 %] відповідно) і гіпертермія (39 пацієнтів [18,4 %] проти 23 пацієнтів [10,7 %] відповідно).</p> <p>Відносна кількість пацієнтів із побічними явищами 3-го – 4-го ступеня у групі застосування комбінації VENG була більшою порівняно з групою застосування комбінації GClb (177 пацієнтів [83,5 %] проти 164 пацієнтів [76,6 %]). Найчастішими побічними явищами 3-го – 4-го ступеня, які спостерігалися принаймні у 5 % пацієнтів у будь-якій групі лікування, були нейтропенія (102 пацієнти [47,7 %] у групі застосування комбінації GClb та 112 пацієнтів [52,8 %] у групі застосування комбінації VENG), тромбоцитопенія (32 пацієнти [15,0 %] та 30 пацієнтів [14,2 %] відповідно), реакція, пов'язана з інфузією (22 пацієнти [10,3 %] і 19 пацієнтів [9,00 %] відповідно), анемія (14 пацієнтів [6,5 %] і 18 пацієнтів [8,50 %] відповідно) і фебрильна нейтропенія (8 пацієнтів [3,70 %] та 11 пацієнтів [5,20 %] відповідно).</p> <p>У групі застосування комбінації VENG абсолютна кількість пацієнтів із серйозними побічними явищами (популяція для аналізу безпеки) була більшою (133 пацієнти [62,7 %], ніж у групі застосування комбінації GClb (101 пацієнт) [47,2 %], що узгоджується з результатами первинного аналізу, проведеного на поточну дату відсікання бази клінічних даних (14 листопада 2022 р.) У період після складання первинного звіту про клінічне дослідження BO25323 кількість пацієнтів із принаймні одним серйозним побічним явищем збільшилася на 29 пацієнтів у групі застосування комбінації VENG та на 11 пацієнтів у групі застосування комбінації GClb. Під час періоду після лікування станом на поточну дату відсікання бази клінічних даних (14 листопада 2022 р.) кількість пацієнтів із серйозними побічними явищами становила 87 пацієнтів (43,5%) у групі застосування</p>



	<p>комбінації VENG та 50 пацієнтів (24 0,0%) у групі застосування комбінації GClb; і частота виявилася вищою у групі застосування комбінації VENG порівняно з групою застосування комбінації GClb. Ця різниця обумовлювалася явищами у класі систем і органів «Інфекції та інвазії», в якому серйозна інфекція відмічалась у 27 пацієнтів (13,5%) у групі застосування комбінації VENG та у 16 пацієнтів (7,7%) у групі застосування комбінації GClb. Найчастішими серйозними побічними явищами (на підставі окремих переважних термінів, які виникали у 5% пацієнтів у будь-якій групі лікування) були пневмонія (4 пацієнти [1,9 %] у групі застосування комбінації GClb проти 7 пацієнтів [3,5 %] у групі застосування комбінації VENG ) та сепсис (1 пацієнт [0,5%] у групі застосування комбінації GClb проти 5 пацієнтів [2,5%] у групі застосування комбінації VENG ). Такий дисбаланс у частоті серйозних побічних явищ можна частково пояснити вимогами щодо звітності про безпеку, визначеними протоколом, які вимагали повідомлення про більшу кількість пацієнтів у групі застосування комбінації VENG порівняно з групою застосування комбінації GClb.</p> <p>Загальна частота випадків смерті (з будь-якої причини), зареєстрованих у популяції для аналізу безпеки, була вищою у групі застосування комбінації GClb порівняно з групою застосування комбінації VENG (70 пацієнтів [32,4 %] у групі застосування комбінації GClb і 48 пацієнтів [22,6 %] у групі застосування комбінації VENG). Частота летальних побічних явищ у групі застосування комбінації VENG була вищою, ніж у групі застосування комбінації GClb (27 пацієнтів [12,5 %] проти 19 пацієнтів [8,8 %]). Ще 28 пацієнтів у групі застосування комбінації VENG і 53 пацієнти у групі застосування комбінації GClb померли після дати відсікання бази клінічних даних для первинного аналізу (17 серпня 2018 р.). Після цієї дати відсікання бази клінічних даних для первинного аналізу померли через побічні явища ще по 11 пацієнтів у групі застосування комбінації VENG та у групі застосування комбінації GClb. Станом на дату відсікання бази клінічних даних 14 листопада 2022 року смертельними явищами, що виникали у більш ніж 1 пацієнта в будь-якій групі лікування, були сепсис (6 пацієнтів [2,8%] у групі застосування комбінації VENG, 0 пацієнтів у групі застосування комбінації GClb), септичний шок (0 пацієнтів у групі застосування комбінації VENG, 2 пацієнти [0,9 %] у групі застосування комбінації GClb), випадки смерті (2 пацієнти [0,9 %] у групі застосування комбінації VENG, 1 пацієнт [0,5 %] у групі застосування комбінації GClb). Починаючи з дати відсікання бази клінічних даних для первинного аналізу, по 1 додатковому пацієнту у групі застосування комбінації VENG і групі застосування</p>
--	---

	<p>комбінації GClb померли від сепсису, а ще у 1 пацієнта у групі застосування комбінації GClb був зареєстрований летальний септичний шок. Усі інші летальні побічні явища виникали не більше ніж у 1 пацієнта.</p> <p>У групі застосування комбінації VENG абсолютна кількість пацієнтів із другими первинними злоякісними пухлинами була більшою (49 пацієнтів [23,1 %], ніж у групі застосування комбінації GClb (33 пацієнти [15,4 %]), що узгоджується з результатами первинного звіту про клінічне дослідження. Найчастішими злоякісними новоутвореннями були базальноклітинна карцинома (8 пацієнтів [3,70%] у групі застосування комбінації GClb та 12 пацієнтів [5,70%] у групі застосування комбінації VENG ) і плоскоклітинний рак шкіри (8 пацієнтів [3,70%] у групі застосування комбінації GClb та 7 пацієнтів [3,30%] у групі застосування комбінації VENG). Єдиним іншим побічним явищем у категорії переважних термінів для других первинних злоякісних пухлин, про які повідомлялося із загальною частотою &gt; 2 %, був рак передміхурової залози (4 пацієнти [1,9 %] у групі застосування комбінації GClb та 5 пацієнтів [2,4 %] у групі застосування комбінації VENG).</p> <p>Вища частота побічних явищ 3-го – 4-го ступеня, серйозних побічних явищ, летальних побічних явищ і більша кількість випадків других первинних злоякісних пухлин у групі застосування комбінації VENG може пояснюватися тим, що пацієнти у групі застосування комбінації VENG живуть довше, і тому за ними спостерігають протягом більш тривалого періоду у дослідженні порівняно з пацієнтами у групі застосування комбінації GClb.</p>
<p><b>22. Висновок (заключення)</b></p>	<p>У міжнародному рандомізованому дослідженні BO25323/CLL14 у рамках III фази і надалі відмічаються клінічно значущі результати та підтверджуються переваги 1-річного лікування за допомогою фіксованої комбінації VENG без проведення хіміотерапії у пацієнтів із ХЛЛ, яким раніше не проводили лікування, включаючи пацієнтів з такими несприятливими цитогенетичними альтераціями, як мутація TP53, делеція 17p і немутований статус гена IGHV.</p> <p>Оновлення було складено на дату відсікання бази клінічних даних – 14 листопада 2022 р., що означає загальну середню тривалість (діапазон) періоду спостереження 76,42 місяців (діапазон: від 0 до 86,5 місяців). Застосування комбінації VENG супроводжувалося клінічно значущим подовженням періоду виживаності без прогресування захворювання порівняно з лікуванням за допомогою комбінації GClb, що узгоджується з результатами дослідження BO25323, наведеними у первинному звіті про клінічне дослідження станом на дату відсікання бази клінічних даних – 17 серпня 2018 р. Ризик прогресування захворювання або смерті у</p>

	<p>пацієнтів у групі застосування комбінації VENNG був знижений на 60% (стратифіковане відношення ризику 0,40; 95% довірчий інтервал: 0,31 – 0,52; величина <math>P &lt; 0,0001</math> при описовому статистичному аналізі). У більшості пацієнтів у групі застосування комбінації VENNG і надалі спостерігався стан ремісії протягом періоду після лікування тривалістю до 1 року. На поточну дату відсікання бази клінічних даних, так само як спостерігалось на дату відсікання бази клінічних даних для складання первинного звіту, дані про загальну виживаність залишалися недостатніми, щоб бути значущим (у популяції, згрупованій залежно від призначеного лікування, померли 48 пацієнтів [22,2 %] у групі застосування комбінації VENNG і 70 пацієнтів [32,4 %] у групі застосування комбінації GClb). Середня загальна виживаність все ще не досягалася у жодній групі. У пацієнтів у групі застосування комбінації VENNG протягом періоду спостереження з часом відмічалось клінічно значуще покращення загальної виживаності порівняно з пацієнтами, які отримували комбінацію GClb (стратифіковане відношення ризику 0,69; 95% довірчий інтервал: 0,48 – 1,01; нестратифіковане відношення ризику 0,66; 95% довірчий інтервал: 0,45 – 0,95). Таке подальше зниження ризику прогресування захворювання або смерті у групі застосування комбінації VENNG поширювалося на результати оцінки інших часових параметрів (тривалість періоду без несприятливих явищ [стратифіковане відношення ризику 0,40] і тривалість відповіді на лікування [стратифіковане відношення ризику 0,32]). Для пацієнтів у підгрупах високого ризику (мутація TP53, делеція 17p і немутований ген IGVH) при лікуванні за допомогою комбінації VENNG було продемонстровано більш сприятливу тривалість періоду виживаності без прогресування захворювання. Хоча в обох групах, як і очікувалось, у пацієнтів з підвищеним ризиком відмічався гірший результат лікування, ніж у пацієнтів, у яких не спостерігалось цих несприятливих альтерацій. Статус мінімальної залишкової хвороби на підставі оцінки наприкінці лікування є надійним предиктором тривалості періоду виживаності без прогресування захворювання. У пацієнтів, у яких наприкінці лікування досягався негативний результат для мінімальної залишкової хвороби у периферичній крові, відмічалася більша тривалість тривалості періоду виживаності без прогресування захворювання порівняно з пацієнтами, у яких не досягалася відсутність мінімальної залишкової хвороби. У пацієнтів, які отримували комбінацію VENNG та у яких досягався негативний результат для мінімальної залишкової хвороби, відмічався кращий результат для періоду виживаності без прогресування захворювання, ніж у пацієнтів, які отримували комбінацію GClb. Під час 60-місячного візиту</p>
--	---

	<p>для спостереження (через 5 років після завершення лікування) частота відсутності мінімальної залишкової хвороби у периферичній крові і надалі була вищою у групі застосування комбінації VENG порівняно з групою застосування комбінації GClb (11,1% у групі застосування комбінації VENG та 2,8% у групі застосування комбінації GClb). На поточну дату відсікання бази клінічних даних були зібрані обмежені дані про безпеку відповідно до вимог до звітності протягом періоду після лікування. При аналізі цих даних протягом періоду після лікування не було виявлено жодних нових проблем, пов'язаних із безпекою. Загалом у групі застосування комбінації VENG спостерігалася більша кількість випадків смерті через побічні явища та менша кількість випадків смерті з будь-якої причини порівняно з групою застосування комбінації GClb. Така різниця, ймовірно, обумовлюється відмінностями у визначених протоколом вимогах до звітності після прогресування захворювання. Оскільки у більшій кількості пацієнтів у групі застосування комбінації GClb прогресування захворювання виникало відносно рано, то причиною смерті в цій групі з меншою вірогідністю називали побічні явища (після того, як у пацієнта відбулося прогресування захворювання, дослідники повинні були повідомляти лише про серйозні побічні явища, пов'язані з лікуванням, а про появу другої первинної злоякісної пухлини дослідник повинен був повідомити лише пацієнту). Загальний профіль безпеки, охарактеризований на дату відсікання бази клінічних даних для складання первинного звіту, залишався незмінним. Загалом при більш тривалому періоді спостереження протягом періоду без проведення лікування, профіль клінічної користі та безпеки комбінації VENG і надалі узгоджувався з відповідним профілем клінічної користі та безпеки, про який повідомлялося у первинному звіті про клінічне дослідження B025323. У раніше нелікованих пацієнтів із ХЛЛ, які отримували лікування VENG, результат оцінки співвідношення користі та ризику залишався сприятливим і забезпечував подальшу підтримку доцільності застосування для раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ фіксованої комбінації VENG протягом 6 місяців з подальшим застосуванням венетоклаксу як монотерапії протягом 6 місяців.</p>
--	--

Менеджер з реєстрації  
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH в Україні  
Галамай Г.А.



(підпис)