

### 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	Дослідження ВО29561. Дослідження Ів/ІІ фази з вивчення безпеки та ефективності обінутузумабу в комбінації з атезолізумабом та полатузумабом ведотином при застосуванні пацієнтам з рецидивуючою або рефрактерною фолікулярною лімфомою та ритуксимабу в комбінації з атезолізумабом та полатузумабом ведотином при застосуванні пацієнтам з рецидивуючою або рефрактерною дифузною В-великоклітинною лімфомою. Заключний звіт про клінічне випробування № 1099800. Березень 2020 року.
6. Фаза клінічного випробування	Ів/ІІ
7. Період проведення клінічного випробування	Включення першого пацієнта: 9 листопада 2016 року Останній візит останнього пацієнта: 7 жовтня 2019 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина (3 центри), Польща (5), США (3)
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 83–92 пацієнтів. Включено: 36 пацієнтів. Когорта пацієнтів з фолікулярною лімфомою (ФЛ): загалом 13 пацієнтів було включено в когорту ФЛ (когорта застосування Газіва-Атезолізумаб-Полатузумаб 1,4 мг/кг [n = 3], когорта застосування Газіва-Атезолізумаб-Полатузумаб 1,8 мг/кг [n = 10]). Когорта пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ): загалом 23 пацієнти було включено в когорту ДВВКЛ.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Цілі щодо безпеки:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Встановити рекомендовану для ІІ фази дозу полатузумабу ведотину (полатузумабу) при застосуванні у комбінації з фіксованою дозою обінутузумабу (Г) та атезолізумабу</li> </ul>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



(атезолізумаб) на підставі частоти виникнення дозолімітуючих токсичних ефектів (ДЛТ) під час циклів 1 і 2 досліджуваного лікування.

- Оцінити безпеку та переносимість в групі лікування Г-Атезолізумаб-Полатузумаб та в групі лікування ритуксимаб (Р)-Атезолізумаб-Полатузумаб на підставі характеру, частоти, тяжкості та часу виникнення небажаних явищ (НЯ) та змін в результатах клінічних лабораторних досліджень під час та після застосування досліджуваного лікування.

**Первинні цілі щодо ефективності:** Оцінити ефективність індукційного лікування рецидивуючої або рефрактерної (Р/Р) фолікулярної лімфоми (ФЛ) за допомогою Г-Атезолізумаб-Полатузумаб та Р/Р дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ) за допомогою Р-Атезолізумаб-Полатузумаб на підставі повної відповіді (ПВ) на кінець індукції за оцінкою дослідника на основі результатів позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією (ПЕТ-КТ) за допомогою переглянутих критеріїв відповіді Лугано для злоякісних лімфом (модифіковані критерії Лугано 2014 року).

**Вторинні цілі щодо ефективності:** Оцінити ефективність індукційного лікування Р/Р ФЛ за допомогою Г-Атезолізумаб-Полатузумаб та підтримувального лікування за допомогою Г-Атезолізумаб та індукційного лікування Р/Р ДВВКЛ за допомогою Р-Атезолізумаб-Полатузумаб і консолідаційного лікування за допомогою Р-Атезолізумаб на підставі ПВ (лише КТ), об'єктивної відповіді (ОВ; ПВ або часткова відповідь [ЧВ]) (ПЕТ-КТ) та ОВ (лише КТ) на кінець індукції за оцінкою дослідника, а також найкращої відповіді ПВ або ЧВ під час дослідження (лише КТ).

**Пошукові цілі щодо ефективності:** Оцінити довгострокову ефективність схеми Г-Атезолізумаб-Полатузумаб на підставі ПВ за результатами ПЕТ-КТ через 12 місяців за оцінкою дослідника у пацієнтів із ФЛ, а також загальної виживаності.

**Цілі щодо фармакокінетики (ФК):** охарактеризувати ФК обінутузамабу, ритуксимабу, атезолізумабу та полатузумабу ведотину при комбінованому застосуванні на підставі концентрацій

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



	<p>в сироватці крові кожного лікарського засобу та відповідних аналітів у визначені часові точки.</p> <p><b>Цілі щодо імуногенності (пошукові):</b> Оцінити імунну відповідь на обінутузумаб, ритуксимаб, атезолізумаб та полатузумаб ведотин на підставі поширеності порівняно з вихідним рівнем антитіл людини до імуноглобулінів людини (НАНА) до обінутузумабу, антихимеричних антитіл людини (НАСА) до ритуксимабу, антитерапевтичних антитіл (АТА) до атезолізумабу та АТА до полатузумабу ведотину, а також оцінити кореляцію між статусом НАНА, НАСА чи АТА та кінцевими точками ефективності, безпеки або ФК.</p> <p><b>Ціль щодо вивчення біомаркерів (пошукова):</b> Оцінити прогностичне значення біомаркерів за оцінкою зв'язку потенційних біомаркерів відносно результатів щодо безпеки або ефективності.</p> <p>Цілі з вивчення біомаркерів не оцінювались, і дані не наведені в цьому звіті про клінічне дослідження.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите багатоцентрове нерандомізоване дослідження з підвищенням дози.
12. Основні критерії включення	Пацієнти із Р/Р ФЛ (когорта Г-Атезолізумаб-Полатузумаб) або із Р/Р ДВВКЛ (когорта Р-Атезолізумаб-Полатузумаб).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Обінутузумаб: внутрішньовенна інфузія фіксованої дози 1000 мг в дні 1, 8 та 15 першого циклу та в день 1 кожного наступного циклу під час індукції та в день 1 кожного другого місяця під час підтримувального лікування.</p> <p>Атезолізумаб: внутрішньовенна інфузія фіксованої дози 1200 мг кожні 3 тижні (в день 1 циклів 2–6, в 21-денному циклі (індукція)) або 1680 мг кожні 4 тижні (840 мг в дні 1 і 2 кожного місяця (підтримувальна/консолідаційна терапія)).</p> <p>Полатузумаб ведотин: внутрішньовенна інфузія в день 1 циклів 1–6 під час індукційної терапії. При Р/Р ФЛ під час фази підвищення дози доза полатузумабу ґрунтувалася на призначеній дозі (1,4 мг/кг або 1,8 мг/кг). Під час фази розширення доза полатузумабу ґрунтувалася на рекомендованій для II фази дозі, встановленій під час фази підвищення дози (1,8 мг/кг). При Р/Р ДВВКЛ доза полатузумабу становила 1,8 мг/кг під час ввідного періоду оцінки безпеки та фази розширення.</p> <p>Ритуксимаб 100 мг, 500 мг: внутрішньовенна інфузія дози 375 мг/м<sup>2</sup> в день 1 циклів 1–6 під час</p>

Переклад вірний  
Кудрявцев Є.В.



	індукційного лікування та в день 1 кожного другого місяця під час консолідаційного лікування.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	<p>Супутня терапія включала будь-який лікарський засіб (наприклад, рецептурні лікарські засоби, безрецептурні лікарські засоби, рослинні або гомеопатичні засоби та дієтичні добавки), який отримував пацієнт від 7 днів до скринінгового обстеження та до кінця візитів наприкінці індукційного лікування або наприкінці післяіндукційного лікування, залежно від того, що відбулося пізніше. Інформація про все супутнє лікування повідомлялася досліднику та записувалась у відповідну електронну індивідуальну реєстраційну карту (eCRF).</p> <p><b>Дозволена терапія</b></p> <p>Пацієнти, які застосовували пероральні контрацептиви, гормональну замісну терапію або іншу підтримувальну терапію, продовжили їх прийом.</p> <p>У пацієнтів, які застосовують супутнє лікування, що може погіршити явища, пов'язані з тромбоцитопенією (зокрема, антитромбоцитарні препарати та антикоагулянти), може спостерігатися підвищений ризик кровотечі. Коли можливо, необхідно замінити попередню терапію антагоністом вітаміну К низькомолекулярним гепарином (LMWH) до дня 1 циклу 1.</p> <p>Застосування гемопоетичних факторів росту дозволялось у разі наявності клінічних показань та згідно з інструкціями для медичного застосування. Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) міг застосовуватись у кожному циклі терапії як первинна профілактика нейтропенії, відповідно до керівництв Американського товариства клінічної онкології, Європейської організації дослідження і лікування раку (EORTC) та Європейського товариства медичної онкології або відповідно до стандартів кожного дослідницького центру.</p> <p>Профілактичне лікування антибіотиками слід застосовувати відповідно до стандартної практики.</p> <p>Пацієнтів, які отримували потужні інгібітори СYP3A4 або інгібітори P-глікопротеїну (P-gp) у комбінації з полатузумабом ведотином, ретельно спостерігали на предмет побічних реакцій.</p>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



	<p>Необхідні допоміжні заходи для забезпечення оптимальної медичної допомоги надавалися протягом усього дослідження відповідно до стандартів медичного закладу.</p> <p><b>Заборонена терапія</b>  Наведене нижче лікування (за винятком лікування, зазначеного в протоколі) заборонене під час дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Будь-яка протипухлинна терапія, схвалена або досліджувана, окрім інтратекальної профілактики уражень ЦНС.</li> <li>• Гормональна терапія, окрім контрацептивів, постійної гормональної замісної терапії або мегестролу ацетату.</li> <li>• Біологічні препарати, окрім гемопоетичних факторів росту (як описано у розділі 4.3.2.7).</li> <li>• Імуностимулюючі засоби, включаючи, однак не обмежуючись ІФН-<math>\alpha</math>, ІФН-<math>\gamma</math> або ІЛ-2.</li> <li>• Вакцини, як зазначено нижче.</li> </ul> <p>Застосування будь-якої живої, ослабленої вакцини (зокрема, FluMist<sup>®</sup>) заборонено під час лікування атезоліумабом і протягом 5 місяців після відміни атезоліумабу. Інактивовані протигрипозні вакцини дозволені лише під час сезону грипу.</p> <p>Вакцинація живими вакцинами не рекомендується під час лікування обінутузаумабом та до відновлення В-клітин.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><b>Ефективність:</b> Первинною кінцевою точкою ефективності була частка пацієнтів, у яких була досягнута ПВ за результатами ПЕТ-КТ на кінець індукції за оцінкою дослідника за допомогою модифікованих критеріїв Лугано 2014 року. Вторинними кінцевими точками ефективності були частка пацієнтів, у яких була досягнута ПВ на кінець індукції за оцінкою дослідника (лише КТ), ОВ (ПВ або ЧВ) на кінець індукції за оцінкою дослідника (ПЕТ-КТ) та ОВ на кінець індукції за оцінкою дослідника (лише КТ).</p> <p><b>Біомаркери:</b> Зв'язок між потенційними біомаркерами та показниками ефективності або безпеки не наводиться в даному звіті про клінічне дослідження.</p> <p><b>Фармакокінетика:</b> Дані щодо концентрації обінутузаумабу, ритуксимабу, атезоліумабу та полатузаумабу в сироватці крові узагальнені після відповідного групування.</p>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><b>Безпека:</b> Безпеку аналізували шляхом зведення НЯ, змін від вихідного рівня результатів лабораторних тестів і лабораторних даних із значеннями за межами діапазону норми.</p> <p><b>Імуногенність:</b> Була підсумована кількість та частки пацієнтів з позитивним статусом НАНА, НАСА або АТА та пацієнтів з негативним статусом НАНА, НАСА або АТА на вихідному рівні та протягом періодів лікування та спостереження. Зв'язок між статусом НАНА, НАСА чи АТА та кінцевими точками безпеки, ефективності та ФК не може бути вивчений через невелику кількість пацієнтів, у яких виявлено антитіла.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Первинний та вторинний аналіз ефективності включає дані усіх пацієнтів, які отримали щонайменше 1 дозу кожного компоненту комбінованого лікування (популяція, що підлягає оцінці ефективності). Дані пацієнтів із ФЛ, які отримували полатузумаб у рекомендованій для ІІ фази дозі під час фази підвищення дози, були об'єднані для аналізу з даними пацієнтів із ФЛ, які отримували лікування протягом фази розширення. Дані пацієнтів із ДВВКЛ з ввідної фази оцінки безпеки були об'єднані для аналізу з даними пацієнтів із ДВВКЛ, які отримували лікування протягом фази розширення. Через раннє припинення застосування атезолізумабу усіма пацієнтами 1 березня 2018 року загальна популяція включала пацієнтів, які не отримували або отримували часткове лікування атезолізумабом. З метою оцінки ефективності індукційного лікування за потрійною комбінованою схемою (первинна мета) при аналізі ефективності було застосоване цензурування даних на 1 березня 2018 року. Наведено точкові оцінки разом із відповідними двосторонніми 90 % ДІ за методом Клоппера – Пірсона.</p> <p>Аналіз безпеки включає дані усіх пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу будь-якого досліджуваного лікування (популяція, що підлягала оцінці безпеки), і проведений за групою лікування. Основний аналіз безпеки включає дані до дати завершення збору клінічних даних. Аналіз чутливості ґрунтується на цензурованому наборі даних з безпеки і включає дані пацієнтів станом на 1 березня 2018 року плюс 90-денний період повідомлень щодо безпеки. Усі НЯ, які виникали під час або після введення першої дози досліджуваного лікування, були узагальнені за відображенням терміном,</p>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



	<p>відповідним рівнем словника синонімів і загальними термінологічними критеріями небажаних явищ Національного інституту раку США (NCI СТСАЕ) версії 4.0. Усі серйозні НЯ (СНЯ), НЯ, які представляють особливий інтерес (НЯОІ), і окремі НЯ були узагальнені та зазначені. Були зазначені летальні випадки, зареєстровані під час періоду лікування і під час періоду подальшого спостереження після лікування. Релевантні результати лабораторних досліджень були відображені за часом, при цьому показники 3 і 4 ступеня тяжкості були зазначені як відповідні. Результати щодо ФК та імуногенності були узагальнені за допомогою описової статистики.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У когорті застосування полатузумабу 1,4 мг/кг середній вік пацієнтів становив 54 роки (діапазон: 38–65 років). Усі пацієнти цієї когорти були чоловіками європеоїдної раси. Медіана індексу маси тіла (ІМТ) становила 24,56 кг/м<sup>2</sup> (діапазон: 21,5–33,3 кг/м<sup>2</sup>).</p> <p>У когорті застосування полатузумабу 1,8 мг/кг середній вік пацієнтів становив 58,5 років (діапазон: 31–71 років). Шість пацієнтів (6/10) були чоловіками і більшість (9/10 пацієнтів) належали до європеоїдної раси. Раса одного пацієнта з цієї когорти невідома. Медіана ІМТ становила 30,69 кг/м<sup>2</sup> (діапазон: 24,5–39,3 кг/м<sup>2</sup>).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Досліджувані популяції</b> Для аналізу безпеки та ефективності були визначені такі популяції:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Основна популяція включала пацієнтів, які отримали щонайменше 1 дозу кожного компоненту комбінованого лікування.</li> <li>• Популяція всіх рандомізованих пацієнтів відповідно до призначеного лікування включала усіх пацієнтів, включених в дослідження.</li> </ul> <p>Дані пацієнтів із ФЛ, які отримували полатузумаб ведотин в рекомендованій для II фази дозі під час фази підвищення дози, були об'єднані з даними пацієнтів, які отримували полатузумаб ведотин в рекомендованій для II фази дозі під час фази розширення.</p> <p><b>Результати оцінки ефективності</b> Первинна кінцева точка, ПВ на кінець індукції за оцінкою дослідника на основі результатів ПЕТ-КТ за допомогою модифікованих критеріїв Лугано 2014 року, була досягнута у 1 з 3 пацієнтів і 1 з 7 пацієнтів у когортах ФЛ (при застосуванні</p>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



полатузумабу 1,4 мг/кг і 1,8 мг/кг відповідно) і у 2 з 16 пацієнтів у когорті ДВВКЛ. Результати ефективності наведені в таблицях 1 і 2 нижче.

Таблиця 1. Огляд основних результатів оцінки ефективності (лише когорта ФЛ)

Відповідь, n	Модифіковані критерії Лугано 2014 року (ПЕТ-КТ) за оцінкою дослідника	
	Газіва-Атезолізумаб-Полатузумаб 1,4 мг/кг N = 3	Газіва-Атезолізумаб-Полатузумаб 1,8 мг/кг N = 7
Об'єктивна відповідь (ПВ, ЧВ)	1	4
ПВ	1	1
ЧВ	0	3
СЗ	1	1
ПЗ	1	1
NE	0	1

ПВ = повна відповідь; КТ = комп'ютерна томографія; NE=не підлягає оцінці/не виконано; ПЗ = прогресування захворювання; ПЕТ = позитронно-емісійна томографія; ЧВ = часткова відповідь; СЗ = стабілізація захворювання.

Таблиця 2. Огляд основних результатів оцінки ефективності (лише когорта ДВВКЛ)

Відповідь, n	Модифіковані критерії Лугано 2014 року (ПЕТ-КТ) за оцінкою дослідника
	Ритуксимаб-Атезолізумаб-Полатузумаб 1,8 мг/кг N = 16
Об'єктивна відповідь (ПВ, ЧВ)	4
ПВ	2
ЧВ	2
СЗ	1
ПЗ	5
NE	6

ПВ = повна відповідь; КТ = комп'ютерна томографія; NE=не підлягає оцінці/не виконано; ПЗ = прогресування захворювання; ПЕТ = позитронно-емісійна томографія; ЧВ = часткова відповідь; СЗ = стабілізація захворювання.

#### Результати оцінки фармакокінетики

В усіх пацієнтів когорти ФЛ (n = 13) і у 21 з 23 пацієнтів когорти ДВВКЛ був відібраний щонайменше один зразок сироватки крові для

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



	<p>визначення концентрацій обінутузумабу, атезолізумабу та полатузумабу ведотину, і дані були включені в аналіз ФК.</p> <p>Через незначну кількість зразків сироватки крові для оцінки ФК, взятих в кожній групі лікування, дані щодо концентрації в сироватці крові були зазначені і узагальнені лише за групами лікування. Графіки концентрації в сироватці крові за групою лікування не будувались і ФК параметри не розраховувались.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Під час дослідження у двох пацієнтів з когорти Р/Р ФЛ (Г-Атезолізумаб-Полатузумаб) спостерігався сигнал щодо безпеки, включаючи супутнє виникнення важкого та важкого для лікування дерматиту, орального мукозиту та явищ з боку органів зору, рефрактерних до стандартного лікування кортикостероїдами. У результаті 1 березня 2018 року набір пацієнтів був назавжди припинений і було припинене застосування атезолізумабу усім пацієнтам, які продовжували отримувати досліджуване лікування. Через передчасне завершення даного дослідження цей заключний звіт про клінічне дослідження наводиться в скороченому форматі. Цей заключний звіт про клінічне дослідження надає сукупні результати, отримані в когортах ФЛ і ДВВКЛ на дату завершення збору клінічних даних 7 жовтня 2019 року.</p> <p><b>Результати оцінки безпеки</b></p> <p><u>Когорта ФЛ.</u> В усіх пацієнтів з ФЛ виникло щонайменше одне НЯ протягом дослідження. У когорті застосування полатузумабу 1,4 мг/кг СНЯ не зареєстровані. У двох пацієнтів (2/3) виникли НЯ 3 ступеня. Не повідомлялося про летальні випадки і НЯ, що призвели до передчасного припинення досліджуваного лікування. У когорті застосування полатузумабу 1,8 мг/кг у 4 з 10 пацієнтів мало місце щонайменше одне СНЯ, і у 4 з 10 пацієнтів спостерігалось щонайменше одне НЯ 3–4 ступеня тяжкості. У двох пацієнтів (2/10) у цій когорті виникли НЯ з летальним наслідком (5 ступеня). У цих двох пацієнтів спостерігалися НЯ, які призвели до передчасного припинення досліджуваного лікування, включаючи тяжкий та важкий для лікування дерматит, оральний мукозит та явища з боку органів зору, рефрактерні до стандартного лікування імуносупресивними лікарськими засобами. У результаті цих сигналів щодо безпеки набір в дослідження був припинений і застосування</p>

Переклад вірний  
Кудрявець С.В.



	<p>атезоліумабу було припинене усім пацієнтам, які отримували досліджуване лікування.</p> <p><u>Когорта ДВВКЛ.</u> Загалом 17 з 21 пацієнта мали щонайменше одне НЯ протягом дослідження. У двох пацієнтів (2/21) виникли СНЯ, включаючи біль у животі, сепсис, виражену сонливість та плевральний випіт. СНЯ плевральний випіт призвело до летального наслідку (5 ступінь) у одного пацієнта. Загалом у 4 з 21 пацієнта виникло щонайменше одне НЯ 3 ступеня тяжкості. НЯ 3–5 ступеня тяжкості, пов'язані з досліджуваними препаратами, були зареєстровані для атезоліумабу (1/21 пацієнтів), полатузумабу ведотину (3/21 пацієнтів) і ритуксимабу (2/21 пацієнтів). Жодне НЯ не призвело до передчасної відміни лікування в цій когорті. Результати щодо безпеки на основі аналізу чутливості цензурованого набору даних загалом були подібними до таких основного аналізу даних когорти ФЛ із незначними відмінностями в загальній кількості зареєстрованих НЯ, частоті пов'язаних із обінутумабом НЯ, і НЯ, пов'язаних із полатузумабом ведотином. У когорті ДВВКЛ результати щодо безпеки на основі аналізу чутливості цензурованого набору даних загалом були подібними до таких основного аналізу.</p> <p><b>Результати оцінки імуногенності</b></p> <p><u>Когорта ФЛ:</u> усі зразки, взяті на вихідному рівні та після вихідного рівня, в когорті ФЛ були негативними щодо НАНА до обінутумабу, АТА до атезоліумабу і АТА до полатузумабу ведотину.</p> <p><u>Когорта ДВВКЛ:</u> позитивний статус антитіл до досліджуваних лікарських засобів спостерігався у 2 пацієнтів у когорті ДВВКЛ: у одного пацієнта виявлено НАСА до ритуксимабу на вихідному рівні та протягом індукційної фази (день 1 циклу 2) і у одного пацієнта виявлено АТА до атезоліумабу протягом індукційної фази (день 1 циклу 2 і день 1 циклу 3).</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Дослідження ВО29561 – відкрите багатоцентрове нерандомізоване дослідження Ів/ІІ фази із підвищенням дози з метою оцінки безпеки, ефективності, ФК та імуногенності при застосуванні схеми Г-Атезоліумаб-Полатузумаб пацієнтам із Р/Р ФЛ та схеми Р-Атезоліумаб-Полатузумаб пацієнтам із Р/Р ДВВКЛ. У цьому звіті наведено результати первинного заключного аналізу даного дослідження із заключною датою припинення збору клінічних даних 7 жовтня 2019 року.</p>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



Первинна кінцева точка ефективності, ПВ на кінець індукції за оцінкою дослідника на основі результатів ПЕТ-КТ, була досягнута у 1 з 3 пацієнтів і 1 з 7 пацієнтів у когортах ФЛ (при застосуванні полатузумабу в рекомендованій для II фази дозі: 1,4 мг/кг і 1,8 мг/кг) відповідно і у 2 з 16 пацієнтів у когорті ДВВКЛ. Загалом у 3 з 7 пацієнтів у когорті ФЛ і у 2 з 16 пацієнтів у когорті ДВВКЛ спостерігалась ЧВ на основі результатів як ПЕТ-КТ, так і КТ.

Новий профіль безпеки застосування комбінації Г-Атезоліумаб-Полатузумаб (когорта ФЛ) асоціювався із виникненням тяжкого дерматиту, мукозиту та симптомів з боку органу зору, що може свідчити про синдром по типу синдрому Стівенса – Джонсона, який був рефрактерним до лікування кортикостероїдами та іншими імуносупресивними лікарськими засобами. У двох пацієнтів в цій когорті ці явища зрештою призвели до інфекційних ускладнень із летальним наслідком. Через сигнал щодо безпеки спонсор зупинив набір пацієнтів і припинив лікування атезоліумабом усіх пацієнтів, які ще отримували досліджуване лікування.

Явища, подібні до тих, що спостерігалися в популяції пацієнтів із ФЛ, не виникали в когорті ДВВКЛ.

Дані щодо безпеки та обмежені і непереконливі результати щодо ефективності призвели до несприятливого профілю користь-ризик застосування схеми Г-Атезоліумаб-Полатузумаб пацієнтам із Р/Р ФЛ та Р-Атезоліумаб-Полатузумаб пацієнтам із Р/Р ДВВКЛ. Рутинний фармаконагляд дозволить продовжити оцінку цих явищ.

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

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



## 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 GO27834. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase II Trial Evaluating the Safety and Activity of Pinatuzumab Vedotin (DCDT2980S) in Combination with Rituximab or Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination with Rituximab and a Non-Randomized Phase IB/II Evaluation of Polatuzumab Vedotin in Combination with Obinutuzumab in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. Final Clinical Study Report No. 1095241. September 2019.
6. Clinical trial phase	IB/II
7. Period of the clinical trial	from 27 September 2012 till 7 February 2019 (last patient last visit)
8. Countries where the clinical trial was conducted	United States (23 sites), France (5 sites), Canada (3 sites), Germany (3 sites), Italy (3 sites), and The Netherlands (1 site)
9. Number of study participants	Planned for rituximab-containing cohorts: 140-160 patients Planned for obinutuzumab-containing cohorts: 86 patients Actual: number enrolled in rituximab-containing cohorts: 142 (81 patients with DLBCL and 61 patients with FL);

	<p>number enrolled in obinutuzumab-containing cohorts: 91 (46 patients with DLBCL and 45 patients with FL)</p>
<p>10. Goal and secondary objectives of the clinical trial</p>	<p><b>Primary Objectives:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- To assess the safety and tolerability of the combination of pinatuzumab vedotin and rituximab administered to patients with relapsed or refractory follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)</li> <li>- To assess the safety and tolerability of the combination of polatuzumab vedotin and rituximab administered to patients with relapsed or refractory follicular NHL and DLBCL</li> <li>- To assess the safety and tolerability of the combination of polatuzumab vedotin and obinutuzumab when administered to patients with relapsed or refractory follicular NHL or DLBCL</li> <li>- To assess the anti-tumor activity of the combination of pinatuzumab vedotin and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular NHL and DLBCL</li> <li>- To assess the anti-tumor activity of the combination of polatuzumab vedotin and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular NHL and DLBCL</li> <li>- To assess the anti-tumor activity of the combination of polatuzumab vedotin and obinutuzumab in patients with relapsed or refractory follicular NHL and DLBCL based on PET-CR at the end of treatment according to Independent Review Committee (IRC) per Lugano 2014 response criteria.</li> </ul> <p><b>Secondary Objectives:</b></p> <p><u>Safety Objectives</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- To assess the incidences of anti-drug antibodies (ADA) to pinatuzumab vedotin, polatuzumab vedotin, and obinutuzumab.</li> <li>- To compare the safety and tolerability of the combination of pinatuzumab vedotin and rituximab and polatuzumab vedotin and rituximab or obinutuzumab</li> </ul> <p><u>Activity Objectives:</u></p> <p><i>Rituximab-containing arms of the study:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- To compare the anti-tumor activity of the combination of pinatuzumab vedotin and rituximab and polatuzumab vedotin and rituximab</li> </ul> <p><i>Obinutuzumab-containing arms of the study:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CR at end of treatment based on PET alone, as determined by the investigator</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Objective response (OR; CR or PR) at end of treatment based on PET alone as determined by investigator and IRC</li> <li>- CR at end of treatment based on CT only as determined by the investigator and IRC</li> <li>- OR at end of treatment based on CT only as determined by the investigator and IRC</li> <li>- Best objective response (BOR, CR or PR) while on study based on PET alone or CT only, as determined by the investigator</li> </ul> <p><u>Pharmacokinetic Objectives:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- To characterize the pharmacokinetics of pinatuzumab vedotin and rituximab in patients with relapsed or refractory NHL when the two drugs are given in combination</li> <li>- To characterize the pharmacokinetics of polatuzumab vedotin and rituximab or obinutuzumab in patients with relapsed or refractory NHL when the two drugs are given in combination.</li> </ul> <p>This Final CSR presents updated clinical and safety results for the obinutuzumab-containing regimens as study treatment for Cohort E (which served as a safety run-in for the combination of G+pola in R/R FL and R/R DLBCL patients), Cohort G, and Cohort H (R/R FL and R/R DLBCL cohorts, respectively) performed with a cutoff date of 7 February 2019. Initial clinical and safety results for Cohorts E, G and H have previously been reported in the Primary CSR (1081008). Updated exploratory analysis is presented for Arms A and B, and Cohort C. Clinical and safety results for Arms A and B and Cohort C have previously been reported in the Interim CSR (1073334).</p>
11. Design of the clinical trial	Phase II, multicenter, open-label study of pinatuzumab vedotin in combination with rituximab or polatuzumab vedotin in combination with rituximab, and a non-randomized Phase Ib/II evaluation of polatuzumab vedotin in combination with obinutuzumab in patients with relapsed or refractory B-cell NHL
12. Main inclusion criteria	Adult patients (age $\geq$ 18 years) with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) or DLBCL
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Pinatuzumab vedotin, polatuzumab vedotin, rituximab, obinutuzumab. Polatuzumab vedotin (pola) was provided as a liquid formulation. The Drug Product was formulated as

	<p>10 mg/mL pola in 20 mM L-histidine acetate, 240 mM sucrose, 0.02% (w/v) polysorbate 20, pH 5.5.</p> <p>Pinatumab vedotin: 2.4 mg/kg by IV infusion in every 21-day cycle for up to 1 year (17 cycles on an every-21day schedule)</p> <p>Polatumab vedotin (DCDS4501A): 2.4 mg/kg (Arm B) or 1.8 mg/kg (Cohort C) by IV infusion in every 21-day cycle for up to 1 year (17 cycles on an every-21-day schedule)</p> <p>Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> by IV infusion in every 21-day cycle for up to 1 year (17 cycles on an every-21-day schedule)</p> <p>Obinutuzumab: 1000 mg by IV infusion in every 21-day cycle for up to 8 cycles.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	<p>Concomitant therapy included any medication (e.g., prescription drugs, over-the-counter drugs, herbal or homeopathic remedies, and nutritional supplements) used by a patient from 7 days prior to the screening evaluation to the end of study visits. Patients who used oral contraceptives, hormone-replacement therapy, or other maintenance therapy were to continue their use. Concomitant use of hematopoietic growth factors was allowed in accordance with instructions provided in the package inserts.</p> <p>Patients who experienced infusion-related temperature elevations of <math>\geq 38.5</math> °C or other minor infusion-related symptoms could be treated symptomatically with acetaminophen/paracetamol (<math>\geq 500</math> mg) and/or H1 and H2 histamine-receptor antagonists (e.g., diphenhydramine, ranitidine). Serious infusion-related events manifested by dyspnea, hypotension, wheezing, bronchospasm, tachycardia, reduced oxygen saturation, or respiratory distress were to be managed with additional supportive therapies (e.g., supplemental oxygen, <math>\beta</math>2-agonists, and/or corticosteroids) as clinically indicated according to standard clinical practice.</p> <p>For patients enrolled on obinutuzumab-containing regimens, it was recommended that corticosteroids (e.g., 100 mg of IV prednisolone or equivalent) were given as premedication within 12 hours of, but at least 60 minutes prior to, the obinutuzumab infusion on Cycle 1 Day 1. After the first obinutuzumab infusion, additional</p>

	<p>glucocorticoids were allowed at the investigator's discretion. For patients who did not experience infusion-related symptoms with their previous infusion, premedication at subsequent infusions could be omitted at the investigator's discretion.</p> <p>Infusion reaction prophylaxis with medications (e.g., acetaminophen/paracetamol, antihistamines, and/or corticosteroids) could be instituted at any point in the study if it was determined to be in the best interest of the patient on the basis of the observation of IRRs in patients already enrolled in the study. Patients with Grade 3 hypotension or fever had to be premedicated prior to retreatment.</p> <p>One patient which was not part of the safety or activity analyses in the Primary CSR has since been included in this Final CSR. The previous and concurrent treatments for this patient is as follows: received 25 mg of obinutuzumab at Cycle 1 Day 1 and withdrew from the study due to a severe infusion-related reaction.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Anti-tumor activity:</u> Best overall response, duration of response, and PFS.</p> <p><u>Pharmacokinetics:</u> Serum or plasma concentrations of antibody conjugated MMAE (acMMAE), total antibody, unconjugated MMAE, rituximab, and obinutuzumab, and respective PK parameters of acMMAE, total antibody, unconjugated MMAE, and rituximab.</p>
17. Safety evaluation criteria	Adverse events (AEs), changes in laboratory test results, changes in physical findings on physical assessment and changes in vital signs.
18. Statistical methods	No formal statistical hypothesis testing was conducted.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p><b>Patients with r/r DLBCL</b>  Among all patients with R/R DLBCL in Cohorts E and H, 55.6% were male, 57.8% were &gt;65 years of age, 93.3% were White, and 91.1% were not Hispanic or Latino. The median age at baseline was 70.0 years and the median International Prognosis Index was 3.0. Since clinical cutoff date for the Primary CSR (10 April 2017) no new patients have been enrolled.</p> <p><b>Patients with r/r FL</b>  Since the clinical cut-off date for the Primary CSR (10 April 2017) one patient was enrolled into Cohort G. Among all patients with R/R FL in Cohorts E and G, 63.6% were male, 50% were between 18–65 years of</p>



	<p>age, 86.4% were White, and 84.1% were not Hispanic or Latino. The median age at baseline was 63.3 years and the median International Prognosis Index was 1.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p><b>ANTI-TUMOR ACTIVITY RESULTS</b>  <u>Updated anti-tumor activity is summarized as follows:</u>  <u>Patients with R/R DLBCL (Cohorts E and H)</u>  - The median PFS by investigator assessment was 2.8 months.  - The median OS was 10.5 months.  <u>At the clinical cutoff date 7 February 2019, the median OS was 10.5 months (95% CI: 5.6, 16.7). The estimated probabilities of being alive at 18 months were 33.8% (95% CI: 19.4, 48.1).</u>  <b>Arms A and B:</b>  <u>The median OS was 16.5 months (95% CI: 7.5, 25.4) in the RTX+Pina arm and 20.5 months (95% CI: 10.4, 33.5) in the RTX.fyPola arm. Compared with the 10 April 2017 clinical cutoff date, there was no change in median OS in the RTX+Pina arm. However, median OS in the RTX+Pola arm increased 1.7 months (18.8 months to 20.5 months). This was due to identification of two unreported deaths in the April 2017 clinical cutoff.</u>  <u>The estimated probabilities of being alive at 18 months were 49.0% (95% CI: 33.2, 64.8) in the RTX+Pina arm and 54.4% (95% CI: 38.3, 70.5) in the RTX+Pola arm. At the 10 April 2017 clinical cutoff date, the estimated probabilities of being alive at 18 months were the same in the RTX+Pina arm and 51.4% (95% CI: 35.2, 67.7) in the RTX+Pola arm.</u>  <u>In patients with R/R DLBCL, 40/44 patients (88.9%) had PFS events on study. The Investigator-assessed median PFS for all DLBCL patients treated with G+Pola was 2.8 months (95% CI: 2.1, 5.9). The estimated PFS rate at 18 months was 15.9%.</u>  <b>Patients with R/R FL (Cohorts E and H):</b>  At the clinical cutoff date 7 February 2019, the median OS has not been reached and cannot be estimated (NE; 95% CI: 38.4, NE). The estimated probabilities of being alive at 18 months were 85.2% (95% CI: 74.2, 96.1).  <b>Arms A and B, and Cohort C:</b>  The median OS was not estimable in any of the arms or cohort.  The estimated probabilities of being alive at 18 months were 90.5% (95% CI: 77.9, 100.0) in the RTX+Pina</p>

	<p>arm, 94.1% (95% CI: 82.9, 100.0) in the RTX+Pola 2.4 mg/kg arm, and 95.0% (95% CI: 85.5, 100.0) in the RTX+Pola 1.8 mg/kg cohort. Compared with the 10 April 2017 clinical data cutoff, there were no changes in the estimated probabilities of being alive at 18 months in any of the arms or cohort.</p> <p>In patients with R/R FL, 25/44 patients (56.8%) had PFS events on study. The Investigator-assessed median PFS for all FL patients treated with G+Pola was 19.5 months (95% CI: 10.9, 38.4). The estimated PFS rate at 18 months was 52.8%.</p> <p><b>PHARMACOKINETIC RESULTS</b></p> <p>Pharmacokinetics results have previously been reported for Arms A and B and Cohort C in the Interim CSR (CCOD 21 April 2016) (Report number 1073334), and for Cohorts E, G and H in the Primary CSR (CCOD 10 August 2017) (Report number 1081008). There were no additional analyses conducted for PK for this Final CSR due to limited additional PK samples received after Final CSR CCOD 7 February 2019.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>This Final CSR presents updated clinical and safety results for the obinutuzumab-containing regimens as study treatment for Cohort E (which served as a safety run-in for the combination of G+Pola in R/R FL and R/R DLBCL patients), Cohort G, and Cohort H (R/R FL and R/R DLBCL cohorts, respectively) performed with a cut-off date of 7 February 2019. Initial clinical and safety results for Cohorts E, G and H have previously been reported in the Primary CSR (report No. 1081008). Updated exploratory analysis is presented for Arms A and B, and Cohort C. Clinical and safety results for Arms A and B and Cohort C have previously been reported in an interim CSR (report No. 1073334).</p> <p><b>Patients with R/R DLBCL</b></p> <p>A summary of the safety data is described below:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Overall, the nature and severity of AEs reported was consistent with the known safety profile of Pola and obinutuzumab</li> <li>- Forty-three out of 45 patients (95.6%) with R/R DLBCL administered G+Pola experienced at least one AE. The most frequently reported AEs were: diarrhea (35.6%), nausea (33.3%). Grade 3–4 AEs were reported</li> </ul>

	<p>in 62.2% patients, the most common being neutropenia (22.2 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Overall, 35 patients (77.8 %) with R/R DLBCL died: <ul style="list-style-type: none"> <li>- progressive disease was the primary cause of death in 26/35 patients;</li> <li>- there were two deaths due to AEs. One due to cardiac failure and one due to pneumonia.</li> <li>- primary cause of death was not determined for the remaining seven deaths.</li> </ul> </li> <li>- SAEs were reported for 44.4 % of patients with R/R DLBCL. By System Organ Class (SOC), the most frequently reported (<math>\geq 10</math> %) SAEs were in the SOCs “Infections and Infestations” and “Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders”. Pleural effusion, dysphagia, pneumonia and urinary tract infection were the only SAEs reported in &gt; 1 patient.</li> <li>- 6.7 % of patients with R/R DLBCL had an AE leading to discontinuation of any treatment.</li> </ul> <p><b>Patients with R/R FL</b></p> <p>A summary of the safety data is described below:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Overall, the nature and severity of AEs reported was consistent with the known safety profile of Pola and obinutuzumab.</li> <li>- Forty-three out of 44 patients (97.7%) with R/R FL administered G+Pola experienced at least one AE. The most frequently reported AEs were: fatigue (47.7%), constipation (31.8%), and diarrhea (31.8%). Grade 3–4 AEs were reported in 52.3% patients, the most common being neutropenia (18.2%).</li> <li>- Overall, 9 patients (20.5 %) with R/R FL died: <ul style="list-style-type: none"> <li>- progressive disease was the primary cause of death in 6/9 patients;</li> <li>- there was one death (pneumonia) due to an AE;</li> <li>- primary cause of death was not determined for the remaining two deaths.</li> </ul> </li> <li>- SAEs were reported for 22.7 % of patients with patients with R/R FL. By SOC, the most frequently reported SAEs (&gt;10%) were in the SOC “Infections and Infestations”. Influenza, IRRs and pneumonia were the only SAEs reported in &gt;1 patient.</li> <li>- 15.9 % of patients with R/R FL had an AE leading to discontinuation of any treatment.</li> </ul>
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The overall safety profile of G+Pola administered to patients with R/R DLBCL and FL was in line with previous data and with what would be expected in this</li> </ul>

	<p>pretreated patient population. Neutropenia and peripheral neuropathy were the most common and clinically important AEs. Rates of neutropenia and infections were within the expected range.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Further efficacy was observed with G+Pola in R/R FL in terms of investigator-assessed PFS and OS.</li><li>- Efficacy in R/R DLBCL with G+Pola was modest with regard to PFS.</li></ul>
--	---

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

### 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	Дослідження GO27834. Рандомізоване відкрите багатоцентрове дослідження II фази з вивчення безпеки та активності пінатузумабу ведотину (DCDT2980S) у комбінації з ритуксимабом або полатузумабу ведотину (DCDS4501A) у комбінації з ритуксимабом та нерандомізоване дослідження ІВ/II фази з вивчення полатузумабу ведотину в комбінації з обінутузумабом при лікуванні пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною В-клітинною неходжкінською лімфомою. Заключний звіт про клінічне випробування № 1095241. Вересень 2019 року.
6. Фаза клінічного випробування	ІВ/II
7. Період проведення клінічного випробування	3 27 вересня 2012 року до 7 лютого 2019 року (останній візит останнього пацієнта)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США (23 центри), Франція (5 центрів), Канада (3 центри), Німеччина (3 центри), Італія (3 центри), Нідерланди (1 центр)
9. Кількість досліджуваних	Запланована для когорт, які отримували лікування, що містить ритуксимаб: 140–160 пацієнтів. Запланована для когорт, які отримували лікування, що містить обінутузумаб: 86 пацієнтів. Фактична: кількість пацієнтів, включених в когорти лікування, що містить ритуксимаб: 142 (81 пацієнт з дифузною В-великоклітинною лімфомою та 61 пацієнт з фолікулярною лімфомою); - кількість пацієнтів, включених в когорти лікування, що містить обінутузумаб: 91 (46 пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою і 45 пацієнтів з фолікулярною лімфомою).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі:

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



- оцінити безпеку та переносимість застосування пінатузумабу ведотину в комбінації з ритуксимабом пацієнтам з рецидивуючою або рефрактерною (P/P) фолікулярною неходжкінською лімфою (НХЛ) та дифузною В-великоклітинною лімфою (ДВВКЛ);

- оцінити безпеку та переносимість застосування полатузумабу ведотину в комбінації з ритуксимабом пацієнтам з рецидивуючою або рефрактерною фолікулярною НХЛ чи ДВВКЛ;

- оцінити безпеку та переносимість застосування полатузумабу ведотину в комбінації з обінутузумабом пацієнтам з рецидивуючою або рефрактерною фолікулярною НХЛ чи ДВВКЛ;

- оцінити протипухлинну активність пінатузумабу ведотину в комбінації з ритуксимабом при застосуванні пацієнтам з рецидивуючою та рефрактерною фолікулярною НХЛ чи ДВВКЛ;

- оцінити протипухлинну активність полатузумабу ведотину в комбінації з ритуксимабом при застосуванні пацієнтам з рецидивуючою та рефрактерною фолікулярною НХЛ чи ДВВКЛ;

- оцінити протипухлинну активність полатузумабу ведотину в комбінації з обінутузумабом при застосуванні пацієнтам з рецидивуючою та рефрактерною фолікулярною НХЛ чи ДВВКЛ на основі результатів позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) – комп'ютерної томографії (КТ) наприкінці лікування за оцінкою незалежного наглядового комітету (ННК) за критеріями відповіді на терапію Лугано (2014).

**Вторинні цілі:**

Цілі щодо вивчення безпеки

- оцінити частоту утворення антитіл (ADA) до пінатузумабу ведотину, полатузумабу ведотину та обінутузумабу;

- порівняти безпеку та переносимість пінатузумабу ведотину в комбінації з ритуксимабом та полатузумабу ведотину в комбінації з ритуксимабом або обінутузумабом.

Цілі щодо визначення активності:

*Групи, які отримували схему лікування, що включала ритуксимаб:*

- порівняти протипухлинну активність пінатузумабу ведотину в комбінації з ритуксимабом

Переклад вірний  
Кудрявець С.В.

та полатузумабу ведотину в комбінації з ритуксимабом.

*Групи, які отримували схему лікування, що включала обінутузумаб:*

- повна відповідь (ПВ) наприкінці лікування на основі результатів лише ПЕТ за оцінкою дослідника;
- об'єктивна відповідь (ОВ; ПВ та часткова відповідь [ЧВ]) наприкінці лікування на основі результатів лише ПЕТ за оцінкою дослідника та ННК;
- ПВ наприкінці лікування на основі результатів лише КТ за оцінкою дослідника та ННК;
- ОВ наприкінці лікування на основі результатів лише КТ за оцінкою дослідника та ННК;
- найкраща об'єктивна відповідь (НОВ, ПВ або ЧВ) під час дослідження на основі результатів лише ПЕТ або результатів лише КТ, за оцінкою дослідника.

Цілі щодо вивчення фармакокінетики:

- охарактеризувати фармакокінетику пінатузумабу ведотину та ритуксимабу у пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною НХЛ при застосуванні цих двох препаратів у комбінації;
- охарактеризувати фармакокінетику полатузумабу ведотину та ритуксимабу або обінутузумабу у пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною НХЛ при застосуванні цих двох препаратів у комбінації.

Цей заключний звіт про клінічне дослідження представляє оновлені клінічні результати та результати з безпеки застосування режимів лікування, що включали обінутузумаб, як досліджуваного лікування для когорти Е (що слугувало як ввідний період оцінки безпеки комбінованого лікування Г + полатузумаб для пацієнтів із Р/Р фолікулярною лімфомою (ФЛ) та Р/Р ДВВКЛ), когорти G та когорти Н (когорти пацієнтів з Р/Р ФЛ і Р/Р ДВВКЛ відповідно), отримані на дату завершення збору даних 7 лютого 2019 року. Початкові клінічні результати та результати з безпеки для когорт Е, G та Н раніше викладені у первинному звіті про клінічне дослідження (1081008). Оновлений пошуковий аналіз наведено для груп А і В та когорти С. Клінічні результати та результати з безпеки для груп А і В та когорти С раніше викладені в проміжному звіті про клінічне дослідження (1073334).

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите дослідження II фази з вивчення застосування пінатузумабу ведотину в комбінації з ритуксимабом або полатузумабу ведотину в комбінації з ритуксимабом і нерандомізоване дослідження Ib/II фази з вивчення застосування полатузумабу ведотину в комбінації з обінутузумабом пацієнтам з рецидивуючою або рефрактерною В-клітинною НХЛ.
12. Основні критерії включення	Дорослі пацієнти (віком $\geq 18$ років) з рецидивуючою або рефрактерною ФЛ або ДВВКЛ.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Пінатузумаб ведотин, полатузумаб ведотин, ритуксимаб, обінутузумаб.</p> <p>Полатузумаб ведотин (полатузумаб) був наданий у вигляді рідкої лікарської форми. Склад лікарського засобу: полатузумаб 10 мг/мл в 20 мМ L-гістидин ацетату, 240 мМ цукрози, 0,02 % (м/об) полісорбату 20, рН 5,5.</p> <p>Пінатузумаб ведотин: 2,4 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії кожного 21-денного циклу протягом 1 року (17 циклів за схемою кожен 21 день).</p> <p>Полатузумаб ведотин (DCDS4501A): 2,4 мг/кг (група В) або 1,8 мг/кг (когорта С) шляхом внутрішньовенної інфузії кожного 21-денного циклу протягом 1 року (17 циклів за схемою кожен 21 день).</p> <p>Ритуксимаб: 375 мг/м<sup>2</sup> шляхом внутрішньовенної інфузії кожного 21-денного циклу протягом 1 року (17 циклів за схемою кожен 21 день).</p> <p>Обінутузумаб: 1000 мг шляхом внутрішньовенної інфузії кожного 21-денного циклу до 8 циклів.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	Супутня терапія включала будь-який лікарський засіб (наприклад, рецептурні лікарські засоби, безрецептурні лікарські засоби, рослинні або гомеопатичні засоби та дієтичні добавки), який пацієнт отримував від 7 днів до скринінгового обстеження та до кінця візитів у рамках дослідження. Пацієнти, які застосовували пероральні контрацептиви, гормональну замісну терапію або іншу підтримувальну терапію, продовжили їх прийом. Застосування гемопоетичних факторів росту дозволялося згідно з інструкціями для медичного застосування.

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.





	<p>Пацієнтам з підвищенням температури <math>\geq 38,5</math> °C у зв'язку з інфузією або іншими незначними симптомами інфузійних реакцій дозволялося симптоматичне лікування ацетамінофеном/парацетамолом (<math>\geq 500</math> мг) та/або антагоністами рецепторів <math>H_1</math> та <math>H_2</math> (наприклад, дифенгідрамін, ранітидин). Серйозні пов'язані з інфузією симптоми, такі як задишка, артеріальна гіпотензія, хрипи, бронхоспазм, тахікардія, зниження сатурації або порушення дихання, лікували за допомогою додаткової підтримувальної терапії (наприклад, оксигенотерапія, <math>\beta_2</math>-агоністи та/або кортикостероїди) за клінічними показаннями відповідно до стандартної клінічної практики.</p> <p>Пацієнтам, включеним у групу лікування, що містить обінутузумаб, рекомендували проводити премедикацію кортикостероїдами (наприклад внутрішньовенно 100 мг преднізолону або еквіваленту) у межах 12 годин, однак щонайменше за 60 хвилин до інфузії обінутузумабу в день 1 циклу 1. Після першої інфузії обінутузумабу за рішенням дослідника дозволялося додаткове застосування глюкокортикоїдів. Пацієнтам, у яких під час попередньої інфузії не виникали симптоми, пов'язані з інфузією, за рішенням дослідника премедикація при наступних інфузіях могла бути пропущена.</p> <p>Медикаментозну профілактику інфузійних реакцій (наприклад, ацетамінофен/парацетамол, антигістамінні засоби та/або кортикостероїди) можна було розпочати у будь-який момент дослідження, якщо це вважалось корисним для пацієнта на підставі спостереження за інфузійними реакціями у пацієнтів, уже включених у дослідження. Пацієнтам з артеріальною гіпотензією/лихоманкою 3 ступеня тяжкості перед повторним введенням препарату слід проводити премедикацію.</p> <p>Дані одного пацієнта, які не були частиною аналізу безпеки чи ефективності в первинному звіті про клінічне дослідження, відтоді були включені в цей заключний звіт про клінічне дослідження. Попереднє та поточне лікування даного пацієнта було таким: отримав 25 мг обінутузумабу в день 1 циклу 1 і вибув з дослідження через тяжку інфузійну реакцію.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Протипухлинна активність</u>: найкраща загальна відповідь, тривалість відповіді (ТВ) та виживаність без прогресування (ВБП).</p>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



	<p><b>Фармакокінетика:</b> концентрація в сироватці або плазмі крові кон'югованого з антитілом ММАЕ (асММАЕ), сумарного антитіла, некон'югованого ММАЕ, ритуксимабу та обінутузумабу та відповідні ФК параметри асММАЕ, сумарного антитіла, некон'югованого ММАЕ та ритуксимабу.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища (НЯ), зміни результатів лабораторних досліджень, зміни даних фізикального обстеження при оцінці фізичного стану пацієнта та зміни основних показників життєдіяльності.</p>
18. Статистичні методи	<p>Формальної перевірки статистичної гіпотези не проводилось.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p><b>Пацієнти з рецидивуючою/рефрактерною ДВВКЛ</b>  Серед усіх пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ДВВКЛ у когортах Е та Н 55,6 % були чоловічої статі, 57,8 % були віком &gt; 65 років, 93,3 % належали до європеїдної раси і 91,1 % були не іспанського чи латино-американського походження. Середній вік на момент включення в дослідження становив 70 років і середній Міжнародний прогностичний індекс становив 3,0.  3 дати завершення збору клінічних даних для первинного звіту про клінічне дослідження (10 квітня 2017 року) нові пацієнти не були включені.</p> <p><b>Пацієнти з рецидивуючою/рефрактерною ФЛ</b>  3 дати завершення збору клінічних даних для первинного звіту про клінічне дослідження (10 квітня 2017 року) один пацієнт був включений в когорту G.</p> <p>Серед усіх пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ФЛ в когортах Е та G, 63,6 % були чоловічої статі, 50 % були віком 18–65 років, 86,4 % належали до європеїдної раси і 84,1 % пацієнтів були не іспанського чи латино-американського походження. Середній вік на момент включення в дослідження становив 63,3 року і середній Міжнародний прогностичний індекс становив 1.</p>
20. Результати ефективності	<p><b>Результати вивчення протипухлинної активності</b>  Резюме оновлених даних щодо протипухлинної активності наведено нижче.  <u>Пацієнти з рецидивуючою/рефрактерною ДВВКЛ (когорти Е та Н):</u></p>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



- Медіана ВВП за оцінкою дослідника становила 2,8 місяця.

- Медіана загальної виживаності (ЗВ) становила 10,5 місяців.

На дату завершення збору клінічних даних 7 лютого 2019 року медіана ЗВ становила 10,5 місяців (95 % ДІ: 5,6, 16,7). Розрахункова вірогідність залишитись живим через 18 місяців становила 33,8 % (95 % ДІ: 19,4, 48,1).

Групи А і В:

Медіана ЗВ становила 16,5 місяця (95 % ДІ: 7,5, 25,4) у групі ритуксимаб + пінатузумаб і 20,5 місяця (95 % ДІ: 10,4, 33,5) у групі ритуксимаб + полатузумаб. Порівняно з датою завершення збору клінічних даних 10 квітня 2017 року не спостерігалось змін медіани ЗВ у групі ритуксимаб + пінатузумаб. Однак, медіана ЗВ у групі ритуксимаб + полатузумаб збільшилась на 1,7 місяця (з 18,8 місяця до 20,5 місяця). Це відбулося через виявлення двох летальних випадків, про які не було повідомлено на дату завершення збору клінічних даних 10 квітня 2017 року.

Розрахункова вірогідність залишитися живим через 18 місяців становила 49 % (95 % ДІ: 33,2, 64,8) у групі ритуксимаб + пінатузумаб і 54,4 % (95 % ДІ: 38,3, 70,5) у групі ритуксимаб + полатузумаб. На дату завершення збору клінічних даних 10 квітня 2017 року розрахункова вірогідність залишитися живим через 18 місяців була аналогічною в групі ритуксимаб + пінатузумаб і становила 51,4 % (95 % ДІ: 35,2, 67,7) у групі ритуксимаб + полатузумаб.

Серед пацієнтів з Р/Р ДВВКЛ у 40 з 44 пацієнтів (88,9 %) мали місце події ВВП під час дослідження. Медіана ВВП за оцінкою дослідника серед усіх пацієнтів із ДВВКЛ, які отримували Г + полатузумаб, становила 2,8 місяця (95 % ДІ: 2,1, 5,9). Розрахунковий показник ВВП через 18 місяців становив 15,9 %.

Пацієнти з рецидивуючою/рефрактерною ФЛ (когорти Е та Н):

На дату завершення збору клінічних даних 7 лютого 2019 року медіана ЗВ не була досягнута і не може бути розрахована (неможливо розрахувати; 95 % ДІ: 38,4, неможливо розрахувати). Розрахункова вірогідність залишитися живим через 18 місяців становила 85,2 % (95 % ДІ: 74,2, 96,1).

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.

	<p><b>Групи А і В та когорта С:</b>  Медіана ЗВ не могла бути розрахована в будь-якій групі чи когорті.</p> <p>Розрахункова вірогідність залишитися живим через 18 місяців становила 90,5 % (95 % ДІ: 77,9, 100) у групі ритуксимаб + пінатузумаб, 94,1 % (95 % ДІ: 82,9, 100) у групі ритуксимаб + полатузумаб 2,4 мг/кг і 95 % (95 % ДІ: 85,5, 100) у групі ритуксимаб + полатузумаб 1,8 мг/кг. Порівняно з датою завершення збору клінічних даних 10 квітня 2017 року не спостерігалось змін медіани ЗВ у жодній групі або когорті.</p> <p>Серед пацієнтів з Р/Р ФЛ у 25 з 44 пацієнтів (56,8 %) мали місце події ВБП під час дослідження. Медіана ВБП за оцінкою дослідника серед усіх пацієнтів із ФЛ, які отримували Г + полатузумаб, становила 19,5 місяця (95 % ДІ: 10,9, 38,4). Розрахунковий показник ВБП через 18 місяців становив 52,8 %.</p> <p style="text-align: center;"><b>РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНКИ  ФАРМАКОКІНЕТИКИ</b></p> <p>Результати щодо фармакокінетики раніше були викладені для груп А і В та когорти С у проміжному звіті про клінічне дослідження (дата припинення збору клінічних даних 21 квітня 2016 року) (звіт № 1073334) і для когорт Е, G та Н у первинному звіті про клінічне дослідження (дата припинення збору клінічних даних 10 серпня 2017 року) (звіт № 1081008). Додатковий аналіз ФК для цього заключного звіту про клінічне дослідження не проводився через обмежену кількість додаткових зразків для оцінки ФК, отриманих після дати припинення збору клінічних даних для заключного звіту про клінічне дослідження 7 лютого 2019 року.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому заключному звіті про клінічне дослідження наведені оновлені клінічні результати та результати з безпеки застосування режимів лікування, що включають обінутумаб, як досліджуваного лікування для когорти Е (що слугувало як ввідний період оцінки безпеки комбінованого лікування Г + полатузумаб для пацієнтів із Р/Р ФЛ та Р/Р ДВВКЛ), когорти G та когорти Н (когорти пацієнтів з Р/Р ФЛ і Р/Р ДВВКЛ відповідно), отримані на дату завершення збору даних 7 лютого 2019 року. Початкові клінічні результати та результати з безпеки для когорт Е, G і</p>

Переклад вірний  
Кудрявець С.В.



Н раніше викладені в первинному звіті про клінічне дослідження (звіт № 1081008). Оновлений пошуковий аналіз наведено для груп А і В та когорти С. Клінічні результати та результати з безпеки для груп А і В та когорти С раніше викладені в проміжному звіті про клінічне дослідження (звіт № 1073334).

#### **Пацієнти з рецидивуючою/рефрактерною ДВВКЛ**

Резюме даних з безпеки наведено нижче.

- Загалом характер та тяжкість зареєстрованих небажаних явищ (НЯ) співпадали з відомим профілем безпеки полатузумабу ведотину та обінутузумабу.

- У 43 з 45 пацієнтів (95,6 %) з рецидивуючою/рефрактерною ДВВКЛ, які отримували схему Г + полатузумаб, виникло принаймні одне НЯ. Найчастіше повідомлялось про такі НЯ: діарея (35,6 %), нудота (33,3 %). НЯ 3–4 ступеня зареєстровані у 62,2 % пацієнтів, найбільш поширеною була нейтропенія (22,2 %).

- Померли загалом 35 пацієнтів (77,8 %) з рецидивуючою/рефрактерною ДВВКЛ:

- прогресування захворювання було основною причиною смерті у 26 з 35 пацієнтів;

- зафіксовано два летальні випадки через НЯ. Один – внаслідок серцевої недостатності та один – внаслідок пневмонії.

- основна причина смерті не була встановлена в інших семи летальних випадках.

- Повідомлялося про серйозні НЯ у 44,4 % пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ДВВКЛ. За класом системи органів (КОС) найчастіше зареєстровані ( $\geq 10$  %) СНЯ відмічені в КОС «Інфекції та інвазії» та «Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння». Плевральний випіт, дисфагія, пневмонія та інфекція сечовивідних шляхів були єдиними СНЯ, зареєстрованими у > 1 пацієнта.

- У 6,7 % пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ДВВКЛ спостерігалися НЯ, що призвели до передчасного припинення будь-якого лікування.

#### **Пацієнти з рецидивуючою/рефрактерною ФЛ**

Резюме даних з безпеки наведено нижче.

- Загалом характер та тяжкість зареєстрованих НЯ співпадав з відомим профілем безпеки полатузумабу ведотину та обінутузумабу.

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- У 43 з 44 пацієнтів (97,7 %) з рецидивуючою/рефрактерною ФЛ, які отримували схему Г + полатузумаб, виникло принаймні одне НЯ. Найчастіше повідомлялось про такі НЯ: стомлюваність (47,7 %), закреп (31,8 %) та діарея (31,8 %). Повідомлялося про НЯ 3–4 ступеня у 52,3 % пацієнтів, найбільш поширеною була нейтропенія (18,2 %).</li> <li>- Померли загалом 9 пацієнтів (20,5 %) з рецидивуючою/рефрактерною ФЛ: <ul style="list-style-type: none"> <li>- прогресування захворювання було основною причиною смерті у 6 з 9 пацієнтів;</li> <li>- зафіксована одна смерть (пневмонія) через НЯ;</li> <li>- основна причина смерті не була встановлена в інших двох летальних випадках.</li> </ul> </li> <li>- Повідомлялося про серйозні НЯ у 22,7 % пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ФЛ. За КОС найчастіше (&gt; 10 %) серйозні НЯ зареєстровані в КОС «Інфекції та інвазії». Грип, інфузійні реакції та пневмонія були єдиними СНЯ, зареєстрованими у &gt; 1 пацієнта.</li> <li>- У 15,9 % пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ФЛ спостерігалися НЯ, що призвели до передчасного припинення будь-якого лікування.</li> </ul>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Загальний профіль безпеки схеми Г + полатузумаб, що застосовувалась пацієнтам з рецидивуючою/рефрактерною ДВВКЛ та ФЛ, був співставним з попередніми даними та з тим, що очікувався в цій популяції раніше лікованих пацієнтів. Нейтропенія та периферична нейропатія були найбільш поширеними та клінічно важливими НЯ. Частота нейтропенії та інфекцій знаходилася в очікуваному діапазоні.</li> <li>- Спостерігалася подальша ефективність щодо ВБП та ЗВ за оцінкою дослідника при застосуванні схеми Г + полатузумаб пацієнтам з рецидивуючою/рефрактерною ФЛ.</li> <li>- Ефективність застосування схеми Г + полатузумаб пацієнтам з рецидивуючою/рефрактерною ДВВКЛ була помірною щодо ВБП.</li> </ul>

Власник реєстраційного посвідчення (заявник)

Базель, 5 жовтня 2021 року

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



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

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



### 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 DCS4968g. An open-label, multicenter, Phase I trial of the safety and pharmacokinetics of escalating doses of DCDS4501A in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia and DCDS4501A in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Final Clinical Study Report No. 1062397. September 2015.
6. Clinical trial phase	I
7. Period of the clinical trial	from 22 March 2011 till 18 November 2014 (last patient last visit)
8. Countries where the clinical trial was conducted	13 investigational sites across 4 countries: United States (5), France (4), Canada (3) and Netherlands (1)
9. Number of study participants	planned: 30-50 patients (the dose-escalation phase), 40-60 patients (the expansion phase). Between 6-12 patients were planned for the Phase Ib cohort(s) actual: 95 patients enrolled (61 in dose escalation cohorts and 34 in expansion cohorts)
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<b>Primary objectives</b> To evaluate the safety and tolerability of polatuzumab vedotin administered every 3 weeks (q3w) to patients with relapsed or refractory Non-Hodgkin lymphoma (NHL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL)



	<p>To determine the maximum tolerated dose (MTD) and dose-limiting toxicities (DLTs) of polatuzumab vedotin when administered q3w in patients with NHL and CLL</p> <p>To identify, on the basis of safety, pharmacokinetic (PK), and pharmacodynamics (PD) data, a proposed Phase II dose of polatuzumab vedotin for both NHL and CLL</p> <p>To assess the safety and tolerability of polatuzumab vedotin in combination with rituximab administered to patients with relapsed or refractory NHL</p> <p><b>Secondary objectives</b></p> <p><u>Safety Objective:</u> To assess the incidence of anti-therapeutic antibodies (ATAs) to polatuzumab vedotin.</p> <p><u>Pharmacokinetic Objectives:</u></p> <p>1) To characterize the pharmacokinetics of polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory NHL and CLL;</p> <p>2) To characterize the pharmacokinetics of polatuzumab vedotin and rituximab following administration of polatuzumab vedotin in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory NHL.</p> <p><u>Activity Objectives:</u></p> <p>1) To make a preliminary assessment of the anti-tumor activity of polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory NHL and CLL,</p> <p>2) To make a preliminary assessment of the anti-tumor activity of polatuzumab vedotin in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory NHL.</p>
11. Design of the clinical trial	Phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study
12. Main inclusion criteria	History of one of the following histologically-documented hematologic malignancies that are expected to express the CD79b antigen and for which no suitable therapy of curative intent or higher priority exists (e.g., standard chemotherapy, autologous stem cell transplant): indolent NHL (including Grades 1-3a follicular lymphoma [FL]; marginal zone lymphoma [including splenic, nodal, and extra-nodal]; and small lymphocytic lymphoma), Grade 3b FL, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), mantle-cell lymphoma, or CLL.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Polatuzumab vedotin (DCDS4501A) / RO5541077. Study DCS4968g was conducted using 100 mg liquid drug product (DP) filled from v0.1 drug substance (DS).

	<p>The total dose of polatuzumab vedotin for each patient depended on dose level assignment and the patient's weight on Day 1 of Cycle 1 (or within 96 hours prior to Cycle 1, Day 1). The total dose of polatuzumab vedotin was to be adjusted for subsequent doses only if the patient's weight changed by &gt; 10% from baseline. Polatuzumab vedotin was administered to patients by IV infusion q3w. Dosing cycle adjustments to <math>\geq 28</math> day cycles were permitted. The median number of treatment cycles received for all patients was 4.0.</p>
<p>14. Comparator, dose, method of administration, strength</p>	<p>Not applicable</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>Concomitant therapy included any prescription medications or over-the-counter preparations used by a patient between the 7 days preceding the screening evaluation and the end of study visit.</p> <p>All concomitant medications were reported to the investigator and recorded on the appropriate electronic Case Report Form (eCRF).</p> <p>Patients who used oral contraceptives, hormone-replacement therapy, or other maintenance therapy were to continue their use. Concomitant use of hematopoietic growth factors was allowed in accordance with instructions provided in the package inserts.</p> <p>Patients who experienced polatuzumab vedotin infusion-related temperature elevations of <math>&gt; 38.5^{\circ}\text{C}</math> or other minor infusion-related symptoms could be treated symptomatically with acetaminophen/paracetamol (<math>\geq 500</math> mg) and/or H1 and H2 histamine-receptor antagonists (e.g., diphenhydramine, ranitidine). Serious infusion-related events manifested by dyspnea, hypotension, wheezing, bronchospasm, tachycardia, reduced oxygen saturation, or respiratory distress were to be managed with additional supportive therapies (e.g., supplemental oxygen, <math>\beta 2</math>-agonists, and/or corticosteroids) as clinically indicated according to standard clinical practice.</p> <p>Infusion-related reaction (IRR) prophylaxis with medications (e.g., acetaminophen/paracetamol, antihistamines, and/or corticosteroids) could be instituted at any point in the study that it was determined to be in the best interest of patients because of the observation of IRRs in a significant number of patients. Patients with Grade 3 hypotension or fever were to be premedicated prior to retreatment. Patients with hypotension requiring vasopressor support, Grade 3</p>

	wheezing, hypoxia, or generalized urticaria were to be permanently discontinued from the study drug at the first occurrence.
16. Efficacy evaluation criteria	Anti-Tumor Activity: Objective response rate (ORR), duration of response (DOR) and progression-free survival (PFS)
17. Safety evaluation criteria	<p>Incidences of adverse events (AEs) (including serious AEs [SAEs] and dose limiting toxicities [DLTs]), deaths, laboratory parameters, ECG, vital signs, immunogenicity, and exposure to trial treatment.</p> <p><i>Pharmacokinetics evaluation criteria</i></p> <p>Pharmacokinetics of polatuzumab vedotin were characterized by measuring polatuzumab vedotin total antibody (antibody with monomethyl auristatin E [MMAE]- to-antibody ratio equal or greater than zero, including fully conjugated, partially deconjugated, and fully deconjugated antibody) serum concentrations, antibody conjugated MMAE plasma concentrations, and unconjugated MMAE plasma concentrations using validated methods</p>
18. Statistical methods	No formal statistical hypothesis testing was conducted, only descriptive statistics and exploratory hypothesis testing
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>Among all patients, the majority were male (70.5%), <math>\geq 65</math> years of age (63.2%), White (80.0%), and not Hispanic or Latino (80.0%). The median age at baseline was 68.0 years.</p> <p>Demographics were fairly well balanced among the three SA dose groups, and were similar to those for the overall patient population. In the combination treatment group, all 9 patients were male and White, and 55.6% were <math>\geq 65</math> years of age.</p>
20. Efficacy results	<p>Evidence of anti-tumor activity of polatuzumab vedotin was observed in patients with relapsed or refractory B-cell hematologic malignancies.</p> <p>Among all 95 patients on study, 36.8% (35/95) had objective responses after polatuzumab vedotin treatment. Response rates were 9.5% for CR (9/95, 7 in the single-agent (SA) 2.4 mg/kg group and 2 in the combination 2.4 mg/kg group) and 27.4% for PR (26/95). Among all patients with an objective response, the median duration of response was 8.5 months (95% CI: 4.27, 13.11). In the combination 2.4 mg/kg group, ORR was 77.8% (7/9, 2 CR and 5 PR). The median duration of response was 12.3 months (95% CI: 4.27,</p>

	<p>NE). At SA 2.4 mg/kg dose, ORR was 51.1% (23/45, 7 CR and 16 PR). The median duration of response was 6.2 months (95% CI: 3.25, 19.32). Among all patients, 86.3% (82/95) had PFS events; the median PFS was 4.4 months (95% CI: 2.79, 5.82).</p> <p>In the combination 2.4 mg/kg group, PFS rate was 66.7% (6/9), with median PFS of 12.5 months (95% CI: 6.93, 17.35); in the SA 2.4 mg/kg group, PFS rate was 84.4% (38/45), with median PFS of 5.7 months (95% CI: 2.99, 7.92); in the SA 1.8 mg/kg group, PFS rate was 100% (11/11), with median PFS of 4.4 months (95% CI: 1.35, 7.36); and in the SA &lt; 1.8 mg/kg group, PFS rate was 90.0% (27/30), with median PFS 2.4 months (95% CI: 1.38, 2.79).</p> <p>Among all patients, 67 were refractory to their last prior systemic therapy. Of these, ORR was 28.4% (19/67) (6 CRs and 13 PRs).</p> <p>Objective responses were not observed in patients with CLL treated with polatuzumab vedotin up to 1.8 mg/kg dose level.</p> <p>Assessment of biologic markers that may act as predictor and prognostic biomarkers of polatuzumab vedotin anti-tumor activity is ongoing and will be reported separately from the CSR as applicable.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>In the dose-escalation stage of the study, in the single – agent (SA) 2.4 mg/kg group, 2/11 patients experienced DLTs: Patient 13700 experienced Grade 4 neutropenia and Grade 4 pneumonia with neutropenic fever, and Patient 13205 experienced Grade 3 hypoxia.</p> <p>Polatuzumab vedotin at 2.4 mg/kg q3w was determined to be the recommended SA Phase II dose. In the combination group, a DLT of Grade 4 neutropenia occurred in 1 patient out of 9 DLT-evaluable patients. Based on the safety of the patients in this cohort, polatuzumab vedotin at 2.4 mg/kg q3w was deemed to be an acceptable RP2D in combination with rituximab.</p> <p>In the CLL dose-escalation cohort, 2 DLTs (Grade 4 neutropenia and Grade 4 fungal infection) were reported at the SA dose of 1.8 mg/kg q3w. The MTD for this dosing regimen in CLL was established, per protocol, at 1.0 mg/kg q3w.</p> <p>The CLL expansion cohort was not opened to enrollment.</p> <p>In this study, AEs (any grade) were observed in all patients. A total of 40 patients (42.1%) had at least one SAE, and 70 patients (73.7%) had at least one AE ≥</p>

Grade 3. AEs led to treatment delay in 36 patients (37.9%), dose reduction in 11 patients (11.6%), treatment discontinuation in 38 patients (40.0%), and study discontinuation in 7 patients (7.4%). Overall, the most frequently reported AEs of any grade included neutropenia (41.1%), diarrhea (37.9%); nausea, peripheral sensory neuropathy, and pyrexia (each 33.7%); fatigue (24.2%); and anemia and cough (each 20.0%). Grade  $\geq 3$  AEs affecting  $\geq 10\%$  of patients were neutropenia (35.8%) and anemia (10.5%).

Grade 5 (fatal) events were reported for 10 patients (10.5%) in the SA treatment group. There were 10 Grade 5 events, 4 of which were related to progression of disease and not attributed to polatuzumab vedotin treatment by the investigator; the remaining 6 events included different clinical conditions of ascites (1), pneumonia (1), lung infection (3) and sepsis (1). As per the investigator, the event of ascites corresponded to disease progression. The remaining events were considered consistent with the clinical course for these patients with advanced disease and were attributed by the investigator to disease under study or concurrent illness.

There was 1 death, with disease progression as the primary cause, occurred outside of the AE reporting period per the protocol; thus, was not reported as a Grade 5 AE.

SAEs were reported in 40 patients (42.1%); of these, the events of febrile neutropenia, pyrexia, and lung infection (each 4 patients; 4.2%); diarrhea and peripheral sensory neuropathy (each 3 patients; 3.2%); neutropenia, disease progression, pneumonia, hyponatremia, and peripheral motor neuropathy (each 2 patients; 2.1%) were reported for more than 1 patient.

A total of 38/95 patients (40.0%) experienced AEs leading to treatment discontinuation. Adverse events leading to discontinuation of more than 1 patient included peripheral sensory neuropathy (14; 14.7%) and peripheral motor neuropathy (3; 3.2%). Given that the median time to first onset of any peripheral neuropathy (PN) event was at or beyond the time expected to complete 8 cycles of 21 day treatment and discontinuations occurred within 1 cycle, our current recommendation of restricting the treatment to 6-8 cycles could be expected to reduce the incidence of AEs

leading to discontinuation due to PN and the incidence of Grade  $\geq 2$  peripheral neuropathy events.

Two patients (2.1%) discontinued because of the AE "disease progression." A total of 42 patients (44.2%) experienced Grade 1-4 neutropenia-related AEs while on study, including neutropenia (41.1%), leukopenia (8.4%), febrile neutropenia (4.2%), neutrophil count decreased (3.2%), and white blood cell count decreased (1.1%). Most of these patients (38/42; 90.5%) experienced Grade  $\geq 3$  neutropenia related AEs.

Treatment-emergent Peripheral Neuropathy (PN) was reported in all doses, primarily at 2.4 mg/kg. The majority of PN events were Grade 1-2 in severity; however, 8/95 patients (8.4%) experienced Grade 3-4 PN. The median time to first onset of PN event (any grade) and Grade  $\geq 2$  PN events was 5.1 months and 7.4 months respectively, both of which are nearly equivalent to or beyond the time expected to complete 8 cycles of 21 day treatment (~5.5 months).

#### *Pharmacokinetic Results*

After the first intravenous infusion administration of rituximab at 375 mg/m<sup>2</sup> to NHL patients given in combination with polatuzumab vedotin, maximum serum concentrations were attained at the end of the infusion. Serum concentrations declined over the 21-day dosing interval, with a mean terminal half-life of 13 days and a median value of 11.4 days. Co-administration of polatuzumab vedotin does not appear to affect rituximab PK, by comparing to historical data.

Considering the small number of subjects (n=5) who were tested positive for ATA, the relationship between ATA and PK parameters could not be ascertained within this study.

In SA dose escalation cohorts of B-cell lymphoma and CLL patients, polatuzumab vedotin demonstrated a trend of dose -proportional PK across the dose range for acMMAE, total antibody, and unconjugated MMAE. In NHL patients, for acMMAE and total antibody, maximum concentrations were reached at the end of infusion. Both analytes had a low V<sub>ss</sub> that was restricted to the plasma compartment. At the 1.8 and 2.4 mg/kg dose levels, the mean values for V<sub>ss</sub> were 89.0 and 85.8 mL/kg for acMMAE and 126 and 115 mL/kg for total antibody; mean CL values were 38.2

and 23.8 mL/day/kg for acMMAE and 33.5 and 28.0 mL/day/kg for total antibody; and mean t<sub>1/2</sub> was 5.05 and 5.20 days for acMMAE and 6.59 and 6.17 days for total antibody. The PK properties of acMMAE and total antibody are largely similar, as characterized by relatively low V<sub>ss</sub>, long t<sub>1/2</sub> and low CL, suggesting that the disposition of the MMAE component of the ADC appears driven by the antibody component. Mild accumulation for both acMMAE and total antibody was observed with q3w dosing regimen of polatuzumab vedotin, by comparing of the exposure of Cycle 3 to that of Cycle 1 exposures and by estimating accumulation ratios estimated based on trough concentrations. Steady state attainment was mostly achieved by Cycle 5.

In NHL patients, across all dose levels, the maximum concentrations of unconjugated MMAE occurred 2.01 to 3.73 days after ADC dosing, with a much lower exposure compared to acMMAE. At the 1.8 and 2.4 mg/kg dose levels, maximum concentrations in Cycle 1 averaged 6.82 and 8.87 ng/mL, respectively; the corresponding mean terminal half-life values for unconjugated MMAE were 3.95 and 3.52 days. The delayed C<sub>max</sub> and the long t<sub>1/2</sub> suggest that the rate of elimination of unconjugated MMAE may be limited by its release from the antibody- drug conjugate. Based on the elimination half-life, no apparent accumulation of unconjugated MMAE is expected for the q3w dosing regimen of polatuzumab vedotin, which is supported by comparison of the exposure of Cycle 3 to that of Cycle 1 and the accumulation ratios estimated based on trough concentrations. The PK of acMMAE, total antibody, and unconjugated MMAE were similar, in iNHL (FL) and DLBCL patients.

Co-administration of rituximab did not appear to affect the pharmacokinetics of polatuzumab vedotin in B-cell lymphoma patients (NHL).

In CLL patients, at doses between 0.25 and 1.8 mg/kg, both acMMAE and total antibody were cleared faster than in B-cell lymphoma (NHL) patients, potentially due to greater target-mediated clearance in CLL patients compared to B-cell lymphoma patients. There is no apparent difference of unconjugated MMAE PK in NHL vs. CLL patients. Little to no accumulation is

	<p>expected for all three analytes in CLL patients after q3w repeated dosing.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>Polatuzumab vedotin has an acceptable safety and tolerability profile in patients with relapsed or refractory NHL. The RP2D in these patients was 2.4 mg/kg as a single agent and in combination with rituximab.</p> <p>In SA dose escalation cohorts of B-cell lymphoma patients, polatuzumab vedotin demonstrated a dose proportional PK across the 0.1 to 2.4 mg/kg dose range for acMMAE, total antibody and unconjugated MMAE, in NHL patients. The PK of acMMAE, total antibody, and unconjugated MMAE were similar, in iNHL (FL) and DLBCL patients. Polatuzumab vedotin pharmacokinetics were unaffected by rituximab co-administration and vice versa, in relapsed or refractory NHL patient population. The clearance of acMMAE and total antibody is much higher in CLL patients compared to NHL patients. The incidence of treatment-emergent ATA responses in patients treated with polatuzumab vedotin as either in combination with rituximab or a single-agent was low.</p> <p>For patients with NHL, objective responses were observed in patients who received at least one dose of polatuzumab vedotin (at 2.4 mg/kg dose level, SA or combined with rituximab). Objective responses were also observed at the 1.8 mg/kg dose level; minimal anti-tumor responses were observed at doses &lt;1.8 mg/kg. No objective responses were observed in patients with CLL.</p> <p>Results from this study suggest that the safety profile of polatuzumab vedotin as a SA and in combination with rituximab was acceptable. However further clinical assessment is required as the number of patients treated with the combination was too small to make any definitive conclusions.</p> <p>The overall results presented in this study warrant further investigation in future studies on polatuzumab vedotin as a single agent or in combination with rituximab in patients with NHL.</p>



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

### 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	Дослідження DCS4968g. Відкрите, багатоцентрове дослідження I фази з вивчення безпеки та фармакокінетики DCDS4501A у зростаючих дозах при лікуванні пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною В-клітинною неходжкінською лімфомою та хронічним лімфолейкозом та DCDS4501A у комбінації з ритуксимабом при лікуванні пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною В-клітинною неходжкінською лімфомою. Заклучний звіт про клінічне дослідження № 1062397. Вересень 2015 року.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	З 22 березня 2011 року по 18 листопада 2014 року (останній візит останнього пацієнта)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	13 дослідницьких центрів у 4 країнах: Сполучені Штати Америки (5), Франція (4), Канада (3) та Нідерланди (1)
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30–50 пацієнтів (фаза підвищення дози), 40–60 пацієнтів (фаза розширення). Від 6 до 12 пацієнтів планувалось в когорті(и) для участі у фазі Ib. Фактична: включено 95 пацієнтів (61– в когорті підвищення дози і 34 – в когорті розширення дозування).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинні цілі</b> Оцінити безпеку та переносимість полатузумабу ведотину при введенні кожні 3 тижні пацієнтам з рецидивуючою або рефрактерною В-клітинною неходжкінською лімфомою (НХЛ) та хронічним лімфолейкозом (ХЛЛ).

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.

	<p>Встановити максимальну переносиму дозу (МПД) та дозолімітуючі токсичні ефекти (ДЛТ) полатузумабу ведотину при застосуванні кожні 3 тижні пацієнтам з НХЛ та ХЛЛ.</p> <p>На підставі даних щодо безпеки, фармакокінетики (ФК) та фармакодинаміки (ФД) визначити рекомендовану для II фази дослідження дозу полатузумабу ведотину для пацієнтів з НХЛ та ХЛЛ.</p> <p>Оцінити безпеку та переносимість полатузумабу ведотину у комбінації з ритуксимабом при застосуванні пацієнтам з рецидивуючою або рефрактерною НХЛ.</p> <p><b>Вторинні цілі</b></p> <p><u>Цілі щодо вивчення безпеки:</u> Оцінити частоту утворення антитіл (АТА) до полатузумабу ведотину.</p> <p><u>Цілі щодо вивчення фармакокінетики:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) охарактеризувати фармакокінетику полатузумабу ведотину у пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною НХЛ та ХЛЛ;</li> <li>2) охарактеризувати фармакокінетику полатузумабу ведотину та ритуксимабу після введення полатузумабу ведотину у комбінації з ритуксимабом пацієнтам з рецидивуючою або рефрактерною НХЛ.</li> </ol> <p><u>Цілі щодо вивчення активності:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) здійснити попередню оцінку протипухлинної активності полатузумабу ведотину у пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною НХЛ та ХЛЛ,</li> <li>2) здійснити попередню оцінку протипухлинної активності полатузумабу ведотину у комбінації з ритуксимабом у пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною НХЛ.</li> </ol>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, відкрите дослідження I фази із підвищенням дози.
12. Основні критерії включення	Наявність в анамнезі одного з наведених гістологічно підтверджених гематологічних злоякісних новоутворень, що, як очікується, експресують антиген CD79b і для яких не існує відповідної терапії, направленої на виліковування, або терапії більш високого пріоритету (наприклад, стандартна хімотерапія, аутологічна трансплантація стовбурових клітин): індолентні НХЛ (у тому числі фолікулярна лімфома 1–3а стадії [ФЛ]; лімфома маргінальної зони [у тому числі селезінкова,

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



	нодальна та екстранодальна]; та лімфома з малих лімфоцитів), ФЛ 3b стадії, дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ), лімфома з клітин мантіїної зони або ХЛЛ.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Полатузумаб ведотин (DCDS4501A)/RO5541077. Дослідження DCS4968g проводилось із застосуванням 100 мг лікарського засобу у рідкій формі, виготовленого з діючої речовини v0.1.</p> <p>Сумарна доза полатузумабу ведотину для кожного пацієнта залежала від призначення рівня дози та маси тіла пацієнта в день 1 циклу 1 (або протягом 96 годин до дня 1 циклу 1). Сумарну дозу полатузумабу ведотину коригували для наступних введень у разі зміни маси тіла пацієнта на &gt; 10 % від початкової. Полатузумаб ведотин вводили пацієнтам шляхом внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні. Дозволялося коригувати цикл введень до <math>\geq 28</math> днів. Середнє число циклів лікування, отриманих усіма пацієнтами становило 4,0.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Супутня терапія включала будь-які рецептурні або безрецептурні лікарські засоби, які отримував пацієнт від 7 днів до скринінгового обстеження та до останнього візиту в рамках дослідження.</p> <p>Про все супутнє лікування повідомлялося досліднику та записувалося у відповідну електронну індивідуальну картку (eCRF).</p> <p>Пацієнти, які застосовували оральні контрацептиви, гормональну замісну терапію або іншу підтримувальну терапію, могли продовжити їх прийом. Супутнє застосування гемопоетичних факторів росту дозволялося згідно з інструкціями для медичного застосування.</p> <p>Пацієнтам, у яких спостерігалось пов'язане з інфузією полатузумабу ведотину підвищення температури тіла <math>&gt; 38,5</math> °C або інші незначні симптоми інфузійних реакцій, можна було застосовувати симптоматичне лікування ацетамінофеном/парацетамолом (<math>\geq 500</math> мг) та/або антагоністами H<sub>1</sub>- та H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів (наприклад, дифенгідрамін, ранітидин). При виникненні серйозних інфузійних ускладнень, що проявлялися задишкою, артеріальною гіпотензією,</p>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



	<p>свистячим диханням, бронхоспазмом, тахікардією, зниженням насичення киснем або розладами дихання, можна було застосовувати додаткове підтримувальне лікування (наприклад, оксигенотерапія, <math>\beta</math>2-агоністи, та/чи кортикостероїди) за наявності клінічних показань відповідно до стандартної клінічної практики.</p> <p>Медикаментозну профілактику інфузійних реакцій (зокрема, ацетамінофен/парацетамол, антигістамінні засоби, та/або кортикостероїди) можна було розпочати в будь-який момент дослідження, оскільки встановлено, що це є корисним для пацієнта з огляду на спостереження інфузійних реакцій у значній кількості пацієнтів. Пацієнтам з артеріальною гіпотензією 3 ступеня або лихоманкою перед повторним лікуванням проводилась премедикація. Пацієнтам з артеріальною гіпотензією, що потребувала застосування судинозвужуючих засобів, з свистячим диханням, гіпоксією або генерелізованою кропив'янкою 3 ступеня відміняли досліджуваний лікарський засіб при першій появі реакцій.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Протипухлинна активність: частота об'єктивної відповіді (ЧОВ), тривалість відповіді (ТВ) та виживаність без прогресування (ВБП)
17. Критерії оцінки безпеки	Частота небажаних явищ (НЯ) (у тому числі серйозних НЯ [СНЯ] та ДЛТ), летальних випадків, лабораторні параметри, ЕКГ, основні показники життєдіяльності, імуногенність та вплив досліджуваного лікування.
18. Статистичні методи	Не проводилось формальної перевірки статистичної гіпотези, застосовувались лише описова статистика та пошукава перевірка гіпотези.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Серед усіх пацієнтів більшість становили чоловіки (70,5 %), віком <math>\geq</math> 65 років (63,2 %), європеїдної раси (80 %) та не іспанського або латино-американського походження (80 %). Середній вік на початок дослідження становив 68 років.</p> <p>Демографічні показники були досить добре збалансовані серед трьох груп дозування монотерапії, і були подібними до таких в загальній популяції пацієнтів.</p> <p>У групі комбінованого лікування усі 9 пацієнтів були чоловіками європеїдної раси та 55,6 % з них були віком <math>\geq</math> 65 років.</p>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



20. Результати ефективності

Підтвердження протипухлинної активності полатузумабу ведотину спостерігалось у пацієнтів з рецидивуючими або рефрактерними В-клітинними гематологічними злоякісними новоутвореннями.

Серед усіх 95 включених у дослідження пацієнтів об'єктивна відповідь після лікування полатузумабом ведотином зареєстрована у 36,8 % (35/95) пацієнтів. Частота ПВ становила 9,5 % (9/95, 7 пацієнтів у групі монотерапії дозою 2,4 мг/кг і 2 – у групі комбінованого лікування дозою 2,4 мг/кг) та частота ЧВ – 27,4 % (26/95). Серед усіх пацієнтів з об'єктивною відповіддю середня тривалість відповіді становила 8,5 місяців (95 % ДІ: 4,27–13,11). У групі комбінованого лікування дозою 2,4 мг/кг ЧОВ становила 77,8 % (7/9, у 2 пацієнтів ПВ та у 5 – ЧВ). Медіана ТВ становила 12,3 місяця (95 % ДІ: 4,27–неможливо визначити). При застосуванні монотерапії дозою 2,4 мг/кг ЧОВ становила 51,1 % (23/45, у 7 пацієнтів ПВ та у 16 – ЧВ). Медіана ТВ становила 6,2 місяця (95 % ДІ: 3,25–19,32). У 86,3 % (82/95) від загальної кількості пацієнтів відмічено події ВБП; медіана тривалості ВБП становила 4,4 місяця (95 % ДІ: 2,79–5,82).

У групі комбінованого лікування дозою 2,4 мг/кг частота ВБП становила 66,7 % (6/9), при цьому медіана тривалості ВБП становила 12,5 місяців (95 % ДІ: 6,93–17,35); у групі монотерапії дозою 2,4 мг/кг частота ВБП становила 84,4 % (38/45), при цьому медіана тривалості ВБП становила 5,7 місяця (95 % ДІ: 2,99–7,92); у групі монотерапії дозою 1,8 мг/кг частота ВБП становила 100 % (11/11), при цьому медіана ВБП становила 4,4 місяця (95 % ДІ: 1,35–7,36); і в групі монотерапії дозою < 1,8 мг/кг частота ВБП становила 90 % (27/30), при цьому медіана ВБП становила 2,4 місяця (95 % ДІ: 1,38–2,79).

Серед усіх пацієнтів 67 осіб були рефрактерними до останньої системної терапії, що передувала дослідженню. Серед них ЧОВ становила 28,4 % (19/67) (у 6 пацієнтів ПВ та у 13 – ЧВ).

Об'єктивна відповідь не спостерігалась у пацієнтів з ХЛЛ, які отримували полатузумаб ведотин дозою до 1,8 мг/кг.

Оцінка біологічних маркерів, які можуть бути предикторами та прогностичними біомаркерами протипухлинної активності полатузумабу ведотину,

Переклад вірний  
Кудрявцев С.В.

	<p>триває, і результати будуть повідомлені окремо від звіту про клінічне в за необхідності.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>На етапі підвищення дози даного дослідження в групі монотерапії дозою 2,4 мг/кг у 2 з 11 пацієнтів спостерігалися ДЛТ: у пацієнта 13700 спостерігалася нейтропенія 4 ступеня і пневмонія 4 ступеня з нейтропенічною лихоманкою, та у пацієнта 13205 спостерігалася гіпоксія 3 ступеня.</p> <p>Дозу полатузумабу ведотину 2,4 мг/кг кожні 3 тижні було визначено як рекомендовану дозу монотерапії для вивчення в дослідженні II фази. У групі комбінованого лікування ДЛТ у формі нейтропенії 4 ступеня зафіксовано у 1 з 9 пацієнтів, яких обстежували на предмет ДЛТ. На підставі даних щодо безпеки в цій когорті пацієнтів доза полатузумабу ведотину 2,4 мг/кг кожні 3 тижні вважалася прийнятною у якості рекомендованої дози для вивчення у дослідженні II фази у комбінації з ритуксимабом.</p> <p>У когорті пацієнтів з ХЛЛ, яким підвищували дозу, повідомлено про 2 випадки ДЛТ (нейтропенія 4 ступеня та грибкова інфекція 4 ступеня) при застосуванні монотерапії дозою 1,8 мг/кг кожні 3 тижні. Для цього режиму дозування за протоколом для пацієнтів з ХЛЛ була встановлена МПД 1 мг/кг кожні 3 тижні.</p> <p>Когорта пацієнтів з ХЛЛ для розширення дозування не була відкрита для набору.</p> <p>У цьому дослідженні НЯ (будь-якого ступеня) спостерігалися в усіх пацієнтів. Загалом у 40 пацієнтів (42,1 %) спостерігався щонайменше одне СНЯ та у 70 пацієнтів (73,7 %) спостерігався щонайменше одне НЯ <math>\geq</math> 3 ступеня. НЯ призвели до відстрочення терапії 36 пацієнтам (37,9 %), зниження дози 11 пацієнтам (11,6 %), передчасної відміни лікування 38 пацієнтам (40 %) та передчасного вибуття з дослідження у 7 випадках (7,4 %). Загалом найбільш частими НЯ будь-якого ступеня були нейтропенія (41,1 %), діарея (37,9 %), нудота, периферична сенсорна нейропатія та підвищення температури (у 33,7 % випадках кожний); стомлюваність (24,2 %); анемія та кашель (у 20 % випадків кожний). НЯ <math>\geq</math> 3 ступеня, що виникли у <math>\geq</math> 10 % пацієнтів, були нейтропенія (35,8 %) та анемія (10,5 %).</p>

Переклад вірний  
**Кудрявець Є.В.**



Повідомлено про явища 5 ступеня (з летальним наслідком) у 10 пацієнтів (10,5 %) групи монотерапії. Зареєстровано 10 подій 5 ступеня, 4 з яких були пов'язані із прогресуванням захворювання та не розглядались дослідником як наслідки лікування полатузумабом ведотином; інші 6 явищ включали різні клінічні стани: асцит (1), пневмонія (1), легенева інфекція (3) та сепсис (1). На думку дослідника, асцит був пов'язаним з прогресуванням захворювання. Інші явища були розцінені як такі, що відповідають клінічному перебігу розповсюдженого захворювання цих пацієнтів, та були пов'язані дослідником із досліджуваним захворюванням або з супутнім захворюванням.

Один випадок смерті внаслідок прогресування захворювання як основної причини стався поза періодом реєстрації НЯ за протоколом; тому, про цей випадок не повідомлялось як про ПЕ 5 ступеня.

Повідомлено про СНЯ у 40 пацієнтів (42,1 %); з них фебрильна нейтропенія, підвищення температури тіла та легенева інфекція (кожний у 4 пацієнтів; 4,2 %); діарея та периферична сенсорна нейропатія (кожний у 3 пацієнтів; 3,2 %); нейтропенія, прогресування захворювання, пневмонія, гіпонатріємія та периферична моторна нейропатія (кожний у 2 пацієнтів; 2,1 %) зареєстровані більше ніж у 1 пацієнта.

Загалом у 38 з 95 пацієнтів (40 %) спостерігалися НЯ, що призвели до передчасного припинення лікування. Побічними ефектами, що призвели до передчасного припинення лікування більше ніж у 1 пацієнта, були периферична сенсорна нейропатія (14; 14,7 %) та периферична моторна нейропатія (3; 3,2 %). Враховуючи, що медіана часу до першої появи будь-якої форми периферичної нейропатії припадала на момент очікуваного завершення восьми 21-денних циклів лікування або після нього, і відміна лікування відбувалася протягом 1 циклу, наша рекомендація обмежити лікування 6–8 циклами, можливо, зменшить частоту НЯ, що призводять до передчасної відміни лікування через нейропатію, а також частоту периферичної нейропатії  $\geq 2$  ступеня.

Два пацієнта (2,1 %) передчасно припинили лікування через НЯ «прогресування захворювання». Загалом у 42 пацієнтів (44,2 %) під час дослідження спостерігалися НЯ 1–4 ступеня, пов'язані з

Переклад вірний  
Кудрявець С.В.



	<p>нейтропенією, у тому числі нейтропенія (41,1 %), лейкопенія (8,4 %), фебрильна нейтропенія (4,2 %), зниження числа нейтрофілів (3,2 %) та лейкоцитів (1,1 %). У більшості цих пацієнтів (38/42; 90,5 %) спостерігалися НЯ <math>\geq 3</math> ступеня, пов'язані з нейтропенією.</p> <p>Периферична нейропатія, яка виникла після початку лікування, зареєстрована при застосуванні усіх доз, насамперед при застосуванні дози 2,4 мг/кг. У більшості випадків периферична нейропатія була 1–2 ступеня тяжкості; однак у 8 з 95 пацієнтів (8,4 %) виникла периферична нейропатія 3–4 ступеня. Медіана часу до першої появи периферичної нейропатії (будь-якого ступеня) та <math>\geq 2</math> ступеня становила 5,1 місяця та 7,4 місяця відповідно, і в обох випадках майже дорівнювала або була більше очікуваного часу, необхідного для завершення восьми 21-денних циклів лікування (~5,5 місяця).</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Полатузумаб ведотин має прийнятний профіль безпеки та переносимості при застосуванні пацієнтам з рецидивуючою або рефрактерною НХЛ. Рекомендована доза для дослідження II фази за участю цих пацієнтів становила 2,4 мг/кг у якості монотерапії та у комбінації з ритуксимабом.</p> <p>У когортах підвищення дози при застосуванні монотерапії пацієнтам з В-клітинною лімфомою полатузумаб ведотин продемонстрував пропорційну дозі фармакокінетику в діапазоні доз від 0,1 до 2,4 мг/кг щодо асММАЕ, сумарних антитіл та некон'югованого ММАЕ у пацієнтів з НХЛ. Фармакокінетика асММАЕ, сумарних антитіл та некон'югованого ММАЕ була подібною у пацієнтів з індолентними НХЛ (ФЛ) та ДВВКЛ. На фармакокінетику полатузумабу ведотину у пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною НХЛ не впливало одночасне застосування ритуксимабу, та навпаки. Кліренс асММАЕ та сумарних антитіл набагато більший у пацієнтів з ХЛЛ, ніж у пацієнтів з НХЛ. Частота утворення антитіл до лікарського засобу після початку лікування була низькою у пацієнтів, які отримували полатузумаб ведотин як у комбінації з ритуксимабом, так і в монотерапії.</p> <p>У групі пацієнтів з НХЛ об'єктивна відповідь спостерігалась у пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу полатузумабу ведотину (на рівні 2,4 мг/кг, в монотерапії або в комбінації з</p>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



ритуксимабом). Об'єктивна відповідь також спостерігалась при застосуванні дози на рівні 1,8 мг/кг; мінімальна протипухлинна відповідь спостерігалась при застосуванні доз < 1,8 мг/кг. У пацієнтів з ХЛЛ об'єктивна відповідь не спостерігалась.

Результати цього дослідження свідчать, що профіль безпеки полатузумабу ведотину у режимі монотерапії та у комбінації з ритуксимабом був прийнятним. Однак необхідна подальша клінічна оцінка, оскільки кількість пацієнтів, які отримували комбіноване лікування, була занадто малою для того, щоб зробити будь-які остаточні висновки.

Загальні результати, наведені в цьому дослідженні, свідчать про необхідність проведення подальших досліджень застосування полатузумабу ведотину у режимі монотерапії або у комбінації з ритуксимабом пацієнтам з НХЛ.

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 <sup>®</sup>
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 GO29044. A Phase Ib/II Study Evaluating the Safety, Tolerability and Anti-Tumor Activity of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone in Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. Final Report No. 1095535, October 2019.
6. Clinical trial phase	Ib/II
7. Period of the clinical trial	First Patient Enrolled: 29 November 2013. Last Patient Last Visit: 20 December 2018.
8. Countries where the clinical trial was conducted	11 study sites: France (4 centers), United States (7centers)
9. Number of study participants	planned: 84-90 patients actual: a total of 85 patients were actually enrolled; however, due to a data transfer error from IXRS to RAVE, data for 1 patient was not captured. As this patient did not receive any study medication, only the intent-to-treat (ITT) analysis population was affected and data were captured for 84 patients (3 patients in the R-CHP treatment regimen non-DLBCL group, 51 patients in the R-CHP treatment regimen DLBCL group, 5 patients in the G-CHP treatment regimen non-DLBCL group, and 25 patients in the G-CHP treatment regimen DLBCL group).
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<b>Primary:</b>

	<p>To assess the safety and tolerability of the combination of polatuzumab vedotin (pola) with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisolone or prednisone (R-CHP) or obinutuzumab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisolone or prednisone (G-CHP) administered to patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and to determine the maximum tolerated dose (MTD) and schedule for polatuzumab vedotin given in combination with R-CHP or G-CHP to patients with B-cell NHL.</p> <p><b>Secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- To characterize the pharmacokinetics of polatuzumab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab or obinutuzumab in patients when given pola+R/G-CHP.</li> <li>- To make a preliminary assessment of efficacy as measured by complete response (CR) rate determined by positron emission tomography (PET)-computed tomography (CT) scan of pola+R/G-CHP administered to patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the expansion phase of the study.</li> <li>- To make a preliminary assessment of efficacy when pola+R/G-CHP are administered in combination to patients with previously untreated DLBCL, as measured by objective response (OR) rate, CR rate as determined by CT scan, duration of response (DOR), progression-free survival (PFS), event-free survival (EFS), and overall survival (OS).</li> <li>- To assess the immunogenicity of polatuzumab vedotin and obinutuzumab, as measured by the formation of anti-drug antibodies (ADAs).</li> <li>- To assess the potential relationships of such ADA (anti-polatuzumab vedotin or anti-obinutuzumab antibody) formation with other outcome measures (e.g., pharmacokinetics, efficacy, safety).</li> </ul>
11. Design of the clinical trial	Open-label, dose-escalation Phase Ib/II study with escalating doses of polatuzumab vedotin in combination with a standard regimen of an anti-CD20 antibody+ chemotherapy without vincristine (R-CHP or G-CHP) in patients with B-cell NHL
12. Main inclusion criteria	Adult (age ≥ 18 years) patients who had confirmed B-cell NHL in the dose-escalation portion of the study and previously untreated patients with DLBCL in the dose-expansion portion of the study

<p>13. The investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p>Polatuzumab vedotin, rituximab, obinutuzumab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone.</p> <p>Polatuzumab vedotin was a liquid solution composed of 10 mg/mL polatuzumab vedotin in L-histidine acetate, sucrose, and polysorbate 20, pH 5.5.</p> <p>Patients received treatment of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with one of two immunochemotherapy regimens: R-CHP or G-CHP. Patients received a total of six to eight cycles of pola+R/G-CHP. A standard cycle was 21 days in duration per protocol. The starting dose level for polatuzumab vedotin was 1.0 mg/kg. Polatuzumab vedotin was administered to patients by IV with use of syringes and syringe pumps.</p> <p>Six to eight cycles of rituximab at 375 mg/m<sup>2</sup> or obinutuzumab as an absolute (flat) dose of 1000 mg was administered by IV. CHP chemotherapy consisted of cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup> administered IV on Day 1), doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup> administered IV on Day 1) and prednisone or prednisolone (100 mg/day by mouth on Days 1-5). These regimens were administered every 21 days (or over 28 days for those patients who experienced toxicity that necessitated an extended cycle duration).</p>
<p>14. Comparator, dose, method of administration, strength</p>	<p>Not applicable</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p><b><u>Rituximab-CHP (R-CHP) + polatuzumab vedotin</u></b>  <b>R-CHP Treatment Regimen – non-DLBCL</b></p> <p>The most commonly (≥ 3 patients) taken concomitant medications included: 5-HT3 antagonists (3/3), analgesics (3/3), antihistamines (3/3), colony stimulating factors (3/3), proton pump inhibitors (3/3), and steroids (3/3).</p> <p>Two patients (2/3) had at least one previous chemotherapy treatment. Both patients received rituximab; 1 patient received rituximab in combination with cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP) and 1 patient received rituximab monotherapy.</p> <p><b>R-CHP Treatment Regimen – DLBCL</b></p> <p>The most commonly (≥ 50 % of patients) taken concomitant medications included: analgesics (46/50; 92.0 %), antihistamines (45/50; 90.0 %), colony stimulating factors (44/50; 88.0%), 5-HT3 antagonists (37/50; 74.0%), steroids (37/50; 74.0%), supplements</p>

	<p>(33/50; 66.0%), proton pump inhibitors (32/50; 64.0%), opioid analgesics (28/50; 56.0%), anticoagulants (27/50; 54.0%), antiviral agents (27/50; 54.0%), antigout agents for hyperuricemia (26/50; 52.0%), antiemetics (25/50; 50.0%).</p> <p>No patients in the R-CHP treatment regimen, DLBCL group had previous systemic lymphoma therapy.</p> <p><b><u>Obinutuzumab-CHP (G-CHP) + polatuzumab vedotin</u></b></p> <p><b>G-CHP Treatment Regimen – non-DLBCL</b></p> <p>The most commonly (<math>\geq 3</math> patients) taken concomitant medications included: benzodiazepines (4/4), opioid analgesics (4/4), 5-HT3 antagonists (3/4), antigout agents (3/4), and antihistamines (3/4).</p> <p>No patients in the G-CHP treatment regimen, non-DLBCL group had previous systemic lymphoma therapy.</p> <p><b>G-CHP Treatment Regimen – DLBCL</b></p> <p>The most commonly (<math>\geq 50\%</math> of patients) taken concomitant medications included: antihistamines (18/25; 72.0%), 5-HT3 antagonists (17/25; 68.0%), supplements (17/25; 68.0%), colony stimulating factors (15/25; 60.0%), steroids (15/25; 60.0%), analgesics (14/25; 56.0%), and antigout agents (13/25; 52.0%).</p> <p>No patients in the G-CHP treatment regimen, non-DLBCL group had previous systemic lymphoma therapy.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Complete response (CR) rate by CT scan with and without PET, objective response (OR) rate, duration of response (DOR), progression-free survival (PFS), event-free survival (EFS), and overall survival (OS); all assessed by the investigator.</p> <p><b><u>Pharmacokinetics:</u></b></p> <p>Individual serum and/or plasma concentrations of polatuzumab vedotin analytes (antibody-conjugated mono-methyl auristatin E [acMMAE], total antibody, and unconjugated MMAE), obinutuzumab, rituximab, cyclophosphamide, and doxorubicin versus time and summary statistics of concentration data computed for each scheduled sampling time for each analyte.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Adverse events (AEs), including serious adverse events (SAEs) and adverse events of special interest (AESIs)/ selected AEs; measurement of protocol-specified laboratory assessments; measurement of protocol-specified vital signs; and other protocol-</p>

	<p>specified tests that are deemed critical to the safety evaluation of the study.</p> <p><u>Immunogenicity</u> Prevalence of ADAs at baseline and incidence of ADAs post-baseline.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Efficacy and safety results were summarized by each treatment regimen and dose level of polatuzumab vedotin.</p> <p>The main analysis population for the efficacy and safety analysis was the safety evaluable population, which was defined as patients who received at least one dose of study treatment.</p> <p><u>Efficacy</u>: CR rate was estimated by the number and percentage of responders with corresponding 90 % confidence intervals (CIs) was presented. Estimates of the median PFS, DOR, OS and the corresponding two-sided 95 % CI were presented along with the estimates for the 25th and 75th percentiles in all patients. The Kaplan-Meier (KM) approach was used to estimate the distribution of DOR, PFS, EFS, and OS in all patients.</p> <p><u>Pharmacokinetics/Safety/Immunogenicity</u>: The parameters were summarized using descriptive statistics.</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p><b>Rituximab-CHP (R-CHP)+polatuzumab vedotin</b></p> <p>The R-CHP non-DLBCL population (n=3) was exclusively White (3/3) and predominately male (2/3), with a median age of 69.0 years (range: 68–72 years). All patients were ≥ 65 years old (3/3).</p> <p>The R-CHP DLBCL population (n=50) was predominately White (43/50; 86.0%) and female (26/50; 52.0%), with a median age of 68.5 years (range: 45-80 years). The majority of patients were ≥ 65 years old (37/50; 74.0%) with 4 patients (4/5; 80.0%) and 31 patients (31/40; 77.5%) in the 1.8 mg/kg-dose group and 1.8 mg/kg-dose expansion group, respectively, and 1 patient each in the 1.0 mg/kg dose group and 1.4 mg/kg dose group.</p> <p><b>Obinutuzumab-CHP (G-CHP) + polatuzumab vedotin</b></p> <p>The G-CHP non-DLBCL population (n=4) was predominately White (3/4), with an even distribution of males and females. The median age was 66.0 years (range: 62–74years), and 50% of patients were ≥ 65 years old.</p> <p>The G-CHP DLBCL population (n=25) was predominately White (23/25; 92.0%) and male (15/25;</p>

	60.0%), with a median age of 67.0 years (range: 28–77 years). A total of 14 patients (56.0%) were ≥ 65 years old.
20. Efficacy results	<p><b>R-CHP Treatment Regimen – non-DLBCL</b></p> <p>A total of 3 patients in the R-CHP treatment regimen, non-DLBCL were included in the efficacy analysis. Due to a medication error, 1 patient received polatuzumab vedotin at 2.4 mg/kg instead of the protocol defined 1.8 mg/kg so this patient’s data is presented separately from patients who received polatuzumab vedotin at 1.8 mg/kg.</p> <p>Due to small patient population in this treatment regimen, meaningful interpretation of efficacy data cannot be done.</p> <p><b>R-CHP Treatment Regimen – DLBCL</b></p> <p>A total of 50 patients in the R-CHP treatment regimen, DLBCL were included in the efficacy analysis. The efficacy results are summarized below:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The CR rate by CT/MRI with PET scan was 78.0% (39/50; 90% CI: 66.22, 87.14).</li> <li>- The 24-month PFS was 100.0% (95% CI: 100.00, 100.00), 100.0% (95% CI: 100.00, 100.00), 80.0% (95% CI: 44.94, 100.00), and 77.50% (95% CI: 64.56, 90.44) in the 1.0 mg/kg-, 1.4 mg/kg-, 1.8 mg/kg-, and 1.8 mg/kg-dose expansion group.</li> </ul> <p>Median PFS was not reached.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The 24-month DOR was 100.0% (95% CI: 100.00, 100.00), 100.0% (95% CI: 100.00, 100.00), 80.0% (95% CI: 44.94, 100.00), and 83.60% (95% CI: 71.59, 95.61) in the 1.0 mg/kg-, 1.4 mg/kg-, 1.8 mg/kg-, and 1.8 mg/kg-dose expansion group.</li> </ul> <p>Median DOR was not reached.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The 24-month EFS duration was 100.0% (95%CI: 100.0, 100.0), 100.0% (95%CI: 100.0, 100.0), 80.0% (95%CI: 44.94, 100.0), and 65.00% (95%CI: 50.22, 79.78) in the 1.0 mg/kg-, 1.4 mg/kg-, 1.8 mg/kg-, and 1.8 mg/kg-dose expansion group, respectively.</li> <li>- The 24-month OS was 92.50% (95% CI: 84.34, 100.00) in the 1.8 mg/kg-dose expansion group and 100.0% (95% CI: 100.00, 100.00) in the other dose groups.</li> </ul> <p><b>G-CHP Treatment Regimen – non-DLBCL</b></p> <p>A total of 4 patients in the G-CHP treatment regimen, non-DLBCL were included in the efficacy analysis.</p>



Due to small patient population in this treatment regimen, meaningful interpretation of efficacy data cannot be done.

#### **G-CHP Treatment Regimen – DLBCL**

A total of 25 patients in the G-CHP treatment regimen, DLBCL were included in the efficacy analysis. The efficacy results are summarized below:

- The CR rate by CT/MRI with PET scan was 80.0% (20/25; 90% CI: 62.46, 91.77).

- The 24-month PFS was 75.0% (95% CI: 32.57, 100.00), 100.0% (95% CI: 100.00, 100.00), and 88.24% (95% CI: 72.92, 100.00) in the 1.4 mg/kg-, 1.8 mg/kg-, and 1.8 mg/kg-dose expansion group, respectively.

Median PFS was not reached in any of the dose groups.

- The 24-month DOR was 100.0% (95% CI: 100.00, 100.00), 100.0% (95% CI: 100.00, 100.00), and 93.75% (95% CI: 81.89, 100.00) in the 1.4 mg/kg-, 1.8 mg/kg-, and 1.8 mg/kg-dose expansion group, respectively.

Median DOR was not reached in any of the dose groups.

- The 24-month EFS was 75.0% (95%CI: 32.57, 100.0), 75.0% (95%CI: 32.57, 100.0), and 82.35% (95%CI: 64.23, 100.0) in the 1.4 mg/kg-, 1.8 mg/kg-, and 1.8 mg/kg-dose expansion group, respectively.

Median EFS was not reached in any of the dose groups.

- The 24-month OS rate was 75.0% (95% CI: 32.57, 100.00), 100.0% (95% CI: 100.00, 100.00), and 87.84% (95% CI: 72.03, 100.00) in the 1.4 mg/kg-, 1.8 mg/kg-, and 1.8 mg/kg-dose expansion group, respectively.

The median OS was not reached in any of the dose groups.

#### **PHARMACOKINETIC RESULTS**

This final CSR presents PK data till the cut-off date of 29 December 2017. There was no additional analyses conducted for PK due to limited additional PK samples received after the cut-off of 29 December 2017.

This final CSR presents PK data till the cut-off date of 29 December 2017. There was no additional analyses conducted for PK due to limited additional PK samples received after the cut-off of 29 December 2017.

Pharmacokinetics of Polatuzumab Vedotin in Combination with R-CHP or G-CHP

- The overall pharmacokinetic (PK) properties of polatuzumab vedotin analytes (acMMAE, total antibody, and unconjugated MMAE) were generally similar between patients with mixed subtype B-NHL in the dose-escalation phase, and those with DLBCL in the dose-expansion phase, and between treatment groups (pola+R-CHP vs. pola+G-CHP).

- Following administration of 1.0–1.8 mg/kg of pola+R/G-CHP, systemic exposures increase approximately dose-proportionally for all polatuzumab vedotin analytes (acMMAE, total antibody, and unconjugated MMAE).

- Across patients in the Phase Ib dose escalation (with B-NHL) and Phase II expansion phases (with DLBCL), the range of cohort mean plasma/serum systemic exposure in Cycle 1 for patients receiving 1.8 mg/kg of pola+R/G-CHP was as follows:

Analyte	Parameter	N (range)	Value (range)
acMMAE	C <sub>max</sub> (ng/mL)	6-36	530-781
	AUC <sub>inf</sub> (ng*day/mL)	6-28	1850-2600
Total Antibody	C <sub>max</sub> (µg/mL)	6-36	32.2-39.1
	AUC <sub>inf</sub> (µg*day/mL)	5-29	186-222
Unconjugated MMAE	C <sub>max</sub> (ng/mL)	6-35	2.18-3.48
	AUC <sub>last</sub> (ng*day/mL)	5-27	21.4-27.0

- PK parameters from Cycle 1 for patients receiving 1.8 mg/kg of pola+R/G CHP revealed a small V<sub>ss</sub> that approximated the plasma/serum volume averaging between 57.7–99.3 mL/kg (N=6–28) for acMMAE and 74.0–91.6 mL/kg (N=5–29) for total antibody, low CL averaging between 12.8–18.9 mL/day/kg for acMMAE,

and 8.58–10.6 mL/day/kg for total antibody, and long t<sub>1/2</sub> averaging between 4.79–5.50 days for acMMAE (N=6–28) and 7.24–8.44 days (N=5–29) for total antibody.

- The pharmacokinetics of polatuzumab vedotin (measured as acMMAE or total antibody) across cohorts was characterized by a small V<sub>ss</sub> that approximated the plasma/serum volume, low clearance, and long mean t<sub>1/2</sub> ranging from 5 to 8 days.

- Approximately 2-fold higher plasma/serum pre-dose concentrations of acMMAE and total antibody with repeated dosing were observed between Cycle 2 and Cycle 4, reflective of mild accumulation.

- The T<sub>max</sub> for unconjugated MMAE of approximately 6 days in this study may not accurately reflect the true T<sub>max</sub> due to sparse sampling.

- Formation rate-limited kinetics of unconjugated MMAE was observed.

- The plasma exposure of unconjugated MMAE was low in comparison to acMMAE (< 2% compared to acMMAE, C<sub>max</sub> and AUC). No accumulation of unconjugated MMAE was observed following the every 3 weeks (q3w) regimen.

- The pharmacokinetics of polatuzumab vedotin did not appear to be substantially altered by CHP co-administration, based on cross-study comparisons to the pola+R/G combination in the absence of CHP in Study GO27834.

#### Pharmacokinetics of Rituximab in Combination with Polatuzumab Vedotin and CHP

Polatuzumab vedotin does not appear to have a clinically relevant impact on the pharmacokinetics of rituximab when given in combination. Mean trough levels of rituximab in patients with DLBCL following multiple doses of 1.8 mg/kg of pola+R-CHP in Study GO29044 were comparable to those seen in similar NHL patient populations, such as Study BO22334 in the absence of polatuzumab vedotin, and were also comparable to Study GO27834 in the absence of CHP.

#### Pharmacokinetics of Obinutuzumab in Combination with GO29044 Study Treatments

Polatuzumab vedotin does not appear to have a clinically relevant impact on the pharmacokinetics of obinutuzumab when given in combination. The PK behavior of obinutuzumab in combination with

	<p>polatuzumab vedotin and CHP in patients with DLBCL (Study GO29044) were similar to historical values with obinutuzumab in combination with polatuzumab vedotin absent CHP (Study GO27834), and were also generally comparable to single agent obinutuzumab therapy (Study BO21003).</p> <p><u>Pharmacokinetics of Cyclophosphamide and Doxorubicin in Combination with GO29044 Study Treatments</u></p> <p>Polatuzumab vedotin does not appear to have a clinically relevant impact on the pharmacokinetics of cyclophosphamide or doxorubicin when given in combination. No significant difference in cyclophosphamide or doxorubicin PK was observed for DLBCL patients receiving 1.8 mg/kg of pola+R/G-CHP based on similar cross-cycle exposure comparisons of each analyte both prior to and after administration of polatuzumab vedotin. Comparisons of Cycle 1 exposures of cyclophosphamide and doxorubicin (prior to polatuzumab vedotin administration) were similar to those in Cycle 3 (after polatuzumab vedotin administration).</p>
21. Safety results	<p>A summary of the safety data at last patient last visit (LPLV), 20 December 2018, in different treatment regimens is described below:</p> <p><u>R-CHP Treatment Regimen – non-DLBCL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- All 3 patients had at least one AE.</li> <li>- The most common AEs were dizziness, fatigue, and nausea.</li> <li>- Two patients had at least one Grade <math>\geq</math> 3 AE; 1 patient (1/1) had a Grade 3 thrombocytopenia in the 1.0 mg/kg-dose group and 1 patient (1/1) had a Grade 4 neutropenia in the 1.8 mg/kg-dose group. Both events were resolved.</li> <li>- There were no fatal (Grade 5) AEs reported. One patient in the 1.8 mg/kg-dose group died due to disease progression.</li> <li>- Two patients had at least one SAE; 1 patient (1/1) in the 1.0 mg/kg-dose group reported a Grade 1 infusion related reaction (IRR) and 1 patient (1/1) in the 1.8 mg/kg-dose group reported a Grade 2 dysphagia.</li> <li>- One patient each had discontinuation of polatuzumab vedotin, rituximab, and prednisone.</li> </ul> <p>There were no AEs leading to discontinuation of cyclophosphamide and doxorubicin.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- There were no DLTs reported in the R-CHP treatment regimen, non-DLBCL group.</li> </ul>

Due to a medication error, 1 patient received polatuzumab vedotin at 2.4 mg/kg instead of the protocol defined 1.8 mg/kg therefore this patient's data will be presented separately from patients who received polatuzumab vedotin at 1.8 mg/kg.

R-CHP Treatment Regimen – DLBCL

- All 50 patients had at least one AE.
- The most frequently (> 20% patients) reported AEs were diarrhea, fatigue, nausea, neutropenia, anemia, and constipation.

- Thirty one patients (31/50; 62.0%) had at least one Grade 3–4 AE; 1/2 patients in the 1.0 mg/kg-dose group; 1 patient (1/3 patients in the 1.4 mg/kg-dose group, 4/5 patients in the 1.8 mg/kg-dose group, and 25/40 in the 1.8 mg/kg-dose expansion group. Except one fatal event of atrial fibrillation, all events were resolved.

- There was one fatal (Grade 5) AE of atrial fibrillation reported in the 1.8 mg/kg-dose expansion group. Three patients died due to disease progression.

- Nineteen patients (19/50; 38.0%) had at least one SAE; 1/3 patients in the 1.4 mg/kg-dose group, 3/5 patients in the 1.8 mg/kg-dose group, and 15/40 patients in the 1.8 mg/kg-dose expansion group. The most common SAE was febrile neutropenia.

- Four patients (4/50; 8.0%) had AEs leading to discontinuation of polatuzumab vedotin; all 4 patients were in the 1.8 mg/kg-dose expansion group. Three patients (3/50; 6.0%), all in the 1.8 mg/kg dose expansion group, had an AE leading to discontinuation of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone for each of the study drug.

- There was 1 patient with a DLT of Grade 4 pulmonary embolism in the R-CHP treatment regimen, DLBCL group. The event resolved in 5 days with anticoagulant and interruption of study drugs.

G-CHP Treatment Regimen – non-DLBCL

- All 4 patients had at least one AE.

- The most common AEs were alopecia, diarrhea, headache, muscle spasms, nausea, neutropenia, and paranasal sinus hypersecretion.

- Three patients (3/4) had at least one Grade  $\geq 3$  AE; 1/4 patients in the 1.4 mg/kg-dose group had Grade 3 AEs, and 1/2 patients in the 1.4 mg/kg- and 1.8 mg/kg-dose groups each had Grade 4 AEs. The Grade 3 AEs were platelet count decreased, hyponatremia, and

hypertension. The Grade 4 AEs were neutropenia. All Grade 3 and Grade 4 events were resolved.

- There were no fatal (Grade 5) AEs or deaths reported.

- There were no SAEs reported.

- There were no AEs leading to discontinuation of any study drug.

- There were no DLTs reported in the G-CHP treatment regimen, non-DLBCL group.

#### G-CHP Treatment Regimen – DLBCL

- All 25 patients had at least one AE.

- The most common AEs were fatigue, nausea, diarrhea, neutropenia, and alopecia.

- Nineteen patients (19/25; 76.0%) had at least one AE Grade 3-4; 4/4 patients in the 1.4 mg/kg-dose group; 4/4 patients in the 1.8 mg/kg dose group, and 11/17 patients in the 1.8 mg/kg-dose expansion group.

- There was one fatal (Grade 5) AE of septic shock reported in the 1.8 mg/kg-dose expansion group. Two patients died due to disease progression; one patient each in the 1.4 mg/kg dose group and 1.8 mg/kg-dose expansion group.

- Ten patients (10/25; 40.0%) had at least one SAE; 1/4 patients in the 1.4 mg/kg-dose group, 3/4 patients in the 1.8 mg/kg-dose group, and 6/17 patients in the 1.8 mg/kg-dose expansion group. Eight patients (8/25; 32.0%) had at least one treatment-related SAE. The most common SAE was febrile neutropenia (7/25 patients).

- Four patients (4/25; 16.0%) had AEs leading to discontinuation of polatuzumab vedotin; 2/4 patients in the 1.8 mg/kg-dose group and 2/17 patients in the 1.8 mg/kg dose expansion group. A total of 4 patients (4/25; 16.0%) had AEs leading to discontinuation of obinutuzumab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone for each study drug; 2 patients (2/4, 50.0%) in the 1.8 mg/kg dose group and 2 patients (2/17, 11.8%) in the 1.8 mg/kg dose expansion group.

- There was 1 patient with DLTs of febrile neutropenia and thrombocytopenia in the G-CHP treatment regimen, DLBCL group. The events didn't lead to any changes in study treatment, and resolved in 6 days with the treatment of granulocyte colony-stimulating factor (GCSF), antibiotics, and platelet transfusion.

#### IMMUNOGENICITY

	<p>The overall treatment-emergent ADA response rate in all polatuzumab vedotin treatment groups was 0.0% (0 of 63 evaluable patients). False-negative results are unlikely as levels of circulating ADC were below levels expected to interfere in the assay based on the drug tolerance profile of the assay. The low incidence of ADAs in patients receiving polatuzumab vedotin suggests that the immunogenicity potential is low and this is not unusual given these are B-cell targets. Due to the lack of ADA-positive results, no conclusions can be drawn concerning a potential effect of ADA on PK, safety, or efficacy at this time. Patients will continue to be closely monitored for any potential immune response to polatuzumab vedotin for all current and future studies.</p> <p>The overall treatment-emergent ADA response rate in all obinutuzumab treatment groups was 0.0% (0 of 24 evaluable patients). It is possible that the levels of circulating obinutuzumab concentrations were high enough to interfere in the assay based on the drug tolerance profile of the assay. ADA monitoring will continue for up to one year post-treatment.</p>
22. Conclusion	<p>The primary objectives of the study were to determine the MTD and schedule of polatuzumab vedotin, as well as assess the safety and tolerability of pola+R/G-CHP to patients with B-cell NHL.</p> <p>The primary endpoint to determine the MTD and schedule was met at a polatuzumab vedotin dose of 1.8 mg/kg given every 21 days in combination with R/G-CHP for 6 or 8 cycles. The overall safety profile of pola+R/G-CHP administered to patients with B-cell NHL was manageable and consistent with established safety profiles of R-CHOP and G-CHOP in a similar patient population. The nature and frequency of the observed AEs were within the expected range of the safety profiles of R-CHOP and G-CHOP. No new safety signals were noted.</p> <p>The pharmacokinetics of polatuzumab vedotin was well characterized in this study and found to be independent of the NHL disease histology (mixed B-NHL or DLBCL). No clinically meaningful PK interactions among study treatments were observed, and the PK results were largely in line with expectations from previous studies employing polatuzumab vedotin, rituximab/obinutuzumab, and/or CHP. The PK analysis</p>

	<p>supports the combination of pola+R/G-CHP in B-NHL including DLBCL.</p> <p>No post-baseline ADAs to either polatuzumab vedotin or obinutuzumab were detected in any of the pola+R/G-CHP or pola+G CHP treatment groups, respectively.</p> <p>Polatuzumab vedotin in combination with R-CHP or G-CHP is effective in producing clinical response in patients with B-cell NHL. The majority of patients enrolled in the study was diagnosed with DLBCL, had not received prior therapy, and had poor prognostic factors such as high-intermediate risk and high risk International Prognostic Index (IPI). In these patients with previously untreated DLBCL, polatuzumab vedotin produced a high rate of complete response with encouraging PFS and OS when combined with either R-CHP or G-CHP that supports the further evaluation of polatuzumab vedotin with immunochemotherapy as a treatment in this disease setting.</p>
--	--

Applicant (Marketing Authorization Holder)

Basel, 05 October 201

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

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



### 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	Дослідження GO29044. Дослідження Ів/ІІ фази з вивчення безпеки, переносимості та протипухлинної активності полатузумабу ведотину (DCDS4501A) в комбінації з ритуксимабом або обінутузумабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном при лікуванні пацієнтів з В-клітинною неходжкінською лімфомою. Заключний звіт № 1095535. Жовтень 2019 року.
6. Фаза клінічного випробування	Ів/ІІ
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 29 листопада 2013 року. Останній візит останнього пацієнта: 20 грудня 2018 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	11 дослідницьких центрів: Франція (4 центри), Сполучені Штати Америки (7 центрів)
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 84–90 пацієнтів. Фактична: 85 пацієнтів були включені в дослідження; однак, через помилку при перенесенні даних із системи IXRS в систему RAVE, дані 1 пацієнта не були відображені. Оскільки цей пацієнт не отримував будь-якого досліджуваного лікування, це вплинуло лише на аналіз популяції в залежності від призначеного лікування (ІТТ), і були відображені дані 84 пацієнтів (3 пацієнти в групі лікування не-ДВВКЛ за схемою R-СНР, 51 пацієнт у групі лікування ДВВКЛ за схемою R-СНР, 5 пацієнтів у групі лікування не-ДВВКЛ за схемою G-СНР і 25 пацієнтів у групі лікування ДВВКЛ за схемою G-СНР).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна мета:</b> Оцінити безпеку та переносимість полатузумабу ведотину в комбінації з ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном або преднізоном (R-СНР) або з обінутузумабом, циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном або преднізоном (G-СНР) при лікуванні



	<p>пацієнтів з В-клітинною неходжкінською лімфомою (НХЛ) та встановити максимальну переносиму дозу (МПД) і схему введення полатузумабу ведотину в комбінації з R-СНР чи G-СНР пацієнтам з В-клітинною НХЛ.</p> <p><b>Вторинні цілі:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Охарактеризувати фармакокінетику полатузумабу ведотину, циклофосфаміду, доксорубіцину та ритуксимабу або обінутузумабу у пацієнтів, які отримували полатузумаб + R/G-СНР.</li> <li>- Здійснити попередню оцінку ефективності застосування схеми полатузумаб + R/G-СНР пацієнтам з раніше нелікованою дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ) за показником частоти повної відповіді (ПВ) на лікування за результатами позитронно-емісійної томографії (ПЕТ)-комп'ютерної томографії (КТ) у фазу розширення дослідження.</li> <li>- Здійснити попередню оцінку ефективності застосування комбінації полатузумаб + R/G-СНР пацієнтам з раніше нелікованою ДВВКЛ за показниками частоти об'єктивної відповіді (ОВ), частоти ПВ за результатами КТ, тривалості відповіді (ТВ), виживаності без прогресування (ВБП), виживаності без подій та загальної виживаності (ЗВ).</li> <li>- Оцінити імуногенність полатузумабу ведотину та обінутузумабу шляхом виявлення антитіл до лікарського засобу (ADA).</li> <li>- Оцінити потенційний зв'язок утворення таких ADA (до полатузумабу ведотину або до обінутузумабу) з іншими показниками (наприклад, параметрами фармакокінетики, ефективності, безпеки).</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите дослідження Ів/ІІ фази з підвищенням дози полатузумабу ведотину в комбінації зі стандартним режимом анти-CD20 антитіла + хіміотерапія без вінкристину (R-СНР або G-СНР) при застосуванні пацієнтам з В-клітинною НХЛ.
12. Основні критерії включення	Дорослі (віком $\geq 18$ років) пацієнти з підтвердженою В-клітинною НХЛ – в частині дослідження з підвищенням дози та раніше неліковані пацієнти з ДВВКЛ – в частині дослідження з розширенням дози.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Полатузумаб ведотин, ритуксимаб, обінутузумаб, циклофосфамід, доксорубіцин та преднізон.</p> <p>Полатузумаб ведотин застосовувався у формі рідкого розчину, що складався з полатузумабу ведотину 10 мг/мл у L-гістидин ацетаті, цукрозі та полісорбаті 20, рН 5,5.</p> <p>Пацієнти отримували лікування полатузумабом ведотином (DCDS4501A) у комбінації з одним з двох режимів імунохіміотерапії: R-СНР або G-СНР. Пацієнти</p>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



	<p>отримали загалом від 6 до 8 циклів полатузумаб + R/G-СНР. За протоколом тривалість стандартного циклу становила 21 день. Початкова доза полатузумабу ведотину становила 1,0 мг/кг. Полатузумаб ведотин вводили пацієнтам внутрішньовенно за допомогою шприців та шприцевих помп.</p> <p>Проведено 6–8 циклів ритуксимабу дозою 375 мг/м<sup>2</sup> або обінутузумабу повною (фіксованою) дозою 1000 мг внутрішньовенно. До складу режиму хіміотерапії СНР включено циклофосфамід (750 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в день 1), доксорубіцин (50 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в день 1) та преднізон або преднізолон (100 мг/добу перорально в дні 1–5). Ці режими застосовували кожен 21 день (або протягом 28 днів для пацієнтів, у яких виникали токсичні реакції, що зумовлювало необхідність подовження циклу).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовне.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p><b><u>Ритуксимаб-СНР (R-СНР) + полатузумаб ведотин</u></b>  <b>Режим лікування R-СНР – не-ДВВКЛ</b>  Супутні препарати, які застосовували найчастіше (≥ 3 пацієнтів), включали: антагоністи 5-НТЗ-рецепторів (3/3), анальгетики (3/3), антигістамінні препарати (3/3), колонієстимулюючі фактори (3/3), інгібітори протонної помпи (3/3) та стероїди (3/3).  Два пацієнти (2/3) отримували щонайменше одну попередню схему хіміотерапії. Обидва пацієнти отримували ритуксимаб; 1 пацієнт отримував ритуксимаб у комбінації з циклофосфамідом, вінкристином та преднізоном (СVP), і 1 пацієнт отримував монотерапію ритуксимабом.</p> <p><b>Режим лікування R-СНР – ДВВКЛ</b>  Супутні препарати, які застосовували найчастіше (≥ 50 % пацієнтів), включали: анальгетики (46/50; 92 %), антигістамінні препарати (45/50; 90 %), колонієстимулюючі фактори (44/50; 88 %), антагоністи 5-НТЗ-рецепторів (37/50; 74 %), стероїди (37/50; 74 %), добавки (33/50; 66 %), інгібітори протонної помпи (32/50; 64 %), опіоїдні анальгетики (28/50; 56 %), антикоагулянти (27/50; 54 %), протівірусні препарати (27/50; 54 %), засоби проти подагри при гіперурикемії (26/50; 52 %), протиблювотні засоби (25/50; 50 %).</p> <p>Жоден з пацієнт у групі ДВВКЛ, який отримував режим лікування R-СНР, не отримував попередню системну терапію з приводу лімфоми.</p> <p><b><u>Обінутузумаб-СНР (G-СНР) + полатузумаб ведотин</u></b>  <b>Режим лікування G-СНР – не-ДВВКЛ</b></p>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.  
ПІТАНЬ



	<p>Супутні препарати, які застосовували найчастіше (<math>\geq 3</math> пацієнтів), включали: бензодіазепіни (4/4), опіюїдні анальгетики (4/4), антагоністи 5-НТЗ-рецепторів (3/4), засоби проти подагри (3/4) та антигістамінні препарати (3/4).</p> <p>Жоден пацієнт у групі не-ДВВКЛ, який отримував режим лікування G-СНР, не отримував попередню системну терапію з приводу лімфоми.</p> <p><b>Режим лікування G-СНР – ДВВКЛ</b></p> <p>Супутні препарати, які застосовували найчастіше (<math>\geq 50</math> % пацієнтів), включали: антигістамінні препарати (18/25; 72 %), антагоністи 5-НТЗ-рецепторів (17/25; 68 %), добавки (17/25; 68 %), колонієстимулюючі фактори (15/25; 60 %), стероїди (15/25; 60 %), анальгетики (14/25; 56 %) та засоби проти подагри (13/25; 52 %).</p> <p>Жоден пацієнт у групі не-ДВВКЛ, який отримував режим лікування G-СНР, не отримував попередню системну терапію з приводу лімфоми.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Частота повної відповіді (ПВ) за результатами КТ з та без ПЕТ, частота об'єктивної відповіді (ОВ), тривалість відповіді (ТВ), виживаність без прогресування (ВБП), виживаність без подій та загальна виживаність (ЗВ). Усі показники визначали за оцінкою дослідника.</p> <p><u>Фармакокінетика:</u></p> <p>Окремі концентрації в сироватці та/або плазмі крові аналітів полатузумабу ведотину (кон'югований з антитілом монометил ауристатин Е [асММАЕ], сумарне антитіло та некон'югований ММАЕ), обінутузумабу, ритуксимабу, циклофосфаміду та доксорубіцину залежно від часу та зведена статистика даних щодо концентрації, обчисленої у кожен запланований момент часу відбору проб для кожного аналізу.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища (НЯ), у тому числі серйозні небажані явища (СНЯ) та небажані явища, що представляють особливий інтерес (НЯОІ)/окремі НЯ; визначення лабораторних показників за протоколом; оцінка основних показників життєдіяльності за протоколом та інші тести за протоколом, які вважалися необхідними для оцінки безпеки в даному дослідженні.</p> <p><u>Імуногенність</u></p> <p>Поширеність ADA на вихідному рівні та поширеність ADA після початкового виявлення.</p>
18. Статистичні методи	<p>Результати вивчення ефективності та безпеки узагальнено для кожного режиму лікування та дози полатузумабу ведотину.</p>

Переклад вірний  
Кудрявцев С.В.  
ЛІТАНЬ



Основна популяція для аналізу ефективності та безпеки – це популяція, що оцінювалась на предмет безпеки, визначена як пацієнти, які отримали щонайменше одну дозу досліджуваного лікування.

**Ефективність:** частота ПВ визначалася за кількістю та відсотком пацієнтів, які відповіли на лікування, із відповідним 90 % довірчим інтервалом (ДІ). У всіх пацієнтів визначення медіани ВБП, ТВ та ЗВ та відповідних двохсторонніх 95 % ДІ наведено разом з оцінкою 25-го та 75-го процентилів. Аналіз Каплана – Мейера застосовувався для розрахунку розподілу ТВ, ВБП, виживаності без подій та ЗВ у всіх пацієнтів.

**Фармакокінетика/безпека/імуногенність:** параметри узагальнені за допомогою методів описової статистики.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

**Ритуксимаб-СНР (R-СНР) + полатузумаб ведотин**

У групу R-СНР не-ДВВКЛ (n = 3) входили пацієнти виключно європеїдної раси (3/3) та переважно чоловічої статі (2/3), медіана віку становила 69 років (діапазон: 68–72 роки). Усі пацієнти були віком  $\geq 65$  років (3/3).

У групу R-СНР ДВВКЛ (n = 50) входили пацієнти переважно європеїдної раси (43/50; 86 %) та жіночої статі (26/50; 52 %), медіана віку становила 68,5 років (діапазон: 45–80 років). Більшість пацієнтів були віком  $\geq 65$  років (37/50; 74 %): 4 пацієнта (4/5; 80 %) та 31 пацієнт (31/40; 77,5 %) у групі дозування 1,8 мг/кг і в групі розширення дозування 1,8 мг/кг відповідно і по 1 пацієнту в групах дозування 1 мг/кг і в групі дозування 1,4 мг/кг.

**Обінутузумаб-СНР (G-СНР) + полатузумаб ведотин**

У групу G-СНР не-ДВВКЛ (n = 4) входили пацієнти переважно європеїдної раси (3/4) з рівномірним розподілом чоловіків та жінок. Медіана віку становила 66 років (діапазон: 62–74 роки) і 50 % пацієнтів були віком  $\geq 65$  років.

У групу G-СНР ДВВКЛ (n = 25) входили пацієнти переважно європеїдної раси (23/25; 92 %) та чоловічої статі (15/25; 60 %), медіана віку становила 67 років (діапазон: 28–77 років). Загалом 14 пацієнтів (56 %) були віком  $\geq 65$  років.

20. Результати ефективності

**Режим лікування R-СНР – не-ДВВКЛ**

Загалом дані 3 пацієнтів з не-ДВВКЛ, які отримували режим лікування R-СНР, були включені в аналіз ефективності. Через помилку застосування лікарського засобу 1 пацієнт отримав полатузумаб ведотин дозою 2,4 мг/кг замість визначеної протоколом дози 1,8 мг/кг, тому дані цього пацієнта були наведені окремо від даних пацієнтів, які отримували полатузумаб ведотин дозою 1,8 мг/кг.

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



Через малу популяцію пацієнтів, які отримували даний режим лікування, неможливо виконати змістовну інтерпретацію даних щодо ефективності.

#### **Режим лікування R-СНР – ДВВКЛ**

Загалом дані 50 пацієнтів з ДВВКЛ, які отримували режим лікування R-СНР, були включені в аналіз ефективності. Результати щодо ефективності наведені нижче.

- Частота ПВ за результатами КТ/МРТ із ПЕТ становила 78 % (39/50; 90 % ДІ: 66,22, 87,14).

- 24-місячна ВБП становила 100 % (95 % ДІ: 100, 100), 100 % (95 % ДІ: 100, 100), 80 % (95 % ДІ: 44,94, 100), і 77,5 % (95 % ДІ: 64,56, 90,44) у групах дозування 1 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,8 мг/кг і в групі розширеного дозування 1,8 мг/кг).

Медіана ВБП не досягнута.

- 24-місячна ТВ становила 100 % (95 % ДІ: 100, 100), 100 % (95 % ДІ: 100, 100), 80 % (95 % ДІ: 44,94, 100), і 83,6 % (95 % ДІ: 71,59, 95,61) у групах дозування 1 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,8 мг/кг і в групі розширеного дозування 1,8 мг/кг.

Медіана ТВ не досягнута.

- 24-місячна тривалість виживаності без подій становила 100 % (95 % ДІ: 100, 100), 100 % (95 % ДІ: 100, 100), 80 % (95 % ДІ: 44,94, 100) і 65 % (95 % ДІ: 50,22, 79,78) у групах дозування 1 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,8 мг/кг і в групі розширеного дозування 1,8 мг/кг відповідно.

- 24-місячна ЗВ становила 92,5 % (95 % ДІ: 84,34, 100) у групі розширеного дозування 1,8 мг/кг і 100 % (95 % ДІ: 100, 100) в інших групах дозування.

#### **Режим лікування G-СНР – не-ДВВКЛ**

Загалом дані 4 пацієнтів з не-ДВВКЛ, які отримували режим лікування G-СНР, були включені в аналіз ефективності.

Через малу популяцію пацієнтів, які отримували даний режим лікування, неможливо виконати змістовну інтерпретацію даних щодо ефективності.

#### **Режим лікування G-СНР – ДВВКЛ**

Загалом дані 25 пацієнтів з ДВВКЛ, які отримували режим лікування G-СНР, були включені в аналіз ефективності. Результати щодо ефективності наведені нижче:

- Частота ПВ за результатами КТ/МРТ із ПЕТ становила 80 % (20/25; 90 % ДІ: 62,46, 91,77).

- 24-місячна ВБП становила 75 % (95 % ДІ: 32,57, 100), 100 % (95 % ДІ: 100, 100) і 88,24 % (95 % ДІ: 72,92, 100) у групах дозування 1,4 мг/кг, 1,8 мг/кг і в групі розширеного дозування 1,8 мг/кг відповідно.



Медіана ВБП не була досягнута в будь-якій групі дозування.

- 24-місячна ТВ становила 100 % (95 % ДІ: 100, 100), 100 % (95 % ДІ: 100, 100) і 93,75 % (95 % ДІ: 81,89, 100) у групах дозування 1,4 мг/кг, 1,8 мг/кг і в групі розширеного дозування 1,8 мг/кг відповідно.

Медіана ТВ не була досягнута в будь-якій групі дозування.

- 24-місячна виживаність без подій становила 75 % (95 % ДІ: 32,57, 100), 75 % (95 % ДІ: 32,57, 100) і 82,35 % (95 % ДІ: 64,23, 100) у групах дозування 1,4 мг/кг, 1,8 мг/кг і в групі розширеного дозування 1,8 мг/кг відповідно.

Медіана виживаності без подій не була досягнута в будь-якій групі дозування.

- Частота 24-місячної ЗВ становила 75 % (95 % ДІ: 32,57, 100), 100 % (95 % ДІ: 100, 100) і 87,84 % (95 % ДІ: 72,03, 100) у групах дозування 1,4 мг/кг, 1,8 мг/кг і в групі розширеного дозування 1,8 мг/кг відповідно.

Медіана ЗВ не була досягнута в будь-якій групі дозування.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ЩОДО ФАРМАКОКІНЕТИКИ**

Цей заключний звіт про клінічне дослідження представляє дані щодо ФК до дати завершення збору даних 29 грудня 2017 року. Додаткові аналізи ФК не проводилися через обмежену кількість додаткових зразків для оцінки ФК після дати завершення збору даних 29 грудня 2017 року.

#### **Фармакокінетика полатузумабу ведотину у комбінації з R-СНР або G-СНР**

- загальні фармакокінетичні (ФК) властивості аналітів полатузумабу ведотину (асММАЕ, сумарне антитіло і некон'югований ММАЕ) загалом були подібними у пацієнтів із змішаним підтипом В-НХЛ у фазу підвищення дози та пацієнтів із ДВВКЛ у фазу розширення дози, а також між групами лікування (полатузумаб + R-СНР порівняно з полатузумаб + G-СНР).

- після введення дози 1–1,8 мг/кг полатузумабу ведотину + R/G-СНР системна експозиція збільшувалася приблизно пропорційно дозі для усіх аналітів полатузумабу ведотину (асММАЕ, сумарне антитіло і некон'югований ММАЕ).

- Серед пацієнтів, які брали участь у фазах підвищення дози (із В-НХЛ) фази Ів дослідження та розширення дози (із ДВВКЛ) фази ІІ дослідження, діапазон середньої системної експозиції в плазмі/сироватці крові когорти в циклі 1 для пацієнтів, які отримували 1,8 мг/кг полатузумабу + R/G-СНР, був таким:

Переклад вірний  
Кудрявцев Є.В.



Аналіт	Параметр	N (діапазон)	Значення (діапазон)
асММАЕ	$C_{max}$ (нг/мл)	6–36	530–781
	$AUC_{inf}$ (нг*добу/мл)	6–28	1850– 2600
Сумарне антитіло	$C_{max}$ (мкг/мл)	6–36	32,2–39,1
	$AUC_{inf}$ (мкг*добу/мл)	5–29	186–222
Некон'югований ММАЕ	$C_{max}$ (нг/мл)	6–35	2,18–3,48
	$AUC_{last}$ (нг*добу/мл)	5–27	21,4–27

- ФК параметри на момент циклу 1 у пацієнтів, які отримували 1,8 мг/кг полатузумабу + R/G СНР, виявили невеликий  $V_{ss}$ , який наближався до середнього об'єму плазми/сироватки крові на рівні 57,7–99,3 мл/кг (N = 6–28) для асММАЕ і 74–91,6 мл/кг (N = 5–29) для сумарного антитіла, низький кліренс в середніх межах 12,8–18,9 мл/добу/кг для асММАЕ і 8,58–10,6 мл/добу/кг для сумарного антитіла і тривалий  $t_{1/2}$  в середніх межах 4,79–5,50 днів для асММАЕ (N = 6–28) і 7,24–8,44 днів (N = 5–29) для сумарного антитіла.

- Фармакокінетика полатузумабу ведотину (що визначалась як асММАЕ або сумарне антитіло) в когортах характеризувалась невеликим  $V_{ss}$ , що наближався до об'єму плазми/сироватки крові, низьким кліренсом і тривалим  $t_{1/2}$  в діапазоні від 5 до 8 днів.

- При повторному введенні приблизно вдвічі вищі концентрації асММАЕ і сумарного антитіла в плазмі/сироватці крові перед введенням чергової дози спостерігались між циклами 2 і 4, що свідчить про незначну кумуляцію.

-  $T_{max}$  для некон'югованого ММАЕ приблизно 6 днів в цьому дослідженні може неточно відображати істинне  $T_{max}$  через вибіркове взяття зразків.

- Спостерігалась кінетика некон'югованого ММАЕ, обмежена швидкістю його утворення.

- Експозиція некон'югованого ММАЕ в плазмі крові була низькою порівняно з асММАЕ (< 2 % порівняно з асММАЕ,  $C_{max}$  і AUC). Накопичення некон'югованого ММАЕ не спостерігалось після режиму дозування кожні 3 тижні.

- На фармакокінетику полатузумабу ведотину суттєво не впливало одночасне застосування із СНР, виходячи з

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.





перехресного порівняння комбінованого лікування полатузумаб + R/G за відсутності СНР в дослідженні GO27834.

Фармакокінетика ритуксимабу в комбінації з полатузумабом ведотином та СНР

Полатузумаб ведотин не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику ритуксимабу при комбінованому лікуванні. Середні мінімальні рівні ритуксимабу у пацієнтів із ДВВКЛ після багаторазового введення 1,8 мг/кг полатузумабу + R-СНР у дослідженні GO29044 були порівнянними з такими, що спостерігались у популяції пацієнтів із НХЛ (такій як в дослідженні VO22334) за відсутності застосування полатузумабу ведотину, і були також порівнянними до дослідження GO27834 за відсутності СНР.

Фармакокінетика обінутузумабу в комбінації із досліджуваним лікуванням випробування GO29044

Полатузумаб ведотин не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику обінутузумабу при комбінованому лікуванні. Фармакокінетика обінутузумабу при комбінованому лікуванні із полатузумабом ведотином та СНР у пацієнтів із ДВВКЛ (дослідження GO29044) була подібною до історичних показників застосування обінутузумабу в комбінації з СНР без полатузумабу ведотину (дослідження GO27834) і також загалом була порівнянною з монотерапією обінутузумабом (дослідження VO21003).

Фармакокінетика циклофосфаміду та доксорубіцину в комбінації із досліджуваним лікуванням випробування GO29044

Полатузумаб ведотин не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику циклофосфаміду або доксорубіцину при комбінованому лікуванні. Не спостерігалось суттєвої різниці у ФК циклофосфаміду або доксорубіцину у пацієнтів із ДВВКЛ, які отримували 1,8 мг/кг полатузумабу + R/G-СНР, виходячи з подібних результатів експозиції кожного аналізу у всіх циклах до та після введення полатузумабу ведотину. Порівняння експозиції циклофосфаміду та доксорубіцину у циклі 1 (до введення полатузумабу ведотину) було подібним до такого у циклі 3 (після введення полатузумабу ведотину).

21. Результати безпеки

Резюме даних з безпеки на момент останнього візиту останнього пацієнта (LPLV), 20 грудня 2018 року, для різних режимів лікування описано нижче.

**Режим лікування R-СНР – не-ДВВКЛ**

- В усіх 3 пацієнтів спостерігалось щонайменше одне НЯ.

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.

- Найбільш частими НЯ були запаморочення, стомлюваність та нудота.

- У 2 пацієнтів спостерігалось принаймні одне НЯ  $\geq 3$  ступеня: у 1 пацієнта (1/1) – НЯ 3 ступеня (тромбоцитопенія) в групі дозування 1 мг/кг і у 1 пацієнта (1/1) спостерігалось НЯ 4 ступеня (нейтропенія) в групі дозування 1,8 мг/кг. Обидва явища зникли.

- Не повідомлялося про НЯ з летальним наслідком (5 ступеня). Один пацієнт у групі дозування 1,8 мг/кг помер внаслідок прогресування захворювання.

- У 2 пацієнтів спостерігалось принаймні одне СНЯ: 1 пацієнт (1/1) у групі дозування 1 мг/кг повідомив про інфузійну реакцію 1 ступеня та 1 пацієнт (1/1) у групі дозування 1,8 мг/кг повідомив про дисфагію 2 ступеня.

- По одному пацієнту передчасно припинили застосування полатузумабу ведотину, ритуксимабу та преднізону.

Не спостерігалось НЯ, що призвели до передчасної відміни циклофосаміду та доксорубіцину.

- У групі пацієнтів з не-ДВВКЛ, які отримували режим лікування R-СНР, не повідомлялося про дозолімітуючі токсичні ефекти (ДЛТ).

Через помилку застосування лікарського засобу 1 пацієнт отримав полатузумаб ведотин дозою 2,4 мг/кг замість визначеної протоколом дози 1,8 мг/кг, тому дані цього пацієнта були наведені окремо від пацієнтів, які отримували полатузумаб ведотин дозою 1,8 мг/кг.

#### **Режим лікування R-СНР – ДВВКЛ**

- В усіх 50 пацієнтів спостерігалось щонайменше одне НЯ.

- Найчастіше зареєстрованими ( $> 20\%$  пацієнтів) НЯ були діарея, стомлюваність, нудота, нейтропенія, анемія та закріп.

- У 31 пацієнта (31/50; 60 %) спостерігалось принаймні одне НЯ 3–4 ступеня: у 1 з 2 пацієнтів у групі дозування 1 мг/кг спостерігалось НЯ 3–4 ступеня; у 1 пацієнта (1/3) в групі дозування 1,4 мг/кг, у 4 з 5 пацієнтів у групі дозування 1,8 мг/кг і у 25 з 40 пацієнтів у групі розширення дозування 1,8 мг/кг. За винятком одного летального випадку внаслідок фібриляції передсердь усі явища припинились.

- Повідомлялося про одне НЯ з летальним наслідком (5 ступеня) – фібриляцію передсердь – в групі розширення дозування 1,8 мг/кг. Три пацієнти померли внаслідок прогресування захворювання.

- Повідомлялося щонайменше про одне СНЯ у 19 пацієнтів (19/50; 38 %): у 1 з 3 пацієнтів у групі дозування 1,4 мг/кг, у 3 з 5 пацієнтів у групі дозування 1,8 мг/кг і у 15

Переклад вірний  
Кудрявець С.В.

з 40 пацієнтів у групі розширення дозування 1,8 мг/кг. Найбільш поширеним СНЯ була фебрильна нейтропенія.

- У 4 пацієнтів (4/50; 8 %) спостерігалися НЯ, що призвели до передчасної відміни полатузумабу ведотину; усі 4 пацієнта входили в групу розширення дозування 1,8 мг/кг. Три пацієнти (3/50; 6 %), усі з групи розширення дозування 1,8 мг/кг, мали НЯ, що призвели до передчасної відміни ритуксимабу, циклофосфаміду та преднізону, кожного досліджуваного препарату.

- У групі пацієнтів з ДВВКЛ, які отримували лікування за схемою R-СНР, у 1 пацієнта спостерігався ДЛТ 4 ступеня (тромбоемболія легеневої артерії). На фоні лікування антикоагулянтами та відміни досліджуваних препаратів це ускладнення зникло через 5 днів.

#### **Режим лікування G-СНР – не-ДВВКЛ**

- Усі 4 пацієнти мали щонайменше одне НЯ.

- Найбільш поширеними НЯ були алопеція, діарея, головний біль, м'язові спазми, нудота, нейтропенія та гіперсекреція у придаткових пазухах носа.

- У 3 пацієнтів (3/4) спостерігалось щонайменше одне НЯ  $\geq 3$  ступеня: у 1 з 4 пацієнтів у групі дозування 1,4 мг/кг – НЯ 3 ступеня і у 1 з 2 пацієнтів у групах дозування 1,4 мг/кг та 1,8 мг/кг – НЯ 4 ступеня. Побічними ефектами 3 ступеня були зменшення числа тромбоцитів, гіпонатріємія та артеріальна гіпертензія, а НЯ 4 ступеня – нейтропенія. Усі НЯ 3 і 4 ступеня припинились.

- Не повідомлялося про НЯ з летальними наслідками (5 ступеня) або випадки смерті.

- Не повідомлялося про СНЯ.

- Не спостерігалось НЯ, що призвели до передчасного припинення застосування будь-якого досліджуваного лікування.

- У групі пацієнтів з не-ДВВКЛ, які отримували лікування за схемою G-СНР, не зафіксовано випадків ДЛТ.

#### **Режим лікування G-СНР – ДВВКЛ**

- У всіх 25 пацієнтів спостерігалось щонайменше одне НЯ.

- Найбільш поширеними НЯ були стомлюваність, нудота, діарея, нейтропенія та алопеція.

- У 19 (19/25; 76 %) пацієнтів спостерігалось щонайменше одне НЯ 3–4 ступеня: у 4 з 4 пацієнтів – у групі дозування 1,4 мг/кг; 4 з 4 пацієнтів – у групі дозування 1,8 мг/кг та у 11 з 17 пацієнтів – у групі розширення дозування 1,8 мг/кг.

- Повідомлено про одне НЯ з летальним наслідком (5 ступеня) – септичний шок – у групі розширення дозування 1,8 мг/кг. Два пацієнта померли внаслідок прогресування захворювання; по одному пацієнту в групі

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.

дозування 1,4 мг/кг та в групі розширеного дозування 1,8 мг/кг.

- У 10 пацієнтів (10/25; 40 %) спостерігалось щонайменше одне СНЯ: у 1 з 4 пацієнтів у групі дозування 1,4 мг/кг, 3 з 4 пацієнтів – у групі дозування 1,8 мг/кг, і 6 з 17 пацієнтів – у групі розширеного дозування 1,8 мг/кг. У 8 пацієнтів (8/25; 32 %) спостерігалось щонайменше одне СНЯ, пов'язане з лікуванням. Найбільш поширеним СНЯ була фебрильна нейтропенія (7 з 25 пацієнтів).

- У 4 пацієнтів (4/25; 16 %) спостерігалися НЯ, що призвели до передчасного припинення застосування полатузумабу ведотину: 2 з 4 пацієнтів – у групі дозування 1,8 мг/кг і 2 з 17 пацієнтів – у групі розширення дозування 1,8 мг/кг. Загалом 4 пацієнти (4/25; 16 %) мали НЯ, що призвели до передчасного припинення застосування кожного з досліджуваних лікарських засобів (обінутузумабу, циклофосфаміду, доксорубіцину та преднізону): 2 пацієнта (2/4, 50 %) в групі дозування 1,8 мг/кг і 2 пацієнта (2/17, 11,8 %) в групі розширення дозування 1,8 мг/кг.

- У 1 пацієнта з ДВВКЛ розвинулися ДЛТ (фебрильна нейтропенія і тромбоцитопенія) при застосуванні схеми G-SHR. Ці явища не призвели до зміни досліджуваного лікування і зникли через 6 днів на фоні лікування за допомогою Г-КСФ, антибіотиків та переливання тромбоцитів.

#### ІМУНОГЕННІСТЬ

Загальна частота утворення ADA під час лікування в усіх групах лікування полатузумабом ведотином становила 0,0 % (0 із 63 обстежених пацієнтів). Хибно негативні результати є малоімовірними, оскільки рівень циркулюючого кон'югату антитіла з препаратом (ADC) був нижче очікуваного рівня впливу на результати аналізу на підставі профілю переносимості лікарського засобу в аналізі. Низька частота утворення ADA у пацієнтів, які отримували полатузумаб ведотин, свідчить, що потенціал імуногенності є низьким і це не є незвичним, враховуючи, що це В-клітини є мішенями. Через відсутність позитивних результатів щодо ADA на даний час не можна зробити висновки стосовно потенційного впливу ADA на ФК, безпеку чи ефективність. Буде продовжуватися ретельний моніторинг пацієнтів на предмет будь-якої потенційної імуноної відповіді на полатузумаб ведотин в усіх поточних та подальших дослідженнях.



	<p>Загальна частота утворення ADA під час лікування в усіх групах лікування обінутузумабом становила 0,0 % (0 із 24 обстежених пацієнтів). Можливо, що концентрації циркулюючого обінутузумабу були досить високими для впливу на результати аналізу на підставі профілю переносимості лікарського засобу в аналізі. Моніторинг ADA буде продовжуватися до одного року після лікування.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Основними цілями дослідження було встановити МПД та схему застосування полатузумабу ведотину, а також оцінити безпеку та переносимість застосування схеми полатузумаб + R/G-СНР пацієнтам з В-клітинною НХЛ.</p> <p>Первинна кінцева точка (встановлення МПД та схеми застосування) була досягнута при застосуванні полатузумабу ведотину дозою 1,8 мг/кг кожен 21 день у комбінації з R/G-СНР протягом 6 або 8 циклів.</p> <p>Загальний профіль безпеки схеми полатузумаб + R/G-СНР, що застосовувалась пацієнтам з В-клітинною НХЛ, був контрольованим та порівняним з встановленим профілем безпеки схем R-СНОР та G-СНОР в подібній популяції пацієнтів. Характер та тяжкість НЯ, що спостерігалися, знаходилися в межах очікуваного діапазону профілів безпеки схем R-СНОР та G-СНОР. Нових сигналів щодо безпеки не виявлено.</p> <p>Фармакокінетика полатузумабу ведотину була добре охарактеризована у даному дослідженні, і було виявлено, що фармакокінетика не залежить від гістологічного типу НХЛ (змішана В-клітинна НХЛ або ДВВКЛ). Не спостерігалось клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій між досліджуваними препаратами, та результати вивчення фармакокінетики загалом відповідали очікуванням з попередніх досліджень полатузумабу ведотину, ритуксимабу/обінутузумабу та/або СНР. Фармакокінетичний аналіз підтверджує застосування комбінації полатузумаб + R/G-СНР при В-клітинній НХЛ, у тому числі при ДВВКЛ.</p> <p>При визначенні після вихідного рівня не були виявлені антитіла до полатузумабу ведотину або обінутузумабу в будь-якій з груп лікування за схемами полатузумаб + R/G-СНР або полатузумаб + G-СНР відповідно.</p> <p>Полатузумаб ведотин у комбінації з R-СНР або G-СНР є ефективним у забезпеченні клінічної відповіді при лікуванні пацієнтів з В-клітинною НХЛ. У більшості пацієнтів, включених у дослідження, було діагностовано ДВВКЛ, вони раніше не отримували терапію та мали несприятливі прогностичні фактори, такі як високий проміжний ризик і високий ризик за Міжнародним прогностичним індексом</p>

Переклад вірний  
Кудрявець Є.В.



(МПП). У цих пацієнтів з раніше нелікованою ДВВКЛ полатузумаб ведотин забезпечував високу частоту повної відповіді з покращенням ВВП і ЗВ при поєднанні з R-СНР або G-СНР, що підтверджує необхідність подальшого вивчення застосування полатузумабу ведотину з імунотерапією у лікуванні цього захворювання.

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

