

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПОЛАЙВІ® (POLIVY®)
2. Заявник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Базове дослідження GO29365. Дослідження Ів/ІІ фази з вивчення безпеки, переносимості та протипухлинної активності полатузумабу ведотину (DCDS4501A) в комбінації з ритуксимабом (Р) або обінутузумабом (Г) плюс бендамустин (Б) при лікуванні рецидивуючої або рефрактерної фолікулярної лімфоми або дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ). Первинний звіт № 1100670, вересень 2020 року.
6. Фаза клінічного випробування	Ів/ІІ
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 15 жовтня 2014 року. Дата включення останнього пацієнта: 9 липня 2019 року. Дата припинення збору даних: 2 січня 2020 року. Дослідження триває.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	225 пацієнтів були включені в дослідження із застосуванням рідкої лікарської форми в 54 дослідницьких центрах в таких країнах: США (12 центрів), Франція (6 центрів), Іспанія (5 центрів), Австралія (4 центри), Канада (4 центри), Чеська Республіка (4 центри), Італія (4 центри), Туреччина (4 центри), Великобританія (3 центри), Угорщина (3 центри), Німеччина (2 центри), Корея (2 центри) і Нідерланди (1 центр). 106 пацієнтів були включені в дослідження із застосуванням ліофілізованої лікарської форми в 32 дослідницьких центрах в таких країнах: США (6 центрів), Франція (5 центрів), Канада (4 центри), Іспанія (4 центри), Австралія (3 центри), Туреччина (2 центри), Великобританія (2 центри), Італія (3 центри), Корея (1 центр), Угорщина (1 центр), Німеччина (1 центр).
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 224 пацієнти (рідка лікарська форма)

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



	<p>У когорту застосування ліофілізованої форми – 100 пацієнтів (група G = 40, група H = 60). Фактична: загалом було включено 331 пацієнта. Фаза Ib, ввідний період оцінки безпеки за участю 24 пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> - фолікулярна лімфома (ФЛ) = 12 пацієнтів (6 – полатузумаб + БР [група 1a], 6 – полатузумаб + БГ [група 1b]) - ДВВКЛ = 12 пацієнтів (6 – полатузумаб + БР [група 1a], 6 полатузумаб + БГ [група 1b]) <p>Фаза II за участю 160 рандомізованих пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ФЛ = 80 пацієнтів (39 – полатузумаб + БР [група A], 41 – БР [група B]) - ДВВКЛ = 80 пацієнтів (40 – полатузумаб + БР [група C], 40 – БР [група D]) <p>Фаза II, розширення, за участю 41 пацієнта:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ФЛ = 20 пацієнтів (полатузумаб + БГ [група E]) - ДВВКЛ = 21 пацієнт (полатузумаб + БГ [група F]) <p>Фаза II, ліофілізована лікарська форма (лише пацієнти із ДВВКЛ), за участю 106 пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> - група G: 42 пацієнта (полатузумаб + БР); - група H: 64 пацієнта (полатузумаб + БР).
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинні цілі (рідка лікарська форма) Фаза Ib</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити безпеку та переносимість полатузумабу ведотину в комбінації з бендамустином та ритуксимабом (БР) або бендамустином та обінутузумабом (БГ) при застосуванні пацієнтам з рецидивуючою/рефрактерною (Р/Р) фолікулярною лімфомою (ФЛ) або дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ). - Визначити рекомендовану для дослідження II фази дозу полатузумабу ведотину при застосуванні у комбінації з БР або з БГ пацієнтам з Р/Р ФЛ або ДВВКЛ. <p>Фаза II</p> <p>Оцінити ефективність комбінації полатузумабу ведотину з БР у порівнянні із застосуванням лише БР пацієнтам з Р/Р ФЛ або ДВВКЛ на основі визначення частоти повної відповіді (ПВ) за результатами позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) за модифікованими критеріями Лугано, 2014 (критерії на основі результатів позитронно-емісійної томографії/комп'ютерної томографії [ПЕТ-КТ]) на момент первинної оцінки відповіді (6–8 тижнів після дня 1 циклу 6 або останнього введення досліджуваного препарату) за визначенням незалежного наглядового комітету (ННК).</p> <p>Вторинні цілі (рідка лікарська форма)</p>

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



Безпека

- Оцінити безпеку та переносимість полатузумабу ведотину у комбінації з БР або БГ при лікуванні пацієнтів з Р/Р ФЛ або ДВВКЛ у ході II фази дослідження.

- Оцінити імуногенність полатузумабу ведотину та обінутузумабу на підставі утворення антитіл до лікарського засобу (ADA).

- Оцінити потенційний зв'язок між утворенням ADA (антитіла до полатузумабу ведотину та обінутузумабу) та іншими показниками (зокрема, фармакокінетика [ФК], ефективність, безпека).

Фармакокінетика

- Охарактеризувати ФК полатузумабу ведотину у комбінації з БР чи БГ у пацієнтів з Р/Р ФЛ або ДВВКЛ.

- Оцінити потенційні фармакокінетичні взаємодії між полатузумабом ведотином та БР або БГ.

- Оцінити зв'язок між ФК експозицією та відповіддю на лікування (зокрема, ефективність, безпека).

Ефективність

- Оцінити ефективність полатузумабу ведотину у комбінації з БР порівняно із застосуванням лише БР за модифікованими критеріями відповіді Лугано, 2014:

- ПВ під час первинної оцінки відповіді на підставі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою дослідника.

- Об'єктивна відповідь (ОВ: ПВ або часткова відповідь [ЧВ]) під час первинної оцінки відповіді на підставі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою дослідника та ННК.

- ПВ під час первинної оцінки відповіді на підставі результатів лише КТ за оцінкою дослідника та ННК.

- ОВ під час первинної оцінки відповіді на підставі результатів лише КТ за оцінкою дослідника та ННК.

- Найкраща об'єктивна відповідь (НОВ: ПВ або ЧВ) під час дослідження за результатами ПЕТ-КТ або лише КТ за оцінкою дослідника.

- Лише когорти ДВВКЛ: НОВ, тривалість відповіді (ТВ) та виживаність без прогресування (ВБП) на підставі результатів ПЕТ-КТ або КТ за оцінкою ННК.

- Оцінити ефективність полатузумабу ведотину у комбінації з БГ за модифікованими критеріями відповіді Лугано, 2014:

- ПВ під час первинної оцінки відповіді на підставі результатів ПЕТ-КТ, за оцінкою дослідника та ННК.

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



- ОВ (ПВ або ЧВ) під час первинної оцінки відповіді на підставі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою дослідника та ННК.

- ПВ під час первинної оцінки відповіді на підставі результатів лише КТ за оцінкою дослідника та ННК.

- ОВ під час первинної оцінки відповіді на підставі результатів лише КТ за оцінкою дослідника та ННК.

- НОВ (ПВ або ЧВ) під час дослідження за результатами ПЕТ-КТ або лише КТ за оцінкою дослідника

- Лише когорти ДВВКЛ: НОВ, ТВ і ВБП під час дослідження на підставі результатів ПЕТ-КТ або КТ за оцінкою ННК.

Результати на основі оцінки пацієнтами

За шкалою оцінки нейропатії, індукованої лікуванням (TINAS), версії 1.0, оцінити тяжкість та несприятливий вплив на щоденну діяльність симптомів периферичної нейропатії з метою кращого розуміння впливу лікування, переносимості та зворотності.

Пошукові

Здійснити попередню оцінку біомаркерів, пов'язаних з мішенями дії лікарського засобу та механізмом дії полатузумабу ведотину та/або ритуксимабу чи обінутузумабу, та/або біомаркерів, пов'язаних з природою захворювання та/або показниками, які свідчать про вдосконалення діагностики, та за допомогою яких можна передбачати реакцію або резистентність до лікування полатузумабом ведотином у комбінації з БР чи БГ у пацієнтів з Р/Р ФЛ або ДВВКЛ.

- Оцінити прогностичну значущість проміжної оцінки результатів ПЕТ-КТ.

- Оцінити віддалені результати лікування пацієнтів, використовуючи модифіковані критерії оцінки відповіді Лугано, 2014:

- ТВ на підставі результатів ПЕТ-КТ або лише КТ, за оцінкою дослідника.

- ВБП на підставі результатів ПЕТ-КТ або лише КТ, за оцінкою дослідника.

- Вживаність без подій на підставі результатів ПЕТ-КТ або лише КТ, за оцінкою дослідника.

- Загальна вживаність (ЗВ).

Цілі щодо ліофілізованої (Ліо) лікарської форми

Група G

Первинні цілі

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



- **Фармакокінетика:** охарактеризувати фармакокінетику полатузумабу ведотину (ліофілізованого) при застосуванні у комбінації з БР пацієнтам з Р/Р ДВВКЛ.

- **Безпека:** оцінити безпеку і переносимість полатузумабу ведотину (ліофілізованого) при застосуванні у комбінації з БР.

Вторинні цілі

Цілі щодо ефективності: оцінити ефективність ліофілізованої лікарської форми полатузумабу ведотину у комбінації з БР за визначенням та з використанням модифікованих критеріїв оцінки відповіді Лугано:

- ПВ під час первинної оцінки відповіді (6–8 тижнів після дня 1 циклу 6 або введення останньої дози досліджуваного препарату) на підставі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою дослідника та ННК.
- ОВ (ПВ або ЧВ) під час первинної оцінки відповіді на підставі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою дослідника та ННК.
- ПВ під час первинної оцінки відповіді на підставі результатів лише КТ за оцінкою дослідника та ННК.
- ОВ під час первинної оцінки відповіді на підставі результатів лише КТ за оцінкою дослідника та ННК.
- НОВ (ПВ або ЧВ) під час дослідження за результатами ПЕТ-КТ або лише КТ за оцінкою дослідника та ННК.
- ТВ за результатами ПЕТ-КТ або лише КТ за оцінкою дослідника та ННК.
- ВБП за результатами ПЕТ-КТ або лише КТ за оцінкою дослідника та ННК.
- Вживаність без подій за результатами ПЕТ-КТ або лише КТ за оцінкою дослідника.
- ЗВ.

Цілі щодо безпеки: на підставі утворення антитіл до лікарського засобу оцінити імуногенність ліофілізованої форми полатузумабу ведотину, лікарського засобу, отриманого з матеріалу версії 1.0.

Група Н

Первинні цілі

Первинною метою дослідження для групи Н було оцінити ефективність полатузумабу ведотину (ліофілізованого) у комбінації з БР при лікуванні пацієнтів з Р/Р ДВВКЛ за визначеною на основі результатів ПЕТ-КТ частотою ПВ за модифікованими критеріями відповіді Лугано під час первинної оцінки відповіді (6–8 тижнів після дня 1 циклу 6 або введення

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.

	<p>останньої дози досліджуваного лікарського засобу) та на підставі оцінки ННК.</p> <p>Вторинні цілі</p> <p>Цілі щодо ефективності: оцінити ефективність полатузумабу ведотину (ліофілізованого) у комбінації з БР за визначенням та з використанням модифікованих критеріїв оцінки відповіді Лугано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПВ під час первинної оцінки відповіді на підставі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою дослідника. • ОВ (ПВ або ЧВ) під час первинної оцінки відповіді на підставі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою дослідника та ННК. • НОВ (ПВ або ЧВ) під час дослідження на підставі результатів ПЕТ-КТ або лише КТ за оцінкою дослідника та ННК. • ТВ на підставі результатів ПЕТ-КТ або лише КТ за оцінкою дослідника та ННК. • ВВП на підставі результатів ПЕТ-КТ або лише КТ за оцінкою дослідника та ННК. • Вживаність без подій на підставі результатів ПЕТ-КТ або лише КТ за оцінкою дослідника. • ЗВ. <p>Цілі щодо безпеки</p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити безпеку та переносимість полатузумабу ведотину (ліофілізованого) у комбінації з БР. - Оцінити імуногенність полатузумабу ведотину (ліофілізованого) на підставі утворення антитіл до лікарського засобу. <p>Цілі щодо ФК: охарактеризувати фармакокінетику полатузумабу ведотину (ліофілізованого) у комбінації з БР у пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ.</p> <p>Пошукові цілі: оцінити біомаркери, пов'язані із мішенню та механізмом дії лікарського засобу полатузумаб ведотин та/або ритуксимаб, та/або біомаркерів, пов'язаних із природою захворювання та/або показниками, які свідчать про вдосконалення діагностики та за допомогою яких можна передбачати реакцію захворювання на лікування полатузумабом ведотином у комбінації з БР пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Багатоцентрове відкрите дослідження Ів/ІІ фази з вивчення полатузумабу ведотину в комбінації з БР чи БГ при лікуванні пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною ФЛ або ДВВКЛ.</p> <p>Дослідження складалося з двох етапів, що проводилися послідовно та окремо в когортах пацієнтів з Р/Р ФЛ та Р/Р ДВВКЛ:</p> <p><u>Фаза Ів, ввідний період оцінки безпеки</u></p>

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



	<p>Пацієнти були включені в окремі когорти в залежності від гістологічного типу захворювання (ФЛ та ДВВКЛ) з метою:</p> <ul style="list-style-type: none"> - встановити безпеку, переносимість та ФК полатузумабу ведотину при застосуванні у комбінації з БР чи БГ; - визначити рекомендовану для дослідження II фази дозу полатузумабу ведотину, що буде застосовуватися у комбінації з БР чи БГ на етапі II фази. <p><u>Фаза II, етапи рандомізації та розширення</u></p> <p>Оцінити клінічну активність (ефективність), і надалі оцінити безпеку та переносимість, а також ФК полатузумабу ведотину у комбінації з БР чи БГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - етап рандомізації II фази проводився за участю пацієнтів, які отримували лікування за схемами, що включали ритуксимаб (полатузумаб + БР порівняно з БР); - на етапі розширення II фази дослідження було нерандомізованим і включало пацієнтів, які отримували лікування за схемами, що містили обінутумаб, полатузумаб + БГ. <p>Оцінка ефективності полатузумабу ведотину у комбінації з БР порівняно лише з БР у ході рандомізованої частини дослідження за участю пацієнтів з Р/Р ФЛ чи Р/Р ДВВКЛ здійснювалася за визначеною на основі результатів ПЕТ частоти ПВ за модифікованими критеріями відповіді Лугано, 2014 (критерії ПЕТ-КТ) під час первинної оцінки відповіді.</p> <p><u>Фаза II: когорти застосування ліофілізованої лікарської форми</u></p> <p>Оцінити клінічну активність (ефективність) і надалі оцінити безпеку та переносимість, а також ФК полатузумабу ведотину у комбінації з БР:</p> <ul style="list-style-type: none"> - для отримання клінічного досвіду щодо ФК та безпеки при застосуванні ліофілізованої лікарської форми полатузумабу ведотину у комбінації з БР пацієнтам з Р/Р ДВВКЛ (група G); - для подальшої оцінки клінічної ефективності, отримання додаткового досвіду щодо безпеки і розширення оцінки у пошукових підгрупах вивчення біомаркерів у групах комбінованого лікування полатузумабом ведотином (ліофілізованим) з БР пацієнтів з Р/Р ДВВКЛ (група H).
12. Основні критерії включення	Дорослі пацієнти (віком ≥ 18 років) з гістологічно підтвердженими Р/Р ФЛ (ступеня 1, 2 або 3a) або Р/Р ДВВКЛ (які не підлягають трансплантації).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<i>Полатузумаб ведотин</i> (у рідкій формі): 1,8 мг/кг, що вводився у вигляді внутрішньовенної (В/В) інфузії в день 2 циклу 1 та надалі в день 1 наступних циклів 2–

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



	<p>6 у комбінації або з БР (полатузумаб + БР), або з БГ (полатузумаб + БГ).</p> <p><i>Полатузумаб ведотин</i> (у формі ліофілізату): 1,8 мг/кг, застосовувався у комбінації з БР в когорті лікування ліофілізованою лікарською формою (групи G та H) із дотриманням вимог до режиму та дозування, аналогічних таким для пацієнтів у групах А та С.</p> <p><i>Бендамустин</i>: 90 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії в дні 2 та 3 циклу 1, надалі в дні 1 та 2 наступних циклів 2–6.</p> <p><i>Ритуксимаб</i>: 375 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії в день 1 циклів 1–6 у комбінації лише з бендамустином (БР) або у комбінації з полатузумабом ведотином та бендамустином (полатузумаб + БР)</p> <p><i>Обінутузумаб</i>: повна фіксована доза 1000 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії в дні 1, 8 та 15 циклу 1, надалі в день 1 наступних циклів 2–6 у комбінації з полатузумабом ведотином та бендамустином (когорта полатузумаб + БГ)</p> <p>Примітка: кожен цикл становив 21 день для ДВВКЛ і 28 днів для ФЛ.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Схема з включенням бендамустину та ритуксимабу (БР), обрана для застосування у комбінації з полатузумабом ведотином у якості досліджуваного лікування та як схема порівняння в рандомізованій частині II фази цього дослідження, продемонструвала клінічну активність при лікуванні пацієнтів з Р/Р індолентною НХЛ (Robinson та співавтори, 2008; Rummel та співавтори, 2005).</p> <p>Доза та схема застосування бендамустину у комбінації з ритуксимабом в цьому дослідженні (90 мг/м² 2 дні поспіль протягом шести 28-денних циклів для пацієнтів з ФЛ та шести 21-денних циклів для пацієнтів з Р/Р ДВВКЛ) на момент початку дослідження співпадали з рекомендаціями міжнародної погоджувальної групи, що ґрунтуються на даних застосування при рецидивуючому захворюванні (Cheson та співавтори, 2010).</p> <p>Режим БР, що застосовували пацієнтам з Р/Р ФЛ (бендамустин 90 мг/м² протягом 2 днів поспіль 28-денного циклу та ритуксимаб стандартною дозою 375 мг/м² у день 1 циклу 1 та наступних циклів) був аналогічним тому, що застосовувався в двох попередніх дослідженнях, в яких вивчалась комбінація БР при Р/Р індолентних лімфомах (Robinson та співавтори, 2008; Rummel та співавтори, 2005).</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Дозволена супутня терапія включала:</p>

Переклад вірний
Кудрявець С.В.



	<ul style="list-style-type: none"> - продовження застосування пероральних контрацептивів, гормональної замісної терапії або інших методів підтримувального лікування; - застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) для лікування нейтропенії відповідно до керівництва Американського товариства онкології (ASCO) або відповідно до стандартів кожного дослідницького центру; - обов'язкова премедикація ацетамінофеном/парацетамолом та антигістамінним препаратом перед кожною інфузією ритуксимабу та обінутузумабу та глюкокортикоїди перед інфузією обінутузумабу в день 1 циклу 1, а також за рішенням дослідника; - обов'язкова премедикація пероральним алопуринолом або відповідне альтернативне лікування (з адекватною гідратацією) перед днем 1 циклу 1 і наступних циклів лікування за рішенням дослідника для усіх пацієнтів із високим пухлинним навантаженням та з високим ризиком розвитку синдрому лізису пухлини; - профілактику вірусних, грибкових, бактеріальних інфекцій та пневмоцистної інфекції; - необхідні підтримувальні заходи для оптимальної медичної допомоги протягом дослідження згідно із стандартами медичного закладу, у тому числі фактори росту (наприклад, еритропоетини) та протиблювотна терапія за клінічними показаннями. <p>Резюме супутньої терапії, що застосовувалась пацієнтом, наведена для пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ, яких оцінювали на предмет безпеки (групи G та H).</p> <p>Серед препаратів, що найбільш часто застосовувалися більше ніж у половини пацієнтів із лімфою (незалежно від гістологічної характеристики) з приводу інших захворювань, крім лімфоми, були анальгетики (102/106 пацієнтів [96,2 %]), кортикостероїди (97/106 пацієнтів [91,5 %]) і протівірусні засоби (105/106 пацієнтів [99,1 %]).</p> <p>У популяції для оцінки безпеки груп G та H більшість пацієнтів (105/106 [99,1 %]) отримували Г-КСФ.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Когорта застосування рідкої лікарської форми Первинна кінцева точка <u>Полатузумаб + БР порівняно з лише БР:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ПВ під час первинної оцінки відповіді (6–8 тижнів після дня 1 циклу 6 або введення останньої дози досліджуваного препарату) за результатами ПЕТ-КТ і за оцінкою ННК із застосуванням модифікованих критеріїв відповіді Лугано, 2014.

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



Вторинні кінцеві точки

Полатузумаб + БР порівняно з лише БР:

- ПВ під час первинної оцінки відповіді на основі результатів ПЕТ-КТ, за оцінкою дослідника;
- об'єктивна відповідь (ОВ) (повна відповідь або часткова відповідь [ПВ або ЧВ]) під час первинної оцінки відповіді на основі результатів ПЕТ-КТ, за оцінкою дослідника та ННК;
- ПВ під час первинної оцінки відповіді на основі результатів лише КТ, за оцінкою дослідника та ННК;
- ОВ під час первинної оцінки відповіді на основі результатів лише КТ, за оцінкою дослідника та ННК;
- найкраща об'єктивна відповідь (НОВ; ПВ або ЧВ) протягом дослідження за результатами або ПЕТ-КТ, або лише КТ, за оцінкою дослідника;
- НОВ, тривалість відповіді (ТВ) та виживаність без прогресування (ВБП) на основі результатів ПЕТ-КТ або КТ, за оцінкою ННК (лише когорти з ДВВКЛ).

Полатузумаб + БГ

- ПВ під час первинної оцінки відповіді на основі результатів ПЕТ-КТ, за оцінкою дослідника та ННК;
- ОВ (ПВ або ЧВ) під час первинної оцінки відповіді на основі результатів ПЕТ-КТ, за оцінкою дослідника та ННК;
- ПВ під час первинної оцінки відповіді на основі результатів лише КТ, за оцінкою дослідника та ННК;
- ОВ під час первинної оцінки відповіді на основі результатів лише КТ, за оцінкою дослідника та ННК;
- НОВ (ПВ або ЧВ) протягом дослідження за результатами або ПЕТ-КТ, або лише КТ, за оцінкою дослідника;
- НОВ, ТВ та ВБП протягом дослідження за результатами або ПЕТ-КТ, або лише КТ, за оцінкою ННК (тільки когорти з ДВВКЛ).

Когорта застосування ліофілізованої лікарської форми

Первинна кінцева точка

- ПВ під час первинної оцінки відповіді (6–8 тижнів після дня 1 циклу 6 або введення останньої дози досліджуваного препарату) за результатами ПЕТ-КТ, як визначено вторинною кінцевою точкою ННК;
- ПВ під час первинної оцінки відповіді на основі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою дослідника;
- ОВ (ПВ або ЧВ) під час первинної оцінки відповіді на основі результатів ПЕТ-КТ, за оцінкою дослідника та ННК;
- НОВ (ПВ або ЧВ) протягом дослідження за результатами або ПЕТ-КТ, або лише КТ, за оцінкою дослідника та ННК;

Переклад вірний
Кудрявець С.В.



	<ul style="list-style-type: none"> - ТВ за результатами ПЕТ-КТ або лише КТ, за оцінкою дослідника та ННК; - ВВП за результатами ПЕТ-КТ або лише КТ, за оцінкою дослідника та ННК; - виживаність без подій за результатами ПЕТ-КТ або лише КТ, за оцінкою дослідника; - загальна виживаність. <p>Фармакокінетика:</p> <p>Фармакокінетичний аналіз проводився за допомогою спостережень за концентрацією в сироватці крові залежно від часу антитіла полатузумабу ведотину, ритуксимабу, обінутузумабу та спостережень за концентрацією в плазмі крові залежно від часу кон'югованого з антитілом монометил ауристатину Е (асММАЕ), некон'югованого монометил ауристатину Е (ММАЕ) та бендамустину.</p> <p>Клінічні ФК дані в групах G та H при застосуванні ліофілізованого лікарського засобу, отриманого з матеріалу версії 1.0, оцінювали щодо асММАЕ, сумарних антитіл та ФК некон'югованого ММАЕ та порівнювали з даними пацієнтів із ДВВКЛ, які отримували полатузумаб + БР в когорті 1a (пацієнти у ввідному періоді оцінки безпеки фази 1b) + групи C (рандомізовані пацієнти фази II), які отримували рідкий лікарський засіб, отриманий з матеріалу версії 0.1, на основі підсумку концентрацій, що спостерігались.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали шляхом моніторингу небажаних явищ (НЯ), у тому числі серйозних небажаних явищ (СНЯ) та несерйозних небажаних явищ, що представляють особливий інтерес (НЯОІ), вимірювання лабораторних показників та показників життєдіяльності згідно протоколу з метою оцінки безпеки та інших тестів згідно протоколу, що визнані важливими для оцінки безпеки в цьому дослідженні.</p> <p>Імуногенність:</p> <p>Поширеність антитіл до лікарського засобу (ADA) на вихідному рівні розраховували шляхом ділення загальної кількості пацієнтів в усіх групах дослідження, у яких були виявлені антитіла до лікарського засобу на вихідному рівні, на загальну кількість пацієнтів із достовірними результатами визначення антитіл до лікарського засобу на вихідному рівні.</p> <p>Частота утворення антитіл до лікарського засобу після вихідного рівня в кожній досліджуваній групі була обчислена шляхом ділення кількості пацієнтів, у яких утворились індуковані лікуванням антитіла до лікарського засобу (тобто пацієнти з негативними або</p>

Переклад вірний
Кудрявцев С.В.



	<p>відсутніми результатами визначення антитіл до лікарського засобу на вихідному рівні та щонайменше одним позитивним результатом визначення антитіл до лікарського засобу після вихідного рівня), та кількості пацієнтів, у яких у ході дослідження були виявлені посилені лікуванням антитіла до лікарського засобу (тобто відповідь у вигляді утворення антитіл до лікарського засобу збільшилась від вихідного рівня на 0,60 одиниць титру), на загальну кількість пацієнтів цієї досліджуваної групи із достовірними результатами після початкового рівня під час дослідження.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для кожної групи лікування була розрахована частота ПВ та був побудований відповідний точний 95 % довірчий інтервал (ДІ) за методом Клоппера – Пірсона.</p> <p>Різниця в частоті ПВ між групами застосування комбінації полатузумаб + БР та лише БР була розрахована разом з відповідним 95 % ДІ за методом Вільсона.</p> <p>Було виконано пошукове порівняння частоти ПВ для схем, що включають БР, із застосуванням критерію хі-квадрату Кохрана – Мантеля – Хенсзеля, скоригованого щодо факторів стратифікації рандомізації.</p> <p>Оцінка відповіді на лікування проводилась із застосуванням модифікованих критеріїв відповіді Лугано, 2014.</p> <p>Для кінцевих точок ефективності на підставі оцінки часу до виникнення події розподіл тривалості ВБП, виживаності без подій та загальної виживаності (ЗВ) було узагальнено описово з використанням методології Каплана – Мейера для розрахунку медіани 1-річної та 2-річної ВБП та 95 % ДІ за допомогою формули Грінвуда.</p> <p>Для когорти застосування ліофілізованої лікарської форми, групи G, результати вивчення ФК та безпеки мали бути описовими. Безпеку слід було проаналізувати, як описано для інших когорт. Щодо ФК, при порівнянні з наявними даними пацієнтів, які отримували рідку лікарську форму у фазі Ib/II, пацієнти групи G повинні досягнути > 80 % потужності для отримання 90 % довірчого інтервалу для співвідношення середніх геометричних значень (GMR), який потрапляє в діапазон 80 %–125 %, із припущенням, що справжній показник GMR дорівнює 1,05 і міжіндивідуальна варіабельність AUC асММАЕ дорівнює 20 %.</p>

Г. Кудрявець
Кудрявець Є.В.



<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Детальні демографічні дані пацієнтів груп дослідження А–F наведені в проміжному звіті про клінічне дослідження (звіт № 1078954).</p> <p>Фаза II, когорта застосування ліофілізованої лікарської форми (групи G і H)</p> <p>Порівняно з рандомізованими когортами фази II, пацієнти в групах G і H були дещо старшого віку. Медіана віку була вищою в групі застосування ліофілізованої форми G + H порівняно з рандомізованою групою застосування полатузумаб + БР (70 проти 67 років). Спостерігалася більша кількість пацієнтів віком ≥ 65 років у групі застосування ліофілізованої форми G + H порівняно з рандомізованою групою застосування полатузумаб + БР (77/106 пацієнтів [72,6 %] проти 23/40 пацієнтів [57,5 %]). Частка пацієнтів чоловічої статі в групі G + H була меншою порівняно з рандомізованою групою застосування полатузумаб + БР (52/106 пацієнтів [49,1 %] проти 28/40 пацієнтів [70 %]).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Рідка лікарська форма (рандомізована фаза II і фаза розширення II)</p> <p>Огляд даних щодо ефективності на момент дати завершення збору клінічних даних 2 січня 2020 року у пацієнтів з Р/Р ДВВКЛ, які отримували полатузумаб + БР і лише БР (фаза II, рандомізована) і полатузумаб + БГ (фаза II, розширення) наведений нижче.</p> <p>Рандомізована фаза II (полатузумаб + БР порівняно з БР) за участю пацієнтів з Р/Р ДВВКЛ</p> <p>Однорідно з результатами на момент первинного аналізу (дата завершення збору клінічних даних 30 квітня 2018 року) при довшому періоді спостереження (дата завершення збору клінічних даних 2 січня 2020 року) у пацієнтів, які отримували полатузумаб ведотин у комбінації з БР (полатузумаб + БР; група С), загалом досягнуто вищої частоти відповіді і більш тривалої ВВП, виживаності без подій і ЗВ порівняно з пацієнтами, які отримували БР (група D) в рандомізованій частині II фази. Результати ефективності узагальнено нижче.</p> <p>- Первинна кінцева точка ефективності, тобто частота ПВ на момент первинної оцінки відповіді на основі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою ННК, була проаналізована під час первинного аналізу (30 квітня 2018 року) і була вищою в групі полатузумаб + БР (40 % [16/40 пацієнтів]; 95 % ДІ: 24,9 %, 56,7 %) порівняно з групою БР (17,5 % [7/40 пацієнтів], 95 % ДІ: 7,3 %, 32,8%). Різниця частоти ПВ між групами</p>

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



була значною ($\Delta 22,5\%$ на користь схеми полатузумаб + БР; 95 % ДІ: 2,6 %, 40,2 %, $p = 0,0261$; критерій χ^2 -квдрату Кохрана – Мантеля – Хенсзеля).

Вторинні кінцеві точки ефективності загалом залишилися порівнянними з такими, що спостерігалися під час первинного аналізу (30 квітня 2018 року), демонструючи однорідний ефект лікування на користь групи полатузумаб + БР порівняно з групою БР щодо НОВ (за оцінкою НКК та дослідника) і ТВ та ВБП за оцінкою НКК:

- НОВ під час дослідження за результатам або ПЕТ-КТ, або КТ за оцінкою НКК (ПВ: 52,5 % проти 22,5 %; частота об'єктивної відповіді (ЧОВ): 62,5 % проти 25 %).

- НОВ під час дослідження за результатам або ПЕТ-КТ, або КТ за оцінкою дослідника (ПВ: 57,5 % проти 20 %; ЧОВ: 70 % проти 32,5 %).

- Медіана ТВ за оцінкою НКК становила 10,9 місяця (95 % ДІ: 5,7 місяця, 40,7 місяця) в групі полатузумаб + БР, і 10,2 місяця (95 % ДІ: 4 місяці, 19,6 місяця) в групі БР, стратифіковане відношення ризику [ВР] = 0,60; 95 % ДІ: 0,25, 1,43).

- Аналіз чутливості для ТВ, при якому оцінювали вплив нової терапії, що застосовувалася до прогресування, показав, що медіана ТВ у групі полатузумаб + БР становила 17,1 місяця (95 % ДІ: 8,6 місяця, 40,7 місяця) порівняно з 7,7 місяця (95 % ДІ: 10 місяців, 18,9 місяця) для БР.

- ВБП за оцінкою НКК збільшилась у пацієнтів, які отримували лікування полатузумаб + БР порівняно з пацієнтами, які отримували БР (стратифіковане ВР = 0,38; 95 % ДІ: 0,22, 0,65), із медіаною ВБП, яка була більше ніж вдвічі вищою (9,2 місяця [95 % ДІ: 6,0, 13,9] проти 3,7 місяця [95 % ДІ: 2,1, 4,5]).

Пошуковий аналіз часу до події з більш тривалим періодом спостереження продовжував демонструвати однорідний ефект лікування на користь групи полатузумаб + БР порівняно з групою БР щодо ТВ, ВБП, виживаності без подій і ЗВ:

- Медіана ТВ за оцінкою дослідника становила 12,7 місяця (95 % ДІ: 5,8, 27,9) для групи полатузумаб + БР і 4,1 місяця (95 % ДІ: 2,6, 12,7) для групи БР (стратифіковане ВР = 0,42; 95 % ДІ: 0,19, 0,91).

- Медіана ВБП за оцінкою дослідника була більше ніж втричі тривалішою у пацієнтів, які отримували лікування полатузумаб + БР (7,5 місяця [95 % ДІ: 4,9, 17]) порівняно з БР (2 місяці [95 % ДІ: 1,5, 3,7]) (стратифіковане ВР = 0,33; 95 % ДІ: 0,20, 0,56).

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



- Медіана виживаності без подій становила 6,2 місяця (95 % ДІ: 4, 11,1) у групі полатузумаб + БР і 2 місяці (95 % ДІ: 1,5, 3,1) в групі БР і була однорідною з результатом щодо ВБП.

- Ризик смерті пацієнтів, які отримували лікування полатузумаб + БР, зменшився на 58 % порівняно з тими, хто отримував БР (стратифіковане ВР = 0,42; 95 % ДІ: 0,24, 0,75). Медіана загальної виживаності збільшилась до 12,4 місяця (95 % ДІ: 9, 32) в групі лікування полатузумаб+ БР із 4,7 місяця (95 % ДІ: 3,7, 8,3) в групі БР. Ефект лікування щодо виживаності постійно спостерігався в усіх підгрупах пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ.

Фаза II розширення (полатузумаб + БГ) за участю пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ

Результати щодо ефективності у групі пацієнтів з Р/Р ДВВКЛ, які отримували полатузумаб + БГ (група F) у фазі II розширення узагальнено нижче.

- Комбіноване лікування полатузумаб + БГ продовжувало демонструвати протипухлинну активність; вторинні та пошукові кінцеві точки ефективності загалом залишились однорідними з такими, що спостерігались під час первинного аналізу (30 квітня 2018 року):

- НОВ (найкраща відповідь ПВ або ЧВ) за оцінкою НКК була досягнута у 9 з 21 пацієнтів (42,9 %), при цьому у 8 з 21 пацієнтів (38,1 %) досягнуто ПВ; НОВ за оцінкою дослідника була досягнута у 11 з 20 пацієнтів (52,4 %), при цьому у 7 з 20 пацієнтів (33,3 %) була досягнута ПВ.

- Медіана ТВ за оцінкою НКК становила 25,8 місяця (95 % ДІ: 9,7 місяця, не розраховано), а медіана ТВ за оцінкою дослідника становила 16,1 місяця (95 % ДІ: 2,8 місяця, 27,9 місяця).

- Медіана ВБП за оцінкою НКК становила 5,9 місяця (95 % ДІ: 3,2 місяця, 11,9 місяця), та 1-річна ВБП становила 25 % (95 % ДІ: 6 %, 44 %); медіана за оцінкою дослідника становила 5,1 місяця (95 % ДІ: 2,1 місяця, 18,2 місяця), та 1-річна ВБП становила 30 % (95 % ДІ: 9,9 %, 50,1 %).

- Медіана ЗВ становила 9,3 місяця (95 % ДІ: 4,4 місяця, 30,2 місяця), та 1-річна ЗВ становила 40 % (95 % ДІ: 18,5, 61,5).

Когорта застосування ліофілізованої лікарської форми (групи G і H):

Огляд даних щодо ефективності на момент дати завершення збору клінічних даних 2 січня 2020 року у пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ, які отримували

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.

ліофілізований полатузумаб + БР (об'єднана група G + H) наведено нижче.

У пацієнтів, які отримували лікування в групі G + H, загалом досягнуто частоти відповіді і тривалості відповіді, що були порівнянними з такими, що спостерігались у пацієнтів в рандомізованій когорті, яка отримувала полатузумаб ведотин у комбінації з БР (полатузумаб + БР; група C). Результати щодо ефективності у пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ в групі G + H узагальнено нижче.

- Кінцева точка ефективності, тобто частота ПВ під час первинної оцінки відповіді на основі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою НКК, становила 39,6 % (95 % ДІ: 30,3 %, 49,6 %) і значною мірою співпадала з такою, що спостерігалася в групі полатузумаб + БР (група C) рандомізованої частини фази II дослідження під час первинної оцінки відповіді (40 %).

- Кінцеві точки ефективності щодо частоти відповіді (ПВ і об'єктивна відповідь [ОВ; ПВ і ЧВ]) для когорти застосування ліофілізованого полатузумабу + БР (об'єднана група G + H) за оцінкою дослідника або НКК загалом залишались однорідними з такими, що спостерігались у групі полатузумаб + БР (група C) рандомізованої частини фази II дослідження:

- ПВ під час первинної оцінки відповіді на основі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою дослідника: 36,8 %.

- ОВ під час первинної оцінки відповіді на основі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою НКК: 42,5 %.

- ОВ під час первинної оцінки відповіді на основі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою дослідника: 42,5%.

- НОВ під час дослідження на основі результатів або ПЕТ-КТ, або КТ за оцінкою НКК (ПВ: 52,8 %; ЧОВ: 56,6).

- НОВ під час дослідження на основі результатів або ПЕТ-КТ, або КТ за оцінкою дослідника: (ПВ: 49,1 %; ЧОВ: 62,3).

- Медіана ТВ за оцінкою НКК в когорті застосування ліофілізованого полатузумабу + БР становила 6,2 місяця (95 % ДІ: 5,4 місяця, 11,6 місяця). ТВ на даний час ще не є остаточною.

- Медіана ТВ за оцінкою дослідника в когорті застосування ліофілізованого полатузумабу + БР становила 5,9 місяця (95 % ДІ: 4,8 місяця, 11,6 місяця). ТВ на даний час ще не є остаточною.

- Медіана ВВП за оцінкою НКК становила 6,1 місяця (95 % ДІ: 5,1 місяця, 8 місяців) у когорті застосування ліофілізованого полатузумабу + БР фази II (об'єднана група G + H) і 9,3 місяця (95 % ДІ: 6 місяців, 13,9 місяця) в групі застосування

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.

полатузумаб + БР (група С) рандомізованої частини фази II дослідження.

- Медіана ВВП за оцінкою дослідника становила 5,5 місяця (95 % ДІ: 4,8 місяця, 6,9 місяця).
- Медіана виживаності без подій становила 4,9 місяця (95 % ДІ: 4,4 місяця, 6,6 місяця).
- Медіана загальної виживаності становила 11 місяців (95 % ДІ: 8,3 місяця, 14,2 місяця).

Огляд ефективності у пацієнтів з Р/Р ФЛ

Огляд ефективності на момент дати завершення збору клінічних даних 2 січня 2020 року щодо кінцевих точок НОВ під час дослідження та аналізу часу до виникнення подій (ТВ, ВВП, виживаність без подій, ЗВ) у пацієнтів із Р/Р ФЛ, які отримували полатузумаб + БР і лише БР (рандомізована частина II фази дослідження) та полатузумаб + БГ (частина розширення II фази), наведено нижче.

Первинні та вторинні кінцеві точки, ПВ та ОВ, на момент первинного аналізу ефективності аналізувалися під час первинного аналізу.

Результати щодо ефективності у пацієнтів із Р/Р ФЛ в рандомізованій частині дослідження II фази (полатузумаб + БР [група А] порівняно з БР [група В]) дослідження GO29365 можуть бути узагальнені таким чином:

- первинна кінцева точка ефективності, тобто частота ПВ на момент первинної оцінки ефективності на основі результатів ПЕТ-КТ за оцінкою НКК, була проаналізована під час первинного аналізу (30 квітня 2018 року). Лікування як полатузумаб + БР, так і лише БР призвело до досягнення високої частоти відповіді на момент первинного аналізу відповіді за результатами ПЕТ (за оцінкою НКК: 69,2 % проти 63,4 %, відповідно), які статистично суттєво не відрізнялися між різними групами.

- вторинні кінцеві точки ефективності ОВ і ПВ під час первинної оцінки відповіді на основі результатів ПЕТ-КТ або лише КТ за оцінкою НКК або дослідника проаналізовані під час первинного аналізу (30 квітня 2018 року) і послідовно демонстрували порівнянну частоту відповіді в групах лікування полатузумаб + БР і лише БР; лише частота ПВ на основі результатів КТ за оцінкою дослідника була суттєво вищою в групі полатузумаб + БР порівняно з групою БР (46,2 % проти 19,5 %; $\Delta 26,6$). Вторинна кінцева точка ефективності НОВ (ПВ/ЧВ) за оцінкою дослідника при більш тривалому періоді спостереження залишалась однорідною з такою, що спостерігалася під час

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



первинного аналізу (30 квітня 2018 року), що демонструє порівнянну частоту відповіді в групах полатузумаб + БР і лише БР; лише частота ПВ за оцінкою дослідника була вищою в групі полатузумаб + БР порівняно з групою БР (76,9 % проти 63,4 %).

- Пошуковий аналіз часу до виникнення події із більш тривалим періодом спостереження продемонстрував порівнянний ефект лікування у групах полатузумаб + БР та лише БР щодо ТВ, ВБП, виживаності без подій та ЗВ:

- Медіана ТВ за оцінкою дослідника становила 1,5 місяця (95 % ДІ: 14 місяців, 29,1 місяця) для полатузумабу + БР і 15,3 місяця (95 % ДІ: 10,2 місяця, 33,3 місяця) для лише БР (стратифіковане ВР = 1,06; 95 % ДІ: 0,6, 1,9).

- Медіана ВБП за оцінкою дослідника становила (19,1 місяця [95 % ДІ: 15,9 місяця, 30,4 місяця]) для полатузумаб + БР і 17,5 місяця [95 % ДІ: 12,4 місяця, 35 місяців]) для БР (стратифіковане ВР = 1; 95 % ДІ: 0,6, 1,7).

- Медіана виживаності без подій становила 17,9 місяця (95 % ДІ: 15,2 місяця, 29,9 місяця) для полатузумаб + БР і 17,3 місяця (95 % ДІ: 11,8 місяця, 29,6 місяця) для БР (стратифіковане ВР = 0,9; 95 % ДІ: 0,6, 1,6).

- Медіану ЗВ було неможливо визначити (95 % ДІ: 40, неможливо визначити) для полатузумаб + БР та було неможливо визначити (95 % ДІ: 44,4 місяця, неможливо визначити) для БР (стратифіковане ВР = 1,5; 95 % ДІ: 0,7, 3,4).

У частині розширення фази II дослідження за участю пацієнтів з Р/Р ФЛ (полатузумаб + БГ [група Е]):

- Вторинний та пошуковий аналіз ефективності із більш тривалим періодом подальшого спостереження загалом залишився однорідним з таким, що спостерігався під час первинного аналізу (дата завершення збору клінічних даних 30 квітня 2018 року) і комбіноване лікування полатузумаб + БГ продовжувало демонструвати протипухлинну активність:

- найкраща відповідь, ПВ або ЧВ, була досягнута у 90 % пацієнтів, при цьому у 80 % була досягнута ПВ;

- медіану ТВ було неможливо визначити (95 % ДІ: 37,8 місяця, неможливо визначити) і 75,3 % пацієнтів із об'єктивною відповіддю не мали подій через 36 місяців;

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.

• медіану ВВП було неможливо визначити (95 % ДІ: 25,7 місяця, неможливо визначити) і 36-місячна ВВП становила 67,6 % (95 % ДІ: 46,1, 89);

• медіана виживаності без подій становила 40,5 місяця (95 % ДІ: 16,9 місяця, неможливо визначити) і 36-місячна виживаність без подій становила 58,2 % (95 % ДІ: 36,1, 80,4).

Медіану ЗВ було неможливо визначити (95 % ДІ: неможливо визначити) і 42-місячна ЗВ становила 84,7 % (95 % ДІ: 68,8, 100).

РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ

ВИВЧЕННЯ

Продемонстровано загалом подібну ФК полатузумабу ведотину в плазмі/сироватці крові у групах лікування за схемами, що включали ритуксимаб та обінутумаб, і у популяціях пацієнтів з ДВВКЛ та ФЛ. Однак, у пацієнтів з ФЛ продемонстровано нижчу концентрацію в плазмі/сироватці крові перед введенням чергової дози, що відповідає більш тривалим циклам лікування (кожні 4 тижні) порівняно з пацієнтами з ДВВКЛ (кожні 3 тижні).

На розподіл полатузумабу ведотину в основному впливає компонент антитіло.

Виходячи з діапазону середніх значень у когорті/групі, асММАЕ та сумарне антитіло характеризувались низьким об'ємом розподілу (66–86,3 мл/кг для асММАЕ і 78,7–93,5 мл/кг для сумарного антитіла), низьким кліренсом (11,3–15,8 мл/добу/кг для асММАЕ і 6,05–8,94 мл/добу/кг для сумарного антитіла), і тривалим періодом напіввиведення (5,36–7,27 доби для асММАЕ, та 7,83–11,4 доби для сумарного антитіла). Помірно високі концентрації асММАЕ і сумарного антитіла спостерігалися в наступних циклах при дозуванні кожні 3 тижні або кожні 4 тижні порівняно з циклом 1, що свідчить про незначне накопичення та/або залежний від часу кліренс полатузумабу ведотину через наявність опосередкованого мішенню розподілу лікарського засобу в циклі 1.

Максимальна концентрація некон'югованого ММАЕ в плазмі крові була суттєво меншою порівняно з асММАЕ, при цьому середні C_{max} та АUC некон'югованого ММАЕ становили менше 1 % відповідного значення асММАЕ. Максимальна концентрація некон'югованого ММАЕ була досягнута приблизно через 6 днів після введення полатузумабу ведотину, що може не точно відображати істинне

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.

	<p>значення T_{max} через вибірковий забір зразків. Повільне вивільнення ММАЕ із кон'югату антитіло – лікарський засіб обмежене швидкістю і, як виявилось, зумовлює відносно повільне зниження рівня некон'югованого ММАЕ в плазмі крові після T_{max}. Некон'югований ММАЕ не накопичується в плазмі крові при повторному дозуванні полатузумабу ведотину кожні 3 або 4 тижні.</p> <p>Розподіл ФК концентрації, що спостерігалася, в кожен номінальний час та цикл є графічно та чисельно подібним і значною мірою співпадає для усіх трьох аналітів (асММАЕ, сумарного антитіла, некон'югованого ММАЕ) між лікарським засобом у ліофілізованій формі, отриманого з матеріалу версії 1.0 (групи G та H) і лікарського засобу у рідкій формі, отриманого з матеріалу версії 0.1 (когорти 1a і група C). Подібні результати також спостерігались між об'єднаними даними щодо ФК групи G + H та когорти 1a і групи C.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Огляд безпеки у пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ (популяція для оцінки безпеки)</p> <p>Рідка лікарська форма (фаза Ib і рандомізована фаза II)</p> <p>Огляд загальної частоти НЯ за категоріями на дату завершення збору клінічних даних 2 січня 2020 року у пацієнтів з Р/Р ДВВКЛ, які отримували лікування полутузумаб + БР, БР та полатузумаб + БГ наведено нижче. Загалом профіль безпеки та переносимості режимів лікування полатузумаб + БР і полатузумаб + БГ був прийнятним для цієї популяції пацієнтів із рецидивуючою/рефрактерною ДВВКЛ, які отримували складне попереднє лікування.</p> <p>Основні результати щодо безпеки у пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ узагальнені за фазою дослідження та групою лікування.</p> <p>Фаза Ib: ввідний період оцінки безпеки</p> <p>Полатузумаб ведотин дозою 1,8 мг/кг у комбінації з БР чи БГ переносився пацієнтами з Р/Р ДВВКЛ (тобто, НЯ, що відповідають специфічним критеріям безпеки, спостерігалися у < 33% пацієнтів, включених в дану когорту). Цю величину дози полатузумабу ведотину було обрано як рекомендовану для II фази дослідження у комбінації з БР чи БГ для вивчення на етапі рандомізації (полатузумаб + БР порівняно з БР) та розширення (полатузумаб + БГ) II фази дослідження.</p> <p>Фаза Ib/II: пацієнти, які отримували лікування полатузумаб + БР</p>

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



- Характер та частота НЯ, що спостерігалися, були однорідними з відомим профілем безпеки полатузумабу ведотину і БР та узгоджувалися з тим, що може очікуватись у цій популяції пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ, які отримували складне попереднє лікування.

- Серед найчастіше зареєстрованих НЯ у пацієнтів групи лікування полатузумаб + БР були токсичні ефекти, про які повідомлялося раніше при застосуванні полатузумабу ведотину в режимі монотерапії: нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, діарея та периферична нейропатія. У пацієнтів з Р/Р ДВВКЛ у рандомізованій II фазі про усі ці НЯ повідомлялося з вищою частотою в групі полатузумаб + БР, ніж в групі БР.

Рандомізована фаза II: застосування полатузумаб + БР [n = 39] порівняно з БР [n = 39] пацієнтам з Р/Р ДВВКЛ

Профіль безпеки полатузумабу ведотину (1,8 мг/кг) при застосуванні у комбінації з БР пацієнтам з Р/Р ДВВКЛ з урахуванням клінічно значимої користі, що спостерігалась, та більшої тривалості лікування був прийнятним та загалом порівнянним з профілем безпеки, що спостерігався в групі БР:

- вища загальна частота НЯ 3–4 ступеня зареєстрована в групі пацієнтів, які отримували лікування полатузумаб + БР, порівняно з групою лікування БР (87,2 % проти 71,8 %), при цьому різниця була зумовлена головним чином вищою частотою цитопеній 3 або 4 ступеня (нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія) в групі полатузумаб + БР;

- менша кількість пацієнтів померли внаслідок прогресування захворювання в групі полатузумаб + БР порівняно з групою БР (15 пацієнтів та 19 пацієнтів відповідно). Загалом внаслідок НЯ померли 11 пацієнтів в групі полатузумаб + БР та 10 – в групі БР. Вісім випадків НЯ з летальним наслідком в групі полатузумаб + БР сталися у період спостереження після завершення або передчасної відміни досліджуваного лікування; з них 5 НЯ виникли після прогресування захворювання;

- загальна частота СНЯ була подібною в групах полатузумаб + БР та БР (66,7 % проти 61,5 % відповідно) без помітної різниці між двома групами щодо найбільш частих серйозних токсичних явищ у вигляді інфекцій (за класом системи органів [КСО]) та нейтропенії, у тому числі фебрильної нейтропенії (за стандартизованим запитом MedDRA [SMQ]).

- З огляду на довшу тривалість лікування в групі полатузумаб + БР, передчасна відміна лікування через

Переклад вірний.
Кудрявець Є.В.

НЯ була більш частою в групі полатузумаб + БР у порівнянні з групою БР (33,3 % проти 12,8 % відповідно); найбільш частими НЯ, що призвели до передчасної відміни лікування, були цитопенії (нейтропенія та тромбоцитопенія).

- Серед окремих НЯ/НЯ для моніторингу визначені як ідентифіковані та потенційні ризики застосування полатузумабу ведотину:

- нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія (усіх ступенів тяжкості та ≥ 3 ступеня), частіше зареєстровані в групі полатузумаб + БР, ніж у групі БР, однак ці явища не призвели до суттєвого зростання частоти інфекцій, до переливання еритроцитів або тромбоцитів;

- частота інфекцій (усіх ступенів тяжкості, ≥ 3 ступеня та серйозних) була подібною між групами полатузумаб + БР та БР, у тому числі 5 випадків інфекції з летальним наслідком в групі полатузумаб + БР і 4 випадки інфекції з летальним наслідком у групі БР;

- випадки периферичної нейропатії за поміркованою оцінкою з використанням ширшого стандартизованого запиту MedDRA, що включав пов'язані медичні стани, були, як і очікувалось, частіше зареєстровані в групі полатузумаб + БР порівняно з групою БР (43,6 % проти 7,7 %, усі 1 або 2 ступеня). Одному пацієнту лікування полатузумабом ведотином було відмінено передчасно через атрофію м'язів (1 ступеня) та двом пацієнтам дозу полатузумабу ведотину було знижено через периферичну нейропатію 2 ступеня;

- повідомлялося про випадки гепатотоксичності ≥ 3 ступеня (за широким стандартизованим запитом MedDRA) у 2 пацієнтів з групи полатузумаб + БР та у 1 пацієнта з групи БР. Жоден з них не відповідав критеріям ураження печінки, індукованого лікарським засобом (за законом Хая).

Фаза Ib/II: пацієнти, які отримували лікування полатузумаб + БГ

Застосування полатузумабу ведотину в комбінації з бендамустином та обінутузумабом (полатузумаб + БГ) характеризувалося профілем безпеки, подібним до такого комбінації полатузумаб + БР щодо характеру, тяжкості та частоти НЯ.

На дату завершення збору клінічних даних (2 січня 2020 року) не спостерігалось нових сигналів щодо безпеки при додаванні полатузумабу ведотину до БР або БГ порівняно з відомим профілем безпеки полатузумабу ведотину.

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.

Когорта застосування ліофілізованої лікарської форми (групи G і H):

Огляд загальної частоти НЯ в групах G і H за категорією на дату завершення збору клінічних даних 2 січня 2020 року у пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ, які отримували ліофілізований полатузумаб ведотин у комбінації з БР, наведено нижче.

Загалом профіль безпеки та переносимості в групах G та H при застосуванні режиму ліофілізований полатузумаб + БР був прийнятним для цієї популяції пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ, які отримували складне попереднє лікування. Характер та частота НЯ, що спостерігалися, при застосуванні ліофілізованого полатузумабу ведотину в комбінації з БР у групах G та H співпадали з відомим профілем безпеки полатузумабу ведотину в рідкій лікарській формі та БР та узгоджувались із тим, що може очікуватись в цій популяції пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ, які отримували складне попереднє лікування. Жодних нових сигналів щодо безпеки не спостерігалось у групах G та H при застосуванні ліофілізованої лікарської форми.

Основні результати оцінки безпеки в групах G та H підсумовані нижче.

- Найчастіше зареєстрованими НЯ (≥ 20 % пацієнтів) були токсичні реакції, про які повідомлялося раніше при застосуванні полатузумабу ведотину в монотерапії: підвищення температури, діарея, нудота, нейтропенія, анемія, блювання, зменшення числа нейтрофілів і тромбоцитопенія.

- Профіль безпеки, що спостерігався при застосуванні ліофілізованого полатузумабу ведотину у комбінації з БР, був керованим та прийнятним:

- НЯ 3–4 ступеня тяжкості (77,4 % пацієнтів) були зумовлені переважно цитопеніями 3 або 4 ступеня (нейтропенія, фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія та лімфопенія);

- зареєстровано 51 летальний випадок: 44 пацієнта померли внаслідок прогресування захворювання, 1 пацієнт помер внаслідок нейтропенічного сепсису, 2 пацієнта померли внаслідок сепсису, 1 пацієнт помер внаслідок гідроцефалії, 1 пацієнт помер внаслідок септичного шоку, 1 пацієнт помер від пневмонії і 1 пацієнт помер внаслідок неуточненого НЯ 5 ступеня, яке виникло після прогресування захворювання;

- загальна частота серйозних НЯ (СНЯ) становила 50,9 % (54/106 пацієнтів):

- за Класом системи органів (КСО) найбільш частими СНЯ були інфекції та інвазії (26 пацієнтів);

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



• за терміном переважного використання найбільш частою СНЯ була фебрильна нейтропенія (9 пацієнтів);

- через НЯ передчасно припинили лікування полатузумабом ведотином 16 пацієнтів (15,1%), головним чином через тромбоцитопенію (5 пацієнтів), периферичну нейропатію (4 пацієнта) і нейтропенію, зменшення числа тромбоцитів та сепсис (кожне у 2 пацієнтів);
- серед окремих НЯ/НЯ для моніторингу визначені як ідентифіковані та потенційні ризики застосування полатузумабу ведотину (тобто НЯ, що представляють особливий інтерес [НЯОІ]) (за стандартизованим запитом MedDRA [SMQ], якщо не зазначено інакше):
 - НЯОІ периферична нейропатія зареєстрована у 28 пацієнтів (26,4 %); з них 25 пацієнтів мали НЯ 1–2 ступеня тяжкості і 3 пацієнти мали НЯ 3 ступеня тяжкості;
 - НЯОІ нейтропенія зареєстрована у 55 пацієнтів (51,9 %); із них 3 пацієнти кожен мали НЯ 1 і 2 ступеня, 48 пацієнтів мали НЯ 3–4 ступеня тяжкості і 1 пацієнт мав НЯ 5 ступеня тяжкості;
 - інфекції (за КСО) зареєстровані у 49 пацієнтів; з них 26 пацієнтів мали НЯ 1–2 ступеня тяжкості, 20 пацієнтів мали НЯ 3–4 ступеня тяжкості і 5 пацієнтів мали НЯ 5 ступеня тяжкості;
 - явища гепатотоксичності (за широким SMQ) зареєстровані у 23 пацієнтів (21,7 %); із них 16 пацієнтів мали НЯ 1–2 ступеня тяжкості, 6 пацієнтів мали НЯ 3 ступеня тяжкості і 1 пацієнт мав НЯ 4 ступеня тяжкості;
 - анемія (за SMQ) зареєстрована у 27 пацієнтів; з них 19 пацієнтів мали НЯ 1–2 ступеня тяжкості, 7 пацієнтів мали НЯ 3 ступеня тяжкості і 1 пацієнт мав НЯ 4 ступеня тяжкості;
 - тромбоцитопенія (за SMQ) зареєстрована у 27 пацієнтів; із них у 22 пацієнтів виникли НЯ 3–4 ступеня тяжкості.

НЯ синдром лізису пухлини ≥ 3 ступеня тяжкості зареєстровано у 3 пацієнтів.

Огляд щодо безпеки у пацієнтів з Р/Р ФЛ

Основні результати щодо безпеки у пацієнтів з Р/Р ФЛ підсумовані нижче.

- Загальний профіль безпеки (характер та частота НЯ) у пацієнтів з Р/Р ФЛ, які отримували полатузумаб + БР був подібним до такого, що спостерігався у пацієнтів з Р/Р ДВВКЛ з деякими відмінностями.

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.

- Загальна частота НЯ 3–4 ступеня тяжкості (81,6 % проти 61 %), НЯ 5 ступеня тяжкості (15,8 % проти 9,8 %) та серйозних НЯ (61,4 % проти 26,8 %) була вищою у пацієнтів з Р/Р ФЛ, які отримували лікування полатазумаб + БР порівняно з лише БР. Цей дисбаланс був зумовлений в основному вищою частотою серйозної нейтропенії (включаючи фебрильну нейтропенію) та серйозних інфекцій у групі полатазумаб + БР.

- 14 пацієнтів із Р/Р ФЛ у групі полатазумаб + БР і 10 пацієнтів у групі БР померли. Небажані явища були причиною смерті у шести пацієнтів у групі полатазумаб + БР і у чотирьох пацієнтів у групі БР.

- Про інфекції, включаючи такі 3–4 ступеня тяжкості і серйозні інфекції, повідомляли частіше пацієнти із Р/Р ФЛ з групи полатазумаб + БР порівняно з пацієнтами з Р/Р ФЛ з групи БР.

- Частота периферичної нейропатії у пацієнтів з Р/Р ФЛ була вищою в групі пацієнтів, які отримували лікування полатазумаб + БР порівняно з пацієнтами, які отримували лікування БР (42,1 % проти 26,8 %), і загалом була порівнянною з частотою, визначеною у групі пацієнтів з Р/Р ДВВКЛ.

- Характер і тяжкість НЯ, зареєстрованих у пацієнтів, які отримували лікування полатазумаб + БГ, були однорідними з такими, що реєструвались у пацієнтів, які отримували лікування полатазумаб + БР.

- У пацієнтів із Р/Р ФЛ, як і в пацієнтів з Р/Р ДВВКЛ, нових сигналів щодо безпеки не спостерігалось при застосуванні полатазумабу ведотину в комбінації з бендамустином та або ритуксимабом, або обінутузумабом.

Результати за оцінкою пацієнтів

Найвний розмір вибірки в групах полатазумаб + БР/БГ і лише БР загалом був обмеженим і, будучи мінливим під час оцінок, продемонстрував стійке зменшення протягом курсу лікування. Середня кількість балів для окремих показників TINAS була низькою на початку лікування в групах лікування полатазумаб + БР/БГ і лише БР ($\leq 1,5$ у пацієнтів з ДВВКЛ; $\leq 1,3$ у пацієнтів із ФЛ), що свідчить про те, що у пацієнтів спостерігалася відносно низька тяжкість периферичної нейропатії (діапазон: 0–10 для кожного показника). Середня кількість балів загалом залишалася низькою під час лікування і рідко перевищувала 3,0, що свідчить про те, що пацієнти загалом сприймали симптоми периферичної нейропатії як легкі. Наприкінці лікування ступінь тяжкості симптомів периферичної

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



нейропатії була оцінена як низька, при цьому найвищі середні показники спостерігалися щодо оніміння/поколювання в руках/стопах (≤ 2 у пацієнтів з ДВВКЛ; $\leq 1,1$ у пацієнтів з ФЛ). Не було подальших оновлень аналізу щодо результатів за оцінками пацієнтів у групах А – F на час поточної дати завершення збору клінічних даних 2 січня 2020 року.

Не проводився аналіз щодо результатів за оцінками пацієнтів у когорті застосування ліофілізованого лікарського засобу, групах G та H.

Результати оцінки імуногенності

Антитіла до лікарського засобу (ADA) визначалися з метою оцінки імуногенності полатузумабу ведотину та обінутузумабу. Моніторинг ADA до ритуксимабу не проводився у даному дослідженні, оскільки імуногенність ритуксимабу у пацієнтів із неходжкінськими лімфомами (НХЛ) історично була низькою.

Загальна частота ADA, які утворювалися під час лікування, в усіх групах лікування полатузумабом ведотином становила 5,2 % (12 із 233 пацієнтів, які обстежувалися на предмет ADA). Поширеність на вихідному рівні становила 2,5 % (6 із 237 пацієнтів, які обстежувалися на предмет ADA). Низька частота ADA у пацієнтів, які отримували полатузумаб ведотин, свідчить, що імуногенний потенціал є низьким і це не є несподіваним з огляду на механізм дії полатузумабу ведотину, спрямований на В-клітини та їх знищення. Не спостерігалось чіткої різниці в частоті ADA між пацієнтами, які отримували полатузумаб ведотин у рідкій формі та полатузумаб ведотин у ліофілізованій формі. Як виявилось, ADA не впливають на ФК полатузумабу ведотину. Стосовно безпеки, на підставі поточних даних не було виявлено зв'язку між позитивними результатами на виявлення ADA та зареєстрованими НЯ. Окрім того, утворення ADA до полатузумабу ведотину не впливало на ефективність поточної довгострокової відповіді, незважаючи на утворення ADA. Пацієнти продовжуватимуть ретельно спостерігатися на предмет будь-якої потенційної імунної відповіді на полатузумаб ведотин в усіх поточних та подальших дослідженнях.

У пацієнтів, які отримували лікування обінутузумабом, не спостерігалось утворення ADA у зразках на вихідному рівні та зразках після вихідного рівня.

У дослідженні Ib/II фази GO29365 вивчалися безпека, переносимість та протипухлинна активність полатузумабу ведотину в комбінації з ритуксимабом

22. Висновок (заключення)

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



або обінутузумабом плюс бендамустин при лікуванні пацієнтів з Р/Р ДВВКЛ або Р/Р ФЛ. У групах G і H дослідження GO29365 оцінювали фармакокінетику, ефективність та безпеку ліофілізованого полатузумабу ведотину в комбінації з бендамустином і ритуксимабом у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ДВВКЛ. У групах G і H були досягнуті первинні цілі, визначені протоколом.

Ефективність

Пацієнти з Р/Р ДВВКЛ продовжують отримувати клінічну користь при лікуванні полатузумаб + БР. ВВП і ЗВ залишаються довшими в групі полатузумаб + БР порівняно з групою БР при більш тривалому періоді спостереження.

- Однорідні результати щодо ефективності спостерігались у пацієнтів із Р/Р ДВВКЛ, які отримували ліофілізований полатузумаб + БР (групи G + H) при порівнянні з пацієнтами, які отримували лікування в рандомізованій групі полатузумаб + БР (група С).

- Серед пацієнтів із Р/Р ФЛ при більш тривалому періоді спостереження кінцеві точки, пов'язані з часом до виникнення події, залишилися подібними у групі пацієнтів, які отримували лікування полатузумаб + БР у порівнянні з пацієнтами, які отримували лікування БР.

Фармакокінетика

ФК полатузумабу ведотину була добре охарактеризована в даному дослідженні і виявилася незалежною від гістологічного типу НХЛ (ФЛ або ДВВКЛ). Між досліджуваними препаратами не було виявлено ФК взаємодій, які б мали клінічне значення, і результати щодо ФК узгоджувались із очікуваннями з попередніх досліджень застосування полатузумабу ведотину, бендамустину та/або ритуксимабу/обінутузумабу. ФК аналіз підтвердив застосування комбінованого лікування полатузумаб + БР при НХЛ.

Зведений аналіз концентрацій, що спостерігались у номінальний час у групах G і H, свідчить, що ФК експозиції асММАЕ, сумарного антитіла та некон'югованого ММАЕ є подібними між ліофілізованим полатузумабом ведотином та полатузумабом ведотином у рідкій лікарській формі.

Імуногенність

Серед усіх пацієнтів, які отримували лікування полатузумабом ведотином, поширеність ADA на вихідному рівні становила 2,5 % (6 із 237 пацієнтів, які обстежувалися на предмет ADA). Після вихідного

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.

рівня ADA були виявлені у 12 із 233 (5,2 %) пацієнтів, які отримували лікування полатузумабом ведотином та обстежувалися на предмет ADA. Не спостерігалось чіткої різниці у частоті утворення ADA у пацієнтів, які отримували лікування полатузумабом ведотином у рідкій формі та полатузумабом ведотином у ліофілізованій формі. Наявність ADA не впливала на експозицію, безпеку та ефективність препарату.

Безпека та переносимість

Полатузумаб ведотин дозою 1,8 мг/кг у комбінації з БР або БГ залишався безпечним та переносився пацієнтами з Р/Р ДВВКЛ або Р/Р ФЛ. Не було виявлено нових сигналів щодо безпеки порівняно з відомим профілем безпеки полатузумабу ведотину, бендамустину, обінутузумабу або ритуксимабу.

У рандомізованих групах при порівнянні з групами БР, лікування полатузумаб + БР асоціювалося з більшою кількістю НЯ 3–4 ступеня, головним чином нейтропенії, тромбоцитопенії та анемії. Застосування полатузумаб + БР також асоціювалося з більшим числом випадків периферичної нейропатії 1–2 ступеня та діареї. Загалом профіль безпеки застосування комбінації полатузумаб + БР залишається переносимим та контрольованим.

На підставі даних рандомізованої II фази дослідження GO29365 загальне співвідношення користь-ризик застосування схеми полатузумаб + БР пацієнтам з Р/Р ДВВКЛ вважається позитивним. Переваги більш високої частоти ПВ після завершення лікування та більша тривалість ВВП та ЗВ при застосуванні схеми полатузумаб + БР порівняно з БР є суттєвими та клінічно значущими. Профіль безпеки схеми полатузумаб + БР вважається прийнятним. Додаткові токсичні ефекти, що спостерігалися при додаванні полатузумабу ведотину до БР, були керованими, легко контрольованими і суттєво не погіршували співвідношення користь-ризик застосування схеми полатузумаб + БР при Р/Р ДВВКЛ.

Небажані явища, асоційовані із застосуванням полатузумабу ведотину в ліофілізованій формі у комбінації з БР пацієнтам із Р/Р ДВВКЛ, були керованими. Не було виявлено нових сигналів щодо безпеки порівняно з відомим профілем безпеки полатузумабу ведотину у рідкій формі, що застосовувалася в інших групах дослідження GO29365.

Ліофілізований полатузумаб ведотин у комбінації з БР асоціювався з подібною частотою НЯ 3–4 ступеня, головним чином нейтропенії, анемії, фебрильної

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.

	нейтропенії та лейкопенії, при порівнянні з полатузумабом ведотином у рідкій формі. Загалом профіль безпеки ліофілізованого полатузумабу ведотину в комбнації з БР був переносимим та керованим.
--	--

Власник реєстраційного посвідчення (заявник)

Базель, 5 жовтня 2021 року

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Лейла Лістер

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Каталіна Рохас



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	POLIVY®
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) Other medicinal product New active substance (AS)
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Study BO29561. A Phase Ib/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination with Atezolizumab plus Polatuzumab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Rituximab in Combination with Atezolizumab plus Polatuzumab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. Final Clinical Study Report No. 1099800. March, 2020
6. Clinical trial phase	Ib/II
7. Period of the clinical trial	First patient enrolled: 9 November 2016 Last patient, last visit: 7 October 2019
8. Countries where the clinical trial was conducted	Germany (3 centers), Poland (5), USA (3)
9. Number of study participants	Planned: 83-92 patients Enrolled: 36 Patients FL cohort: A total of 13 patients were enrolled in the FL cohort (G-Atezo-Pola 1.4 mg/kg cohort [n=3], G-Atezo-Pola 1.8 mg/kg cohort [n=10]). DLBCL cohort: A total of 23 patients were enrolled in the DLBCL cohort
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Safety Objectives: <ul style="list-style-type: none"> To determine the recommended Phase II dose (RP2D) for polatuzumab vedotin (Pola) when given in combination with fixed doses of obinutuzumab (G) and atezolizumab (Atezo), on the basis of incidence of dose-limiting toxicities (DLTs) during Cycles 1 and 2 of study treatment

- To evaluate the safety and tolerability of the G-Atezo-Pola treatment group and the rituximab (R)-Atezo-Pola treatment group on the basis of nature, frequency, severity, and timing of adverse events (AEs), and changes in clinical laboratory results during and following study treatment administration

Primary Efficacy Objective: To evaluate the efficacy of induction treatment with G-Atezo-Pola in relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) and R-Atezo-Pola in R/R diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) on the basis of complete response (CR) at end of induction (EOI), as determined by the investigator on the basis of positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) scans using Revised Lugano Response Criteria for Malignant Lymphoma (Modified Lugano 2014 criteria).

Secondary Efficacy Objective: To evaluate the efficacy of induction treatment with G-Atezo-Pola and maintenance treatment with G-Atezo in R/R FL and of induction treatment with R-Atezo-Pola and consolidation treatment with R-Atezo in R/R DLBCL based on CR (CT alone), Objective response (OR; CR or Partial response [PR]), (PET-CT), and OR (CT alone) at EOI by investigator as well as best response of CR or PR during the study (CT alone).

Exploratory Efficacy Objective: To evaluate the long-term efficacy of G-Atezo-Pola based on PET-CT CR at 12 months by investigator, in FL patients, and overall survival.

Pharmacokinetic (PK) Objectives: To characterize the PK of obinutuzumab, rituximab, atezolizumab, and polatuzumab vedotin when given in combination, based on observed serum concentrations of each drug and relevant analytes at specified time points

Immunogenicity Objectives (exploratory): To evaluate the immune response to obinutuzumab, rituximab, atezolizumab, and polatuzumab vedotin based on the incidence relative to baseline prevalence of human anti-human antibodies (HAHAs) to obinutuzumab, human anti-chimeric antibodies (HACAs) to rituximab, anti-therapeutic antibodies (ATAs) to atezolizumab, and ATAs to polatuzumab vedotin, as well as to evaluate the correlation between HAHA, HACA or ATA status and efficacy, safety, or PK endpoints

	<p>Biomarker Objective (exploratory): To assess the prognostic and/or predictive value of biomarkers by assessing the association of candidate biomarkers with respect to safety and efficacy outcomes.</p> <p>Biomarker objectives were not evaluated and data are not reported in this CSR.</p>
11. Design of the clinical trial	Open-label, multicenter, non-randomized, dose-escalation study
12. Main inclusion criteria	Patients with R/R FL (G-Atezo-Pola cohort), or R/R DLBCL(R-Atezo-Pola Cohort)
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Obinutuzumab: IV infusion at a flat dose of 1000 mg on Days 1, 8, and 15 of the first cycle and on Day 1 of each subsequent cycle during induction, and on Day 1 of every other month during maintenance.</p> <p>Atezolizumab: IV infusion at a flat dose consisting of either 1200 mg every 3 weeks (on Day 1 of Cycles 2-6, in 21-day cycles (induction) or 1680 mg every 4 weeks (840 mg on Days 1 and 2 of each month (maintenance/consolidation)</p> <p>Polatuzumab vedotin: IV infusion on Day 1 of Cycles 1-6 during induction. For R/R FL, during the dose-escalation phase, the dose of Pola was based on dose assignment (1.4 mg/kg or 1.8 mg/kg). During the expansion phase, the dose of Pola was based on the RP2D established during the dose-escalation phase (1.8 mg/kg). For R/R DLBCL, the dose of Pola was 1.8 mg/kg during both safety run-in and expansion phases.</p> <p>Rituximab 100 mg, 500 mg: IV infusion at the dose of 375 mg/m² on Day 1 of Cycles 1-6 during induction treatment and on Day 1 of every other month during consolidation.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	<p>Concomitant therapy includes any medication (e.g., prescription drugs, over-the-counter drugs, herbal or homeopathic remedies, nutritional supplements) used by a patient from 7 days prior to the screening period to the visit at EOI or at the end of post-induction treatment, whichever occurs later. All such medications should be reported to the investigator and recorded on the Concomitant Medications eCRF.</p> <p>Permitted Therapy</p> <p>Patients who use oral contraceptives, hormone replacement therapy, or other maintenance therapy should continue their use.</p>

Patients using concomitant medication that could possibly worsen thrombocytopenia-related events (e.g., platelet inhibitors and anticoagulants) may be at a greater risk of bleeding. When possible, replace prior vitamin K antagonist therapy with low-molecular-weight heparin (LMWH) prior to Day 1 of Cycle 1.

Hematopoietic growth factors are allowed if clinically indicated and used in accordance with the prescribing information. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) may be administered in each cycle of therapy as primary prophylaxis for neutropenia, per American Society of Clinical Oncology, EORTC, and European Society for Medical Oncology guidelines or per each site's institutional standards.

Prophylactic treatment with antibiotics should be administered as per standard practice.

The patients who receive strong CYP3A4 inhibitors or P-glycoprotein (P-gp) inhibitors in combination with polatuzumab vedotin will be closely monitored for any adverse reactions.

Necessary supportive measures for optimal medical care will be given throughout the study according to institutional standards.

Prohibited Therapy

Use of the following therapies (excluding protocol-specified treatments) is prohibited during the study:

- Any anti-cancer therapy, approved or investigational, other than intrathecal CNS prophylaxis
- Hormonal therapy other than contraceptives, stable hormone replacement therapy, or megestrol acetate
- Biologic agents other than hematopoietic growth factors (as described in Section 4.3.2.7)
- Immunostimulatory agents, including, but not limited to, IFN- α , IFN- γ , or IL-2
- Vaccines, as outlined below:

Any live, attenuated vaccine (e.g., FluMist[®]) is prohibited while the patient is receiving atezolizumab and for a period of five months after discontinuation of atezolizumab. Inactivated influenza vaccines are allowed only during flu season.

Vaccination with live vaccines is not recommended during treatment with obinutuzumab and until B-cell recovery.

16. Efficacy evaluation criteria	<p>Efficacy: The <u>primary efficacy endpoint</u> was the proportion of patients achieving a PET-CT-defined CR at EOI, as determined by investigator using Modified Lugano 2014 criteria. The <u>secondary efficacy endpoints</u> were the proportion of patients achieving CR at EOI by investigator (CT alone), OR (CR or PR) at EOI, by investigator (PET-CT), and OR at EOI, by investigator (CT alone).</p> <p>Biomarkers: The association between candidate biomarkers and efficacy or safety measures are not reported in this CSR.</p> <p>Pharmacokinetics: Serum concentrations of obinutuzumab, rituximab, atezolizumab, and polatuzumab vedotin were summarized, after appropriate grouping.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety: Safety was assessed through summaries of AEs, changes from baseline in laboratory test results, and laboratory data with values outside of the normal ranges.</p> <p>Immunogenicity: The numbers and proportions of HAHA-, HACA- or ATA-positive patients and HAHA-, HACA- or ATA-negative patients at baseline and during both the treatment and follow-up periods were summarized. The relationship between HAHA, HACA or ATA status and safety, efficacy, and PK endpoints could not be explored do to the small number of patients with positive antibody results.</p>
18. Statistical methods	<p>The primary and secondary efficacy analyses include all patients who received at least 1 dose of each component of the combination (Efficacy Evaluable population). Patients with FL who received Pola at the RP2D during the dose-escalation phase were pooled for analysis with patients with FL treated in the expansion phase. Patients with DLBCL from the safety run-in phase were pooled for analysis with patients with DLBCL treated in the expansion phase. Due to early discontinuation of Atezo for all on patients on 1 March 2018, the overall population includes patients who were not exposed or partially exposed to Atezo. In order to evaluate efficacy of induction treatment with triplet combination regimens (primary objective), censoring was applied as of 1 March 2018 to the efficacy analyses. Point estimates are presented, along with the corresponding two-sided 90% Clopper-Pearson exact CIs.</p> <p>Safety analyses include all patients who received at least one dose of any study treatment (Safety Evaluable population) and were performed by treatment group. The main analysis for safety includes data until the CCOD.</p>

	<p>The sensitivity analysis is based on the censored safety dataset and includes data from patients as of 1 March 2018 plus the 90-day safety reporting window. All AEs occurring on or after the first dose of study treatment were summarized by mapped term, appropriate thesaurus levels, and NCI CTCAE v4.0 grade. All serious AEs (SAEs), AEs of special interest (AESIs), and selected AEs were summarized and listed. Deaths reported during the treatment period and during post-treatment follow-up were listed. Relevant laboratory results were displayed by time, with Grade 3 and 4 values identified as appropriate. PK and immunogenicity results were summarized using descriptive statistics.</p>		
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>In the Pola 1.4 mg/kg cohort, the median patient age was 54 years (range: 38-65 years). All patients in this cohort were White males. The median body mass index (BMI) was 24.56 kg/m² (range: 21.5-33.3 kg/m²).</p> <p>In the Pola 1.8 mg/kg cohort, the median patient age was 58.5 years (range: 31-71 years). Six patients (6/10) were male, and the majority (9/10 patients) were White. One patient in this cohort was of Unknown race. The median BMI was 30.69 kg/m² (range: 24.5-39.3 kg/m²).</p>		
<p>20. Efficacy results</p>	<p>Analysis populations</p> <p>For both the safety and efficacy analyses, the following populations were defined:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The primary population included patients who received at least 1 dose of each component of the combination. • The intent-to-treat population included all patients enrolled in the study. <p>Patients with FL who received polatuzumab vedotin at the RP2D during the dose escalation phase were pooled with patients who received polatuzumab vedotin at the RP2D during the expansion phase.</p> <p>Efficacy results</p> <p>The primary efficacy endpoint of CR at EOI, as determined by the investigator based on PETCT using Modified Lugano 2014, was achieved in 1/3 patients and 1/7 patients in the FL cohorts (at Pola 1.4 mg/kg and 1.8 mg/kg, respectively) and in 2/16 patients in the DLBCL cohort. Efficacy results are summarized in Table 1 and Table 2 below:</p> <p>Table 1. Overview of Key Efficacy Results (FL Cohort)</p> <table border="1" data-bbox="767 1809 1474 1874"> <thead> <tr> <th data-bbox="767 1809 1002 1874">Response n</th> <th data-bbox="1002 1809 1474 1874">Modified Lugano 2014 (PET-CT) by investigator</th> </tr> </thead> </table>	Response n	Modified Lugano 2014 (PET-CT) by investigator
Response n	Modified Lugano 2014 (PET-CT) by investigator		

	G-Atezo-Pola 1.4 mg/Kg N=3	G-Atezo-Pola 1.8 mg/Kg N=7
Objective response (CR, PR)	1	4
CR	1	1
PR	0	3
SD	1	1
PD	1	1
NE	0	1

CR=complete response; CT=computed tomography; NE=not evaluable/not done; PD=progressive disease; PET=positron emission tomography; PR=partial response; SD=stable disease.

Table 2. Overview of Key Efficacy Results (DLBCL Cohort)

Response n	Modified Lugano 2014 (PET-CT) by investigator R-Atezo-Pola 1.8 mg/Kg N=16
Objective response (CR, PR)	4
CR	2
PR	2
SD	1
PD	5
NE	6

CR=complete response; CT=computed tomography; NE=not evaluable/not done; PD=progressive disease; PET=positron emission tomography; PR=partial response; SD=stable disease.

Pharmacokinetic results

All patients in the FL cohort (n=13) and 21/23 patients in the DLBCL cohort had at least one serum sample taken for the determination of obinutuzumab, atezolizumab and polatuzumab vedotin concentrations and were included in the PK analyses.

Due to the small number of serum PK samples taken in each treatment group, serum concentration data were listed and summarized by treatment group only. Plots of serum concentration time data by treatment group were not prepared and PK parameters were not calculated.

21. Safety results

A safety signal was observed during the study, including concomitant occurrence of severe and difficult-to-treat dermatitis, oral mucositis, and ocular events refractory to standard treatment with corticosteroids in two patients in the R/R FL cohort (G-Atezo-Pola). As a result, on 1 March 2018 enrollment was permanently discontinued and atezolizumab was discontinued for all patients still receiving study treatment. Due to premature discontinuation of study, this final CSR is provided in an abbreviated format. This final CSR provides cumulative

results for both FL and DLBCL cohorts based on the clinical cutoff date of 7 October 2019.

Safety results

FL Cohort: All FL patients experienced at least one AE during the study. In the Pola 1.4 mg/kg cohort, no SAEs were reported. Two patients (2/3) experienced Grade 3 AEs. No fatalities were reported and no AEs led to study treatment discontinuation. In the Pola 1.8 mg/kg cohort, 4/10 patients had at least one SAE and 4/10 patients experienced at least one Grade 3=4 AE. Two patients (2/10) in this cohort experienced fatal AEs (Grade 5). These two patients had AEs leading to study treatment discontinuation including severe and difficult-to-treat dermatitis, oral mucositis, and ocular events, refractory to standard treatment with immunosuppressive agents. As a result of these safety signals, enrollment was stopped and atezolizumab was discontinued for all patients receiving study treatment.

DLBCL Cohort: Overall, 17/21 patients experienced at least one AE during the study. Two patients (2/21) experienced SAEs including abdominal pain, sepsis, lethargy and pleural effusion. The SAE of plural effusion had a fatal outcome (Grade 5) in one patient. Overall, 4/21 patients experienced at least one Grade 3 AE. Grade 3-5 AEs related to study drugs were reported for atezolizumab (1/21 patients), polatuzumab vedotin (3/21 patients), and rituximab (2/21 patients). No AEs led to study treatment withdrawal in this cohort. Safety findings based on sensitivity analysis of the censored dataset were generally similar to the main analyses for the FL cohort with slight differences in the total number of AEs reported, the incidence of AEs related to obinutuzumab, and AEs related to polatuzumab vedotin. For the DLBCL cohort, safety findings based on sensitivity analyses of the censored dataset were similar to the main analysis.

Immunogenicity results

FL Cohort: All baseline and post-baseline samples from patients in the FL cohort were negative for HAHAs to obinutuzumab, ATAs to atezolizumab and ATAs to polatuzumab vedotin.

DLBCL Cohort: Positive antibodies to study drugs were observed in 2 patients in the DLBCL cohort: one patient had a positive HACA to rituximab at baseline and during induction phase Cycle 2 Day 1 and one patient had a positive ATA to atezolizumab during induction Cycle 2 Day 1 and Cycle 3 Day 1.

22. Conclusion

Study BO29561 was a Phase Ib/II, open-label, multicenter, non-randomized, dose escalation study to evaluate the safety, efficacy, PK, and immunogenicity of G Atezo Pola in patients with R/R FL and R-Atezo-Pola in patients with R/R DLBCL. This report presents results of the primary final analysis for this study with a final CCOD of 7 October 2019.

The primary efficacy endpoint of CR at EOI, as determined by the investigator based on PET-CT was achieved in 1/3 patients and 1/7 patients in the FL cohorts (at Pola 1.4 mg/kg and 1.8 mg/kg RP2D), respectively, and in 2/16 patients in the DLBCL cohort. Overall, 3/7 patients in the FL cohort and 2/16 patients in the DLBCL cohort had PR based on both PET-CT and CT.

The emerging safety profile of the G-Atezo-Pola combination (FL cohort) was associated with the occurrence of severe dermatitis, mucositis and ocular symptoms suggestive of a Stevens-Johnson syndrome (SJS) like syndrome which was refractory to treatment with corticosteroids and other immunosuppressants. These events ultimately led to infection complications in two patients in this cohort, with fatal outcome. Due to this safety signal, the Sponsor stopped enrollment and discontinued atezolizumab treatment in all patients still receiving study treatment.

Similar events as those observed in the FL population have not occurred in the DLBCL cohort.

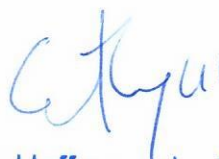
The safety findings and limited and unconvincing efficacy data result in an unfavorable benefit-risk profile of G-Atezo-Pola in patients with R/R FL and of R-Atezo-Pola in patients with R/R DLBCL. Routine pharmacovigilance will allow continued assessment of these events.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

Basel, 05 October 2021



F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Leyla Lister



F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Catalina Rojas