

# ВЕНКЛЕКСТА – первый селективный ингибитор BCL-2, восстанавливающий процесс апоптоза опухолевых клеток

## Показания к применению:

### ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХЛЛ)<sup>1</sup>

- Препарат Венклекста в комбинации с обинутузумабом показан для лечения взрослых пациентов с ранее не леченным ХЛЛ.
- Препарат Венклекста в комбинации с ритуксимабом показан для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ, по крайней мере, с одной предшествующей линией терапии.
- Препарат Венклекста показан в качестве монотерапии для лечения ХЛЛ: с 17p-делецией или TP53-мутацией у взрослых пациентов, которым лечение ингибиторами сигнального пути B-клеточного рецептора не подходит или не показало ожидаемого результата; без 17p-делеции или TP53-мутации у взрослых пациентов, не ответивших на химиоиммунотерапию и лечение ингибиторами сигнального пути B-клеточного рецептора.

### ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ОМЛ)<sup>1</sup>

- Препарат Венклекста в комбинации с азациитидином или децитабином или низкими дозами citarabина показан для лечения пациентов, у которых впервые диагностирован ОМЛ и которым не показана интенсивная индукционная химиотерапия в связи с наличием сопутствующих заболеваний или в связи с пожилым возрастом.

## РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ВЕНКЛЕКСТА ПРИ ТЕРАПИИ ХЛЛ<sup>1,9,14,15</sup>

Фиксированный курс 12 циклов в комбинации с обинутузумабом для пациентов с ранее не леченным ХЛЛ

	Цикл 1			Цикл 2				Циклы 3–6	Циклы 7–12
<b>ВЕНКЛЕКСТА</b>	Неделя 1 День 22 20 мг			Неделя 2 50 мг	Неделя 3 100 мг	Неделя 4 200 мг	Неделя 5 400 мг	Один раз в сутки 400 мг	Один раз в сутки 400 мг
<b>Обинутузумаб</b>	День 1 1000 мг	День 8 1000 мг	День 15 1000 мг	День 1 1000 мг				День 1 каждого цикла 1000 мг	

### Данные по эффективности / Венклекста в сочетании с обинутузумабом:<sup>15</sup>

- 2-летняя ВБП составляет 88%.
- ВБП не зависит от наличия комплексного кариотипа.
- МОБ-негативный статус сохраняется у 81% пациентов.\*

### Данные по безопасности / Венклекста в сочетании с обинутузумабом:<sup>15</sup>

- Низкий уровень токсичности у пациентов с коморбидностями.
- Ни одного случая клинического СЛО во время терапии в комбинации с обинутузумабом.

\* через 12 месяцев после окончания терапии

### Схема титрования дозы препарата ВЕНКЛЕКСТА<sup>1,9</sup>



Размер таблеток, представленных на изображении, не является реальным.

## РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ВЕНКЛЕКСТА ПРИ ТЕРАПИИ ХЛЛ<sup>1,2,9</sup>

Фиксированный курс 24 цикла в комбинации с ритуксимабом для пациентов с рефрактерным/рецидивирующим ХЛЛ

	До цикла					Цикл 1	Циклы 2–6		Циклы 7–24
<b>ВЕНКЛЕКСТА</b>	Неделя 1 20 мг	Неделя 2 50 мг	Неделя 3 100 мг	Неделя 4 200 мг	Неделя 5 400 мг	Один раз в сутки 400 мг	Один раз в сутки 400 мг	Один раз в сутки 400 мг	Один раз в сутки 400 мг
<b>Ритуксимаб</b>						День 1 375 мг/м <sup>2</sup>	День 1 каждого цикла 500 мг/м <sup>2</sup>		

### Данные по эффективности / ВЕНКЛЕКСТА в сочетании с ритуксимабом:<sup>10,11,13</sup>

- ВБП через 24 месяца после стоп терапии составляет 68%\*.
- ВБП не зависит от наличия делеции Т7р, мутации TP53, немутированного IGHV.
- МОБ-негативный статус сохраняется у 70% пациентов.\*

### Данные по безопасности / ВЕНКЛЕКСТА в сочетании с ритуксимабом:<sup>10,11</sup>

- Ни одного случая СЛО во время поддерживающей терапии.
- Частота инфекций и фебрильных нейтропений ниже\*\* относительно комбинации бендамустин и ритуксимаб.

\* в течение периода без терапии – 99 мес.

\*\* инфекции: 17,5% (БР) / 21,8 (БР), Фебр.нейтропении: 3,6% (БР) / 9,6 (БР)

\* у пациентов, завершивших 2-х летний период терапии (n=130)

ВБП – выживаемость без прогрессирования заболевания;

МОБ – минимальная остаточная болезнь;

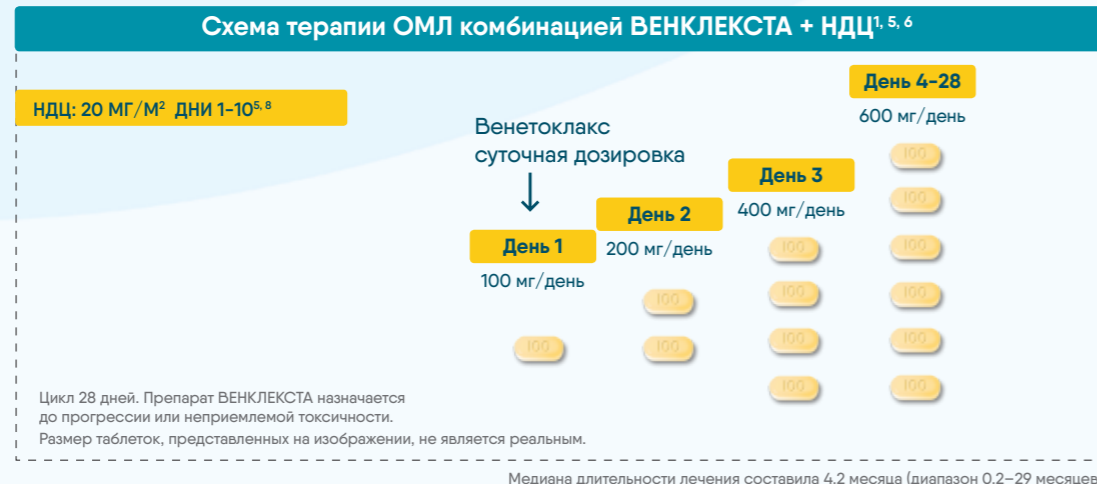
СЛО – синдром лизиса опухоли, TP53 – ген опухолевого белка p53.

### Схема титрования дозы препарата ВЕНКЛЕКСТА<sup>1,9</sup>



Размер таблеток, представленных на изображении, не является реальным.

## РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ВЕНКЛЕКСТА ПРИ ТЕРАПИИ ОМЛ<sup>1, 5, 8</sup>



### Данные по эффективности / ВЕНКЛЕКСТА в сочетании с НДЦ:<sup>6</sup>

- Частота достижения ответа (ПР и ПРн) у пожилых пациентов с ОМЛ не кандидатов к проведению стандартной индукционной химиотерапии в целом в группе составила 54%.
- У пациентов с ОМЛ De Novo частота общего ответа (ПР и ПРн) регистрировалась у 71%.
- Короткий период достижения ответа (ПР/ПРн): медиана времени до достижения 1 ответа – 1,4 месяца.
- Длительный период сохранения ответа (ПР+ПРн): медиана продолжительности ответа после достижения ремиссии в целом в группе 8,1 мес. (5,3–14,9).
- Медиана общей выживаемости (ОВ) в целом в группе составила 10,1 месяцев (95% ДИ: 5,7–14,2), а в группе пациентов, достигших ПР и ПРн, медиана ОВ не достигнута (95% ДИ: 16,9–НД).
- Трансфузионная независимость достигнута у 46% больных с ОМЛ.

### Данные по безопасности / ВЕНКЛЕКСТА в сочетании с НДЦ:<sup>6</sup>

- Низкие показатели ранней летальности: в первые 30 дней терапии – 6% (5 пациентов).
- Наиболее распространенными нежелательными явлениями были проявления гематологической токсичности: фебрильная нейтропения (42%), тромбоцитопения (38%), снижение числа лейкоцитов (34%), анемия (27%), нейтропения (27%).
- Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями (>5%) были анемия (31%), фебрильная нейтропения (27%), пневмония (10%).
- В связи с развитием нежелательных явлений временное прекращение терапии потребовалось 55% пациентов.
- В исследовании было зарегистрировано 2 случая лабораторного синдрома лизиса опухоли, проявлений клинического СЛО не отмечалось.

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; НДЦ – низкие дозы цитарабина; ОВ – общая выживаемость; ПР – полная ремиссия; ПРн – полная ремиссия с неполным восстановлением. Полную ремиссию (ПР) устанавливали при абсолютном количестве нейтрофилов  $\geq 1000$  на мкл, количестве тромбоцитов  $\geq 100\ 000$  на мкл, отсутствии необходимости в переливании эритроцитарной массы, содержании бластов в костном мозге < 5%, отсутствии циркулирующих бластов и бластов с палочками Ауэра, а также отсутствии экстрамедуллярного заболевания. Полную ремиссию с частичным гематологическим восстановлением (ПРн) определяли как < 5% бластов в костном мозге, отсутствие признаков заболевания и частичное восстановление показателей периферической крови (тромбоциты > 50 000 на мкл и абсолютное количество нейтрофилов > 500 на мкл). ПРн определяли по тем же критериям, что и ПР, а также при остаточной нейтропении < 1000 на мкл или тромбоцитопении < 100 000 на мкл.

## РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ВЕНКЛЕКСТА ПРИ ТЕРАПИИ ОМЛ<sup>1</sup>



### Данные по эффективности / ВЕНКЛЕКСТА в сочетании с ГМА (азациитидином или децитабином):<sup>7</sup>

- Высокая частота достижения ответа: 67% пациентов пожилого возраста, которым невозможно проведение стандартной индукционной терапии достигли ответа (ПР + ПРн).
- Продемонстрирована эффективность у пациентов неблагоприятной прогностической группы: возраст 75 лет и старше, неблагоприятный цитогенетический статус и вторичный ОМЛ – частота общего ответа (ПР+ПРн) в подгруппах составила 65%, 60% и 67%, соответственно.
- Короткие сроки достижения ответа (ПР+ПРн): медиана времени до достижения 1 ответа – 1,2 месяца.
- Достижение глубоких МОБ-негативных ремиссий у 29% (28/97) больных с ПР/ПРн.
- Длительный период сохранения ответа с медианой продолжительности ответа (ПР/ПРн) 11,3 месяцев (95% ДИ: 8,9 - НД) и медианой общей выживаемости 17,5 месяцев (95% ДИ: 12,3 – НД).

### Данные по безопасности / ВЕНКЛЕКСТА в сочетании с ГМА (азациитидином или децитабином):<sup>7</sup>

- Наиболее частыми нежелательными явлениями любой степени тяжести были тошнота (61%), диарея 52%, запор (48%), фебрильная нейтропения (43%), утомляемость (37%).
- Наиболее частые серьезные нежелательные явления (3-я и 4-я степень) представлены проявлениями гематологической токсичности: фебрильная нейтропения (43%), снижение числа лейкоцитов (31%), анемия (25%).
  - В данном исследовании не сообщалось о развитии синдрома лизиса опухоли (лабораторном и/или клиническом).

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ГМА – гипометилирующие агенты; ПР – полная ремиссия; ПРн – полная ремиссия с неполным восстановлением. Полную ремиссию (ПР) устанавливали при абсолютном количестве нейтрофилов  $\geq 1000$  на мкл, количестве тромбоцитов  $\geq 100\ 000$  на мкл, отсутствии необходимости в переливании эритроцитарной массы, содержании бластов в костном мозге < 5%, отсутствии циркулирующих бластов и бластов с палочками Ауэра, а также отсутствии экстрамедуллярного заболевания. Полную ремиссию с частичным гематологическим восстановлением (ПРн) определяли как < 5% бластов в костном мозге, отсутствие признаков заболевания и частичное восстановление показателей периферической крови (тромбоциты > 50 000 на мкл и абсолютное количество нейтрофилов > 500 на мкл). ПРн определяли по тем же критериям, что и ПР, а также при остаточной нейтропении < 1000 на мкл или тромбоцитопении < 100 000 на мкл.

## УКАЗАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ВЕНКЛЕКСТА У ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ И ОМЛ<sup>1</sup>



Прием препарата ВЕНКЛЕКСТА необходимо проводить в строгом соответствии с назначением лечащего врача, а также не менять дозу препарата и не прекращать прием препарата, если это не было рекомендовано.

В случае терапии ХЛЛ следует придерживаться режима последовательного увеличения дозировки препарата с целью профилактики СЛО. Терапия ОМЛ должна начинаться при уровне лейкоцитов в периферической крови менее  $25 \times 10^9 / \text{л}$ .<sup>1</sup>



Необходимо употреблять 1–2 литра жидкости ежедневно для снижения риска развития СЛО. Начинать прием жидкости в объеме 1–2 литра в сутки следует за 2 дня до начала лечения, в день приема первой дозы и каждый раз при увеличении дозы.<sup>12</sup>



Важно соблюдать назначенный график сдачи образцов крови или образцов для других лабораторных исследований.<sup>1</sup>



Препарат ВЕНКЛЕКСТА необходимо принимать во время еды, запивая водой, приблизительно в одно и то же время каждый день.<sup>1</sup>



Таблетки ВЕНКЛЕКСТА следует проглатывать целиком, не разжевывая, не разламывая и не измельчая.<sup>1</sup>



Во время лечения препаратом ВЕНКЛЕКСТА следует избегать употребления продуктов, содержащих грейпфрут, помаранец и звездплодник частуховидный (карамболу).<sup>1</sup>

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз; СЛО – синдром лизиса опухоли.

## ПРОПУСК ДОЗЫ

**Если пациент вспоминает о пропуске дозы в течение 8 ч после обычного времени приема**

Необходимо сразу же принять пропущенную дозу и принять следующую дозу как обычно.

**Если пациент вспоминает о пропуске дозы более чем через 8 ч**

Пропущенную дозу принимать не нужно, следующую дозу необходимо принять в обычное время.

**В случае рвоты во время приема препарата**

Дополнительную дозу в этот день принимать не нужно. Очередную запланированную дозу необходимо принять на следующий день в обычное время.

## ФОРМЫ ВЫПУСКА ПРЕПАРАТА ВЕНКЛЕКСТА<sup>1</sup>



Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, № 14

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, № 7

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, № 7

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, № 14

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, № 112

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ВЕНКЛЕКСТА (ВЕНЕТОКЛАКС)

**Регистрационный номер:** ЛП–004678. **Торговое наименование:** ВЕНКЛЕКСТА. **Международное непатентованное наименование:** венетоклакс. **Лекарственная форма, дозировка:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 50 мг, 100 мг. **Показания для применения: хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ):** 1. В комбинации с обинутузумабом показан для лечения взрослых пациентов с ранее не леченным ХЛЛ 2. В комбинации с ритуксимабом для лечения взрослых пациентов, по крайней мере, с одной предшествующей линией терапии. 3. в качестве монотерапии у взрослых пациентов с 17p-делецией или TP53-мутацией, которым лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора не подходило или не показало ожидаемого результата, или у пациентов без 17p-делеции/TP53-мутации, не ответивших на химиоиммунохимиотерапию и лечение ингибиторами сигнального пути В-клеточного рецептора. **Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ):** в комбинации с азациитидином или децитабином или низкими дозами цитарабина у пациентов, которым впервые диагностирован ОМЛ, и которым не показана интенсивная индукционная химиотерапия в связи с наличием сопутствующих заболеваний или в связи с пожилым возрастом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к компонентам препарата; для пациентов с ХЛЛ одновременное применение мощных ингибиторов СУРЗА в начале лечения и фазе повышения дозы; одновременное применение препаратов, в состав которых входит экстракт зверобоя; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **Способ применения:** для приема внутрь. Препарат принимается 1 раз в день примерно в одно и то же время, во время еды, проглатывая таблетки целиком и запивая их водой. Не допускается разжевывание, измельчать или разламывать таблетки для облегчения проглатывания. **Дозы, ХЛЛ:** необходимо ступенчатое повышение дозы. Суточная доза препарата: неделя 1 – 20 мг, неделя 2 – 50 мг, неделя 3 – 100 мг, неделя 4 – 200 мг, неделя 5 и последующие – 400 мг. **Доза препарата Венеклеста в комбинации с обинутузумабом:** Препарат Венеклеста следует назначать в общей сложности 12 циклов: 6 циклов в комбинации с обинутузумабом, а затем 6 циклов в качестве монотерапии. Введение первой дозы 100 мг препарата обинутузумаба необходимо выполнить в 1-й день 1-го цикла терапии, второй дозы 900 мг – в 1-й или 2-й день. Необходимо введение дозы 1000 мг в течение всех 6 циклов терапии: 1000 мг в 8-й и 15-й дни 1-го цикла и в 1-й день каждого последующего 28-дневного цикла. Ступенчатое повышение дозы препарата Венеклеста (см.выше) должно начинаться в 22-й и 1-й день 1-го цикла и продолжаться до 28-го дня 2-го цикла. По завершении схемы ступенчатого повышения дозы рекомендуемая доза препарата Венеклеста составляет 400 мг 1 раз в 1-й день приема обинутузумаба 3-го цикла до последнего дня 12-го цикла. **Доза препарата Венеклеста после повышения дозы в сочетании с ритуксимабом:** Рекомендуемая доза венетоклакса в сочетании с ритуксимабом – 400 мг 1 раз в сутки. Ритуксимаб необходимо принимать после завершения фазы титрации дозы и получения рекомендуемой суточной дозы венетоклакса 400 мг в течение 7 дней. Венетоклакс следует принимать в течение 24 месяцев, начиная с 1-го дня 1-го цикла лечения ритуксимабом. **Доза препарата Венеклеста для монотерапии после титрации:** рекомендуемая доза венетоклакса – 400 мг 1 раз в сутки. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или дальнейшей непереносимости лечения пациентом. ОМЛ: дозирование препарата Венеклеста зависит от препарата, в комбинации с которым его назначают. Суточная доза препарата в комбинации с азациитидином или децитабином: день 1 – 100 мг, день 2 – 200 мг, день 3 – 400 мг, день 4 и последующие – 400 мг. Суточная доза препарата в комбинации с цитарабином в малых дозах: день 1 – 100 мг, день 2 – 200 мг, день 3 – 400 мг, день 4 и последующие – 600 мг. Информацию о коррекции дозы при токсических явлениях, а также о применении у особых групп пациентов см.полную инструкцию по применению. **Побочное действие, ХЛЛ:** очень часто – пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, нейтропения, анемия, гиперфосфатемия, диарея, рвота, тошнота, запор, утомляемость; часто – сепсис, инфекция мочевыводящих путей, фебрильная нейтропения, лимфопения, синдром лизиса опухоли, гиперкалиемиа, гиперурикемия, гипокальциемиа, повышение уровня креатинина в крови. **ОМЛ:** очень часто – тромбоцитопения, нейтропения, фебрильная нейтропения, анемия, тошнота, диарея, запор, рвота, утомляемость, пневмония, сепсис; для азациитидина и децитабина: периферический отек, бактериемия; для азациитидина часто – бактериемия и сепсис. Описание отдельных нежелательных реакций см.полную инструкцию по применению. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** препараты, способные повысить концентрации венетоклакса в плазме крови: ингибиторы СУРЗА, ингибиторы OATP1B1/1B3 и P-гликопротеина (P-gp). Препараты, способные снизить концентрации венетоклакса в плазме крови: индукторы СУРЗА, азитромицин; препараты, угнетающие кислотность желудочного сока, секвестранты желчных кислот. Препараты, концентрации которых в плазме крови может меняться под действием венетоклакса: варфарин, субстраты P-gp, BCRP и OATP1B1. **Особые указания:** У пациентов, принимавших препарат Венеклеста, может развиваться синдром лизиса опухоли (СЛО). См.информацию в полной инструкции по применению об особых указаниях при СЛО, о профилактике СЛО (**ХЛЛ:** гидратация, гипOURИКЕМИЧЕСКИЕ препараты, лабораторные исследования, Госпитализация, нейтропения, Иммунизация, Индукторы СУРЗА, Применение у женщин детородного возраста. **ОМЛ:** гидратация, гипOURИКЕМИЧЕСКИЕ препараты, лабораторные исследования. Для пациентов с факторами риска СЛО следует предпринять дополнительные меры, включая более тщательный мониторинг лабораторных показателей и снижение начальной дозы венетоклакса).

Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

### Источники информации

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ВЕНКЛЕКСТА <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 11.03.2020)
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Мабтера®. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c07cb535-88ec-4490-b9e0-a412a7a335c8&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c07cb535-88ec-4490-b9e0-a412a7a335c8&t=) (дата обращения 11.03.2020)
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Вайдава. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c3d31a53e-82c6-44f6-8e05-1c52046967561=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c3d31a53e-82c6-44f6-8e05-1c52046967561=) (дата обращения 11.03.2020)
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Даксиз. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=dcbb1519-60ca-4363-bc09-85e785222c48&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dcbb1519-60ca-4363-bc09-85e785222c48&t=) (дата обращения 11.03.2020)
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Цитозар® НоваМедика. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b0a32a2e0-c391-4e4a-9aa5-1ef3f004b59961=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b0a32a2e0-c391-4e4a-9aa5-1ef3f004b59961=) (дата обращения 11.03.2020)
6. H. Wei, J. Clin Oncol. 2019 Mar 20; JCO1801600. doi: 10.1200/JCO.18.01600. [Epub ahead of print]
7. Courtney D. DiNardo et al., Blood. 2019; 133 (1): 7–17 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) под номером NCT02203773
8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого миелоидного лейкоза взрослых / Коллектив авторов под руководством академика В. Г. Савченко, 2014 г.
9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфоцитарного лейкоза / Под ред. академика И. Б. Поддубной, академика Б. Г. Савченко, 2018 г.
10. J. F. Seymour et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia N Engl J Med 2016;378:1107–20.
11. Kater AP et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Efficacies Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. J. Clin Oncol. 2019 Feb 1;37(4):269–277
12. Venclxyto EMA SPC <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclxyto/venclxyto-product-information-section> (Дата обращения 11. 07. 2019)
13. John F. Seymour et al., Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Blood (2019) 134 (Supplement 1): 355. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123930>
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Газира. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 06.05.2019)
15. K. Fischer et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 2019;380:2225–36. DOI: 10.1056/NEJMoal8185281