

Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	POLIVY®
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	<p>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)</p> <p>Other medicinal product</p> <p>New active substance (AS)</p>
2) Trials conducted	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
2. Pharmacology:	<p>Polatuzumab vedotin is a CD79b-targeted antibody-drug conjugate (ADC) that preferentially delivers a potent anti-mitotic agent (monomethyl auristatin E [MMAE]) to B cells, which results in anti-cancer activity against B-cell malignancies.</p>
1) primary pharmacodynamics	<p>In vitro primary pharmacodynamics</p> <p>Polatuzumab vedotin binds CD79b with high affinity (Study 10-2298), is rapidly internalized upon binding, and has selective, potent activity in CD79b-positive Ramos cells (Study 10-2308). Polatuzumab vedotin and the polatuzumab antibody bound similarly to human Fcγ-receptors (FcγRs) (Study 10-2764).</p> <p>Both polatuzumab vedotin and the polatuzumab antibody induced moderate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) in BJAB (Burkitt lymphoma) cells at concentrations up to 10 µg/mL, but with at least a one order of magnitude lower activity compared to rituximab (Study 10-2764). Polatuzumab vedotin had no in vitro complement-dependent cytotoxicity (CDC) activity in BJAB cells with complement derived from rabbit serum, whereas the positive control rituximab showed robust CDC activity (Study 10-2764). The polatuzumab antibody did not induce elevation of known pro-inflammatory cytokines in in vitro cytokine release assays. Although moderate elevations of interleukin-1α and interferon-inducible protein</p>

10 were observed, these cytokines are not involved in B-cell signaling through CD79b or known to be associated with cytokine release syndromes in vivo (Study10-2299).

In vivo primary pharmacodynamics

Polatuzumab vedotin as a single agent displayed robust, dose-dependent inhibition of tumor growth in the CD79b-positive models. Dose dependent inhibition of tumor growth following single doses of polatuzumab vedotin was seen for all xenograft models (Studies 09-0406B, 09-0406 D, and 09-0406E).

In the more sensitive BJAB-luc model, tumor growth inhibition was observed at polatuzumab vedotin doses of 0.5mg/kg IV, whereas robust efficacy including complete remissions were observed at 2 and 4mg/kg IV (7 of 8 and 8of 8 mice achieving complete responses [CRs], respectively) (Study09-0406E).

In the less sensitive WSU-DLCL2 model, tumor growth inhibition was clearly observed at polatuzumab vedotin doses of 3 mg/kg IV, whereas complete remissions were observed at 12 mg/kg IV (7 of 8 mice achieving CRs) (Study 09-0406 D).

Anti-tumor activity of polatuzumab vedotin is driven primarily by targeted delivery of MMAE to the tumor and not nonspecific effects of the ADC or an effect of the polatuzumab antibody in the absence of MMAE in xenograft models (Studies 09-0406B, 09-0406D, and 09-0406 E).

The polatuzumab antibody and the non-binding ADC control had little efficacy, if any, whereas the equivalent dose of polatuzumab vedotin resulted in complete tumor remissions (Studies 09-0406 B, 09-0406 D, and 09-0406 E).

In Vivo Pharmacological Activity on Peripheral B Cells. The pharmacologic activity of the surrogate ADC was demonstrated in single- and repeat-dose studies in cynomolgus monkeys as evidenced by the reduction of peripheral blood CD20+ B cells (using 0.3-3mg/kg IV [Study10-0899] and 3-5 mg/kg IV [Study10-0044]). The levels of these B cells were not reduced at equivalent doses of polatuzumab vedotin, which does not bind cynomolgus monkey CD79b (Study10-0044). Neither the surrogate ADC nor polatuzumab vedotin reduced T cells or natural killer cells, which do not express CD79b, confirming the target-dependent activity of CD79b-targeted ADCs. Furthermore, administration of the surrogate ADC (3 mg/kg IV) preferentially decreased proliferating CD20+ Ki-67+ B cells, whereas no significant decreases were seen for the surrogate antibody, confirming the anti-mitotic activity of the surrogate ADC (Study10-0899).

2) secondary pharmacodynamics

No secondary pharmacodynamics studies were conducted.

In vitro tissue cross-reactivity studies were conducted with polatuzumab vedotin using a full panel of human tissues. Specific reactivity was observed in lymphocytes, particularly those in B cell areas, lymph nodes, spleen, tonsil, and the GALT in the stomach,

	<p>colon, and gastrointestinal tract. This tissue distribution is consistent with the reported expression pattern of CD79b (also known as mb-1) on B cells (Mason et al. 1991).</p>
<p>3) safety pharmacology</p>	<p>As stated in ICH S6 (R1) and S7A guidelines, dedicated safety pharmacology studies are not required for biotechnology-derived products (ICH 2000, 2011). Accordingly, no dedicated safety pharmacology studies evaluating cardiovascular, respiratory, neurologic, or ophthalmic toxicity were conducted. However, these types of toxicities were evaluated in repeat-dose general toxicity studies of polatuzumab vedotin in rats (for neurobehavioral, motor activity, or ophthalmic abnormalities; Study 10-0898) and monkeys (for cardiovascular, respiratory, neurologic, or ophthalmic abnormalities; Study 10-0044).</p> <p>The key safety pharmacology findings were based on assessments within GLP repeat-dose toxicity studies and in vitro assessments in human embryonic kidney cells.</p> <p>No neurobehavioral, motor activity, or ophthalmic abnormalities were observed in rats administered polatuzumab vedotin for 4 weekly (QW) IV doses of up to 10 mg/kg with a 6-week recovery period (Study 10-0898).</p> <p>No cardiovascular, respiratory, neurologic, or ophthalmic abnormalities attributable to the ADC were observed in cynomolgus monkeys administered polatuzumab vedotin or the surrogate ADC for 4 once every 3 weeks (Q3W) IV doses of up to 5 mg/kg with a 9-week recovery period (Study 10-0044).</p> <p>MMAE alone did not significantly inhibit the human ether-à-go-go-related gene (hERG) channel (Study 07-0611) up to the highest concentration tested (100 µM).</p>
<p>4) pharmacodynamic interactions</p>	<p>No pharmacodynamic drug interaction studies were conducted. However, an in vitro study (Study15-0682) was conducted to evaluate the impact of co-treatment with anti-CD20 antibodies (rituximab or obinutuzumab) on the activity, uptake, and catabolism of polatuzumab vedotin in a cell line expressing both CD79b and CD20. Although this study could be considered both a Primary Pharmacodynamics study and a Pharmacodynamic Drug Interaction study, it is listed under Primary Pharmacodynamics.</p> <p>Co-treatment with anti-CD20 antibody (rituximab or obinutuzumab) did not appear to impact the activity, uptake, and catabolism of radiolabeled polatuzumab vedotin (anti-CD79b-vc-[3H]MMAE) in WSU-DLCL2 tumor cells expressing both CD79b and CD20, demonstrating the combinability of polatuzumab vedotin with anti-CD20 antibody-based standard-of-care therapies (Study15-0682).</p> <p>Combination with Anti-CD20 Antibodies – Enhanced activity was demonstrated in mantle cell lymphoma with the addition of polatuzumab vedotin (4mg/kg IV) to treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies rituximab or obinutuzumab (Study1048504).</p>

	<p>Combination with Anti-CD20 Antibodies plus Chemotherapy – The combination of polatuzumab vedotin (2 mg/kg IV) with anti-CD20 antibodies (rituximab or obinutuzumab) plus chemotherapy (bendamustine or cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone [CHP]) exhibited better efficacy than polatuzumab vedotin alone or the doublet of anti-CD20 antibodies plus chemotherapy in the WSU-DLCL2 human DLBCL xenograft model (Studies 13-0599 and 14-3262 B).</p>
<p>3. Pharmacokinetics:</p>	
<p>1) analytical procedures and reports on their validation</p>	<p>Pharmacokinetic Assay</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quantitation of Antibody-Conjugated MMAE from DCDS4501S, Anti-CD79b-vc-MMAE, in Rat Plasma via HPLC with MS/MS Detection (Pharmacokinetic Assay LCMSC 553.1) - Total Anti-huCD79 (DCDS4501A) Antigen ELISA (BA.MET.CD79.005.AVR_0 CD79.005) - Total Anti-cyCD79 (DCDS5017A) ELISA (BA.MET.CD79.007.AVR_0 CD79.007) - Quantitation of Total Antibody from DCDS4501S, Anti-CD79b-vc-MMAE, in Rat Plasma via HPLC with MS/MS Detection (LCMSD 889) - Full Validation of a Method for the Determination of MMAE in Cynomolgus Monkey Plasma by HPLC with MS/MS Detection (07-0492) - Quantitative Determination of MMAE in Cynomolgus Monkey Plasma by LC/MS/MS (08-0803) - Quantitative Determination of MMAE in Rat (Sprague-Dawley) Plasma by LC-MS/MS (08-0804) <p>Anti-Drug Antibody Assay</p> <ul style="list-style-type: none"> - CD79.006 Anti-huCD79b-vc-MMAE (DCDS4501A) Antibody ELISA (BA.MET.CD79.006.AVR0) - CD79.008 Anti-cyCD79b-vc-MMAE (DCDS5017A) Antibody Assay (BA.MET.CD79.008.AVR_0)
<p>2) absorption</p>	<p>Polatuzumab vedotin is intended for IV administration, thus all pharmacokinetic/toxicokinetic (PK/TK) studies in support of polatuzumab vedotin were conducted using this route of delivery. The following three key analytes were measured as appropriate to assess the pharmacokinetics of the ADCs: total antibody (evaluated as fully conjugated, partially deconjugated, and fully deconjugated polatuzumab vedotin), conjugate (evaluated as acMMAE), and unconjugated MMAE (evaluated as MMAE notconjugated to the antibody).</p> <p><u>Polatuzumab Vedotin</u></p> <p>The PK profile for polatuzumab vedotin (measured as total antibody) was characterized by a slow clearance resulting in a long elimination</p>

half-life ($t_{1/2}$) of 10-12 days following a single IV dose of 5 mg/kg to mice, a non-binding species (Study 10-1571).

The acMMAE plasma concentrations decreased in a manner similar to total antibody with an elimination $t_{1/2}$ of 11 days, suggesting that the circulating ADC does not rapidly deconjugate in vivo (Study 10-1571).

Polatuzumab vedotin plasma exposure (measured as total antibody) was dose proportional with moderate (1.10- to 1.71-fold) plasma accumulation in rats after QWx4 dosing with polatuzumab vedotin in a toxicology study over the dose range of 2-10 mg/kg IV, as predicted for a non-binding species.

Accumulation was assessed as the ratio of area under the concentration-time curve from TK Day 21 to TK Day 28 divided by the area under the concentration-time curve from TK Day 0 to TK Day 7 (Study 10-0898).

Polatuzumab vedotin (measured as total antibody) showed linear pharmacokinetics with no plasma accumulation in cynomolgus monkeys after Q3Wx4 dosing with polatuzumab vedotin in a toxicology study over IV doses of 3 or 5 mg/kg, as predicted for a non-binding species (Study 10-0044).

The v1.0-derived polatuzumab vedotin drug product met the criteria for bioequivalence relative to the v0.1 reference polatuzumab vedotin drug product in a rat PK study. Each animal received a single IV dose of 6 mg/kg polatuzumab vedotin (Study 18-0268). – The 90% confidence intervals around the geometric mean ratios for C_{max} and area under the plasma concentration-time curve from Time 0 to time of the last measurable concentration (AUC_{last}) were entirely contained within the 0.80-1.25 interval for both the total antibody and acMMAE (Study 18-0268).

Low unconjugated MMAE concentrations were observed in rat and cynomolgus monkey plasma following ADC dosing. While unconjugated MMAE concentrations increased with increasing polatuzumab vedotin or surrogate ADC dose, they did not exceed 2 ng/mL in plasma for any study at any dose level tested (up to 10 mg/kg IV in rats and up to 5 mg/kg IV in cynomolgus monkeys) (Studies 10-0898, 10-0899, and 10-0044).

MMAE Dosing

Cynomolgus monkeys dosed with MMAE (0.03 or 0.063 mg/kg IV) showed a rapid, biphasic decline in plasma MMAE concentrations following IV administration.

– The clearance was approximately 30-60% of liver blood flow and group means ranged from 16.6 to 22.7 mL/min/kg (Study 07-0609).

Surrogate ADC Dosing

	<p>Surrogate ADC and polatuzumab vedotin show similar total antibody plasma pharmacokinetics in mice, as expected for a non-binding species, following a single IV dose of 5 mg/kg (Study10-1571).</p> <p>Surrogate ADC plasma exposure (measured as total antibody) was greater than dose proportional in cynomolgus monkeys, as predicted for a binding species and attributable to saturable B cell-mediated clearance. This finding was based on the single IV doses of the surrogate ADC from 0.3 to 3 mg/kg (Study10-0899).</p> <p>Surrogate ADC plasma exposure (measured as total antibody) was slightly greater than dose proportional with moderate (1.22- to 1.52-fold) plasma accumulation in cynomolgus monkeys after Q3Wx4 dosing with the surrogate ADC in a toxicology study over IV doses of 3 or 5 mg/kg, as predicted for a binding species (Study 10-0044).</p>
3) distribution	<p>In Vitro</p> <p>The majority (approximately 60%) of MMAE remained conjugated to the antibody following incubation of polatuzumab vedotin or the surrogate ADC in plasma over 96 hours at 37°C, with minimal amounts of unconjugated MMAE detected (Study 10-1636).</p> <p>MMAE is moderately bound (71%-77%) to human plasma proteins and is unlikely to displace or be displaced by other highly protein-bound drugs (Study14-0293).</p> <p>MMAE does not significantly partition into human RBCs in vitro; the ratio of the amount in blood to the amount in plasma ranges from 0.79 to 0.98 (Study14-0271).</p> <p>InVivo</p> <p><u>Polatuzumab Vedotin</u></p> <p>The tissue distribution of polatuzumab vedotin (radiolabeled on the antibody) in rats was driven primarily by the antibody component of the ADC and was largely unaffected by conjugation to MMAE (Study14-0596).</p> <p>The tissue distribution of polatuzumab vedotin (radiolabeled on the antibody) in rats was consistent with nonspecific distribution and clearance of polatuzumab vedotin, as expected in a non-binding species (Study14-0596).</p> <p>Polatuzumab vedotin (tracer alone or tracer plus 10 mg/kg IV unlabeled material) showed nonspecific distribution in to highly perfused tissues in rats, including liver, lungs, heart, kidneys, spleen, adrenal gland, ovaries, and bone marrow. Very little radioactivity was found in the brain based on studies with the radiolabel on the antibody or MMAE (Studies 14-0596 and 14-2852).</p> <p>There was no evidence of persistency of radioactivity in any tissue tested (Studies 14-0596 and 14-2852).</p> <p><u>MMAE</u> was rapidly cleared from the blood and quickly distributed into multiple highlyperfused tissues following a single dose of radiolabeled MMAE (0.2 mg/kg IV) in rats (Study 12-2085). The</p>

	<p>amount of MMAE dosed in this study is equivalent to the approximate amount of MMAE delivered in a polatuzumab vedotin dose of 10 mg/kg.</p> <p>Minor or little radioactivity (< 0.5% injected radioactivity dose/g) was detected in the brain (Study 12-2085).</p> <p>No persistency was observed in any tissue examined over 6 days of the study (Study12-2085).</p>
<p>4) metabolism</p>	<p>In vitro studies indicate that MMAE is a substrate for CYP3A4/5 (Study14-0733).</p> <p>MMAE is not extensively metabolized in vitro. The intrinsic hepatic clearance was low to moderate across all species in vitro and ranged from 1.2 to 3.5 mL/min/kg body weight in human hepatocytes (Study14-0733).</p> <p>No unique human metabolites were identified among the 15 metabolites of MMAE found and characterized in rat, cynomolgus monkey, and human liver microsomes and hepatocytes (Study14-1319).</p> <p>In Vivo</p> <p><u>Polatuzumab Vedotin</u></p> <p>The catabolism of polatuzumab vedotin was studied in rats administered a single 10 mg/kg IV dose of radiolabeled polatuzumab vedotin (tritium-labeled on MMAE) (Studies 14-2851, 14-2852, and 16-2563).</p> <ul style="list-style-type: none"> - The majority (> 99%) of radioactivity in plasma remained as polatuzumab vedotin, with less than 1% of radioactivity in plasma present as protein-unbound low-molecular-weight MMAE-related products at all timepoints through Day14 (Study14-2852). - MMAE was the only catabolite identified in plasma and urine (Study16-2563). <p>The major catabolites identified in rat bile were MMAE (16.5%), cycvc-MMAE (2.6%), O-demethylated MMAE (13.5%), and amidehydrolysisand N-demethylation with hydroxylation of MMAE (12.2%). The true percentages are expected to be higher than those estimated in this study due to challenge sassociated with bile collection over an extended period, leading to incomplete recovery of bile.</p> <p><u>MMAE</u> is not highly metabolized in rats administered a 0.2mg/kg IV dose of radiolabeled MMAE. The amount of MMAE dosed in this study is equivalent to the approximate amount of MMAE delivered in a polatuzumab vedotin dose of 10 mg/kg (Studies 12-2085 and 12-2086).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unchanged MMAE is the main component in rat bile and represented 46.4% of the injected radioactivity dose and 62.9% of the radioactivity recovered in bile collected over 6 hours (Study12-2086). - The remaining bile radioactivity was attributed to metabolites.

	<p>MMAE was the only component identified in rat plasma and urine following a 0.2 mg/kg IV dose of radiolabeled MMAE (Study12-2085).</p> <p>The percent of dosed radioactivity recovered in rat bile was 74.2% over 6 hours and > 90% over 6 days post-dose (Study12-2086).</p>
5) excretion	<p><u>Polatuzumab Vedotin Dosing</u></p> <p>In rats, > 95% of the injected radioactivity dose was excreted in feces and 5% of the injected radioactivity dose was excreted in urine within 14 days following a single IV administration of 10 mg/kg polatuzumab vedotin (radiolabeled with tritium on MMAE) (Study14-2852).</p> <p>Approximately 16.5% of the injected radioactivity dose was excreted as MMAE in rat bile collected over 7 days (Study16-2563). MMAE was the only species identified in urine (Study 16-2563).</p> <p><u>MMAE Dosing</u></p> <p>In rats, > 90% of the injected radioactivity dose was excreted through the biliary-fecal pathway and approximately 9% of the injected radioactivity dose was excreted in urine within 6 days following a single IV administration of 0.2 mg/kg MMAE (radiolabeled with tritium). The amount of MMAE dosed in this study equates to the approximate amount of MMAE delivered in a polatuzumab vedotin dose of 10 mg/kg (Study12-2085).</p> <p>Unchanged MMAE was the only component detected in plasma and urine (Study12-2085).</p> <p>Approximately 46.4% of the injected radioactivity dose was excreted as unchanged MMAE in rat bile collected over 6 hours (Study 12-2086).</p>
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	<p>No dedicated nonclinical pharmacokinetic drug-drug interaction (DDI) studies with polatuzumab vedotin were conducted. As an ADC with a monoclonal antibody component, polatuzumab vedotin is not expected to be metabolized by CYP enzymes or directly interfere with the activity of CYP enzymes and/or drug transporters. No nonclinical studies were conducted to assess the impact of concomitant B-cell depleting agents on the pharmacokinetics of polatuzumab vedotin because polatuzumab vedotin does not bind B cells in nonclinical species. However, MMAE was studied in DDI studies for interaction with CYP enzymes and relevant transporters. The key findings from in vitro studies are summarized as follows.</p> <ul style="list-style-type: none"> - MMAE is a substrate for CYP3A4/5 (Study14-0733). - MMAE is not an inducer of CYP enzymes at concentrations up to 1 μM (Study14-0732). - MMAE is a weak time-dependent in vitro inhibitor of CYP3A4/5 with a concentration of an inactivator that supports half the maximal rate of enzyme inactivation (KI) value of 1.12 μM and a maximal rate of enzyme inactivation value of 0.1min⁻¹ at saturating concentrations of inhibitor; this is not considered clinically relevant because the KI value is approximately 100-fold higher than the clinical Cmax of

	<p>MMAE following polatuzumab vedotin dosing at 1.8 mg/kg (approximately 10 nM) (StudyXT085021).</p> <ul style="list-style-type: none"> - MMAE does not competitively inhibit CYP3A4/5 in vitro at clinically relevant concentrations (IC₅₀=10 µM); the IC₅₀ value is 1000-fold higher than the clinical C_{max} of approximately 10 nM MMAE following a 1.8 mg/kg polatuzumab vedotin dose (Study XT085021). - MMAE does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6 in vitro (IC₅₀ = 100 µM) (StudyXT085021). <p>In vitro data indicate MMAE is an in vitro permeability glycoprotein (P-gp) substrate, but not an in vitro substrate of organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3, organic cation transporter (OCT) 2, organic anion transporter (OAT) 1, OAT3, multidrug resistance-associated protein (MRP) 2, and breast cancer resistance protein (BCRP) (Studies XT108004, PDM-0008, PDM-0009, PDM-0010, PDM-0011, PDM-0012, and 15-3234).</p> <ul style="list-style-type: none"> - MMAE does not inhibit P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, bile salt export pump, MRP2, or BCRP in vitro at clinically relevant concentrations (StudiesXT108004, PDM-0008, PDM-0009, PDM-0010, PDM-0011, PDM-0012, and 15-3234).
<p>7) other pharmacokinetic studies</p>	<p><u>Comparability of v0.1-derived and v1.0-derived polatuzumab vedotin materials</u></p> <p>Pharmacokinetic Comparability of Polatuzumab Vedotin (v0.1-derived Drug Product and v1.0-derived Drug Product) in Female Sprague Dawley Rats (Study 18-0268).</p> <p>After a single intravenous administration of polatuzumab vedotin either v0.1-derived DP or v1.0-derived DP, the concentration-time profiles of total antibody were characterized by a short distribution phase and a long elimination phase, and demonstrated expected PK behaviour of antibody based therapeutics. Additionally, the antibody-conjugated MMAE (acMMAE) plasma concentrations decreased over time in a manner similar to the total antibody concentrations for both materials, indicating that MMAE is not rapidly released from the ADC. All animals and all data points were included in the PK and bioequivalence analysis. Between the two materials, the pharmacokinetics of total antibody and acMMAE were similar.</p> <p><u>Immunogenicity</u></p> <p>In cynomolgus monkeys, the incidence of ADAs was 43% following repeat dosing of polatuzumab vedotin and 67% (single dose) or 20% (repeat dose) following administration of the surrogate ADC. ADAs to polatuzumab vedotin or the surrogate ADC did not appear to impact the TK/PK exposure estimates for the ADC (measured as total antibody) or unconjugated MMAE. No toxicities attributed to ADA or immune complex formation were identified in any study (Studies 10-0044 and 10-0899).</p>

4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	<p>No single-dose toxicity studies were conducted with polatuzumab vedotin. Single-dose studies were conducted with MMAE (i.e., dosed as the unconjugated cytotoxic agent). The key results from the single-dose toxicology studies are summarized as follows.</p> <p>MMAE in single-doses studies in rats consistently demonstrated reversible bone marrow toxicity (characterized by decreased peripheral platelet, RBC and white blood cell parameters, and decreased bone marrow cellularity), liver toxicity (characterized by elevated peripheral liver indices and hepatocellular apoptosis, necrosis, and increased mitosis), and lymphoid organ toxicity (characterized by decreased lymphoid cellularity in the thymus and spleen) (Studies 03-0202 and 03-0315). Bone marrow toxicity was associated with mortality and morbidity in males at the highest single dose tested (0.516 mg/kg).</p> <p>MMAE in single-dose studies in cynomolgus monkeys demonstrated similar reversible toxicity in the bone marrow as observed with MMAE administration in rats (Studies SNBL.163.19 and 07-0609). Bone marrow toxicity was associated with mortality and related opportunistic infection (lung abscess) in males at ≥ 0.063 mg/kg. Additional findings at the highest dose included decreased body weight related to decreased food consumption. The highest non-severely toxic dose (HNSTD) in cynomolgus monkeys was 0.03 mg/kg.</p>
2) Repeated dose toxicity	<p>The key results from the repeat-dose toxicology studies are summarized as follows.</p> <p>MMAE in a 4-week repeat-dose study in rats consistently demonstrated dose-dependent reversible bone marrow toxicity, liver toxicity, and lymphoid organ toxicity as previously described for single-dose studies (Study 7646-118). Additional findings from the repeat-dose study included dose-dependent decreased body weight and decreased body weight gain related to decreased food consumption. At the high dose of 0.194 mg/kg, testes toxicity (characterized by seminiferous tubule degeneration and decreased spermatogenesis) was observed. All findings except the testes toxicity were reversible. The no observed adverse effect level in rats was 0.097 mg/kg, as defined by the 4-week repeat-dose study.</p> <p>MMAE in up to 10-week repeat-dose studies in cynomolgus monkeys (Studies SNBL.163.16 and SNBL.163.19) was generally well tolerated and demonstrated similar reversible toxicity in the bone marrow and lymphoid organs as observed with MMAE administration in rats.</p> <p>Polatuzumab vedotin in a 4-week repeat-dose study in rats demonstrated similar dose-dependent bone marrow, liver, thymus, and</p>

	<p>testes toxicity as observed with MMAE administration (Study 10-0898). At the high dose of 10 mg/kg in males, morbidity and pallor of the eyes, ears, and skin from decreased red cell mass were associated with bone marrow toxicity.</p> <p>Additional findings in males included dose-dependent decreased body weight gain related to lower food consumption and decreased locomotor activity related to poor general condition. All findings except the testes toxicity were generally reversible. The severely toxic dose to 10% (STD10) of rats was 10 mg/kg.</p> <p>Polatuzumab vedotin in a 10-week repeat-dose study in cynomolgus monkeys was well tolerated up to 5 mg/kg and demonstrated similar reversible bone marrow toxicity as observed with MMAE administration (Study10-0044). In the same study, the surrogate ADC demonstrated similar reversible bone marrow toxicity as observed with MMAE administration (Study10-0044). Bone marrow toxicity was associated with mortality at the high dose of 5 mg/kg due to opportunistic infection (i.e., bacteremia). Expected reversible pharmacologic effects included decreased peripheral B lymphocytes and absence of splenic lymphoid follicular germinal centers. The HNSTD of cynomolgus monkeys was 3 mg/kg.</p>
3) Genotoxicity:	<p>No dedicated genotoxicity studies were conducted with polatuzumab vedotin. However, the genotoxic potential of this ADC was evaluated in a series of in vitro and in vivo studies using MMAE (Studies AA66EH.503.BTL, 8204155, and 8204151).</p>
in vitro	<p>The mutagenic potential of MMAE was assessed in a bacterial reverse mutation assay using several tester strains of Salmonella typhimurium and Escherichia coli at doses of 0.25-5000 µg MMAE per plate. MMAE was also tested in a L5178YTK+/-mouse lymphoma forward mutation assay at concentrations ranging from 0.05 to 100 ng/mL in the presence and absence of metabolic activation. No positive mutagenic responses were recorded for MMAE in either assay.</p>
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	<p>MMAE was confirmed to be genotoxic in an in vivo rat bone marrow micronucleus study whereby an increase in micronucleated polychromatic erythrocytes was observed in bone marrow extracted from rats administered 0.01, 0.1, and 0.2 mg/kg MMAE. This positive result was accompanied by a confirmation of its aneugenic mode of action in an assay with anti-kinetochore analysis.</p>
4) Carcinogenicity:	<p>In accordance with current International Conference on Harmonisation (ICH) S9 guidance on the nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals (ICH 2009), no carcinogenicity studies were conducted.</p>
long-term studies	-
short-term studies or mid-term studies	-

additional studies	-
5) Reproductive and developmental toxicity:	
effects on fertility and early embryonic development	No dedicated fertility studies in animals were conducted to evaluate the effect of polatuzumab vedotin. However, results of repeat-dose toxicity in rats indicate the potential for polatuzumab vedotin to impair male reproductive function and fertility (Study10-0898). In the 4-week repeat-dose toxicity study in rats with QW dosing of 2, 6, and 10 mg/kg polatuzumab vedotin, dose-dependent testicular seminiferous tubule degeneration with abnormal lumen contents in the epididymis was observed. Findings in the testes and epididymis did not reverse after 6 weeks.
embryotoxicity	No dedicated embryo-fetal developmental toxicity studies were conducted with polatuzumab vedotin. However, MMAE was evaluated in rats in a GLP embryo-fetal developmental and TK study (Study8204397) to determine maternal and embryo-fetal toxicity and teratogenic potential. MMAE at 0.2 mg/kg caused fetal external malformations including protruding tongue, malrotated limbs, gastroschisis, and agnathia.
prenatal and postnatal toxicity	No dedicated pre- and postnatal toxicity studies were conducted with polatuzumab vedotin. However, MMAE was evaluated in rats in a GLP embryo-fetal developmental and TK study (Study8204397) to determine maternal and embryo-fetal toxicity and teratogenic potential.
studies in which medication is administered to the offspring (immature animals) and/or long-term effects are assessed	No juvenile toxicity studies were conducted. In accordance with ICH S9 guidance (ICH 2009) and the intended use of polatuzumab vedotin to treat adult patients with advanced cancer, dedicated studies to evaluate effects of polatuzumab vedotin in juvenile animals were not conducted.
6) local tolerance	No specific local tolerance studies were conducted. However, injection sites were evaluated both macroscopically and microscopically in GLP studies with polatuzumab vedotin, the surrogate ADC, and MMAE (Studies 10-0898, 10-0044, and 07-0609). No toxicologically significant or drug-related findings were observed at the injection sites of cynomolgus monkeys following a single IV dose of MMAE or following multiple IV doses of polatuzumab vedotin or the surrogate ADC. Overall, there were no injection site reactions with IV injections of up to 10 and 5 mg/kg polatuzumab vedotin in rats and cynomolgus monkeys, respectively, up to 5 mg/kg of surrogate ADC in cynomolgus monkeys, and up to 0.063 mg/kg MMAE in cynomolgus monkeys; all injections were well tolerated locally.
7) additional toxicity studies:	

antigenicity (antibody response)	In cynomolgus monkeys, the incidence of anti-drug antibodies (ADAs) was 43% following repeat dosing of polatuzumab vedotin and 67% (single dose) or 20% (repeat dose) following administration of the surrogate ADC. ADAs to polatuzumab vedotin or the surrogate ADC did not appear to impact the TK/PK exposure estimates for the ADC (measured as total antibody) or unconjugated MMAE (Studies 10-0044 and 10-0899). No toxicities attributed to ADA or immune complex formation were identified in any study.
immunotoxicity	No toxicities attributed to ADA or immune complex formation were identified in any study.
study of the mechanisms of action	Polatuzumab vedotin is a CD79b-targeted antibody-drug conjugate (ADC) that preferentially delivers a potent anti-mitotic agent (MMAE) to B cells, which results in anti-cancer activity against B-cell malignancies. Polatuzumab vedotin specifically recognizes CD79b on B cells of humans but not on those of the mouse, rat, or cynomolgus monkey. Therefore, a surrogate ADC that binds cynomolgus monkey CD79b was generated for use in toxicology studies. The surrogate ADC consists of the surrogate antibody (a chimeric mouse-human IgG1 monoclonal antibody against cynomolgus monkey CD79b) and MMAE linked by male imidocaproyl-valine-citrulline-p-aminobenzyloxycarbonyl (mc-vc-PAB). The surrogate ADC binds to a similar epitope and with similar affinity as polatuzumab vedotin. On the basis of comparable binding affinity, in vitro plasma stability, in vivo anti-tumor activity, and mouse pharmacokinetics of the surrogate ADC to polatuzumab vedotin, the surrogate ADC was selected for evaluation in toxicology studies in cynomolgus monkeys to provide an assessment of both antigen-dependent and antigen-independent toxicity. Additionally, the surrogate ADC was shown to deplete cynomolgus monkey B cells and exhibit B cell-mediated drug disposition in a pharmacokinetic/pharmacodynamic study. Polatuzumab vedotin was evaluated in rats and cynomolgus monkeys to assess antigen-independent toxicity.
drug dependence	The potential abuse liability of polatuzumab vedotin was assessed using a weight of evidence approach. Absorption, distribution, metabolism, and excretion studies conducted in rats with radiolabeled MMAE and polatuzumab vedotin demonstrated negligible cytotoxin and antibody penetration into the brain (Studies 12-2085 and 14-2852). Using the Tanimoto index, there is very low structural similarity of MMAE to scheduled drugs, indicating low dependence potential. The weight of evidence indicates that polatuzumab vedotin has negligible CNS activity and that no further nonclinical assessment for abuse liability is warranted to support the marketing authorization.
toxicity of metabolites	Polatuzumab vedotin remains largely intact in the systemic circulation. Polatuzumab vedotin showed nonspecific distribution into highly perfused tissues with no evidence of persistency in any tissue.

	<p>tested, irrespective of whether the antibody or MMAE component of the ADC was radiolabeled.</p> <p>Multiple MMAE metabolites were identified and characterized in rat, cynomolgus monkey, and human liver microsomes and hepatocytes, and no unique human metabolites were identified in vitro. These metabolites could not be detected in rat plasma in vivo following dosing with polatuzumab vedotin due to the very low levels of MMAE and other low-molecular-weight MMAE-containing species present in the plasma.</p>
toxicity of impurities	<p>For all drug substance batch testing, the levels of process-related impurities were within acceptable limits.</p> <p>All test results for elemental impurities in drug product Batch 3247138 confirmed the outcome of the risk assessment in that there is no risk associated with elemental impurities incorporation into the drug product produced at BSP (i.e., elemental impurities found in the drug product are below the control threshold). Together with the other elements of the risk assessment for the drug product, this leads to the conclusion that no additional controls need to be included in the overall control strategy to ensure product quality and safety.</p>
other	<p>Tissue Cross-Reactivity Study. Polatuzumab vedotin demonstrated selective reactivity to human lymphocytes in a tissue-cross reactivity study of human tissue cryosections, consistent with the reported expression pattern of CD79b on B cells (Study 10-0711).</p> <p>Safety Pharmacology (Studies 07-0611, 10-0898, and 10-0044).</p> <p>In a GLP hERG assay, MMAE alone did not significantly inhibit the hERG channel (half-maximal inhibitory concentration > 100 µM), providing at least a 10,000-fold safety margin relative to the average maximum observed MMAE concentration (C_{max}) expected in patients receiving a clinically relevant dose of 1.8 mg/kg polatuzumab vedotin (approximately 10 nM or 7 ng/mL), assuming no plasma protein binding (Study 07-0611; Redfern et al. 2003).</p> <p>Safety pharmacology endpoints were assessed as part of repeat-dose toxicity studies in rats and cynomolgus monkeys. In FOB tests in male rats administered 10 mg/kg polatuzumab vedotin, the finding of reduced motor activity was considered to be related to poor general condition and was completely reversible after a 6-week recovery period (Study 10-0898). No cardiovascular, respiratory, neurologic, or ophthalmic abnormalities were observed in cynomolgus monkeys at any dose up to 5 mg/kg for durations up to Q3W for a total of 4 doses following administration of polatuzumab vedotin or the surrogate ADC (Study 10-0044).</p> <p>Phototoxicity Evaluation. MMAE and vcMMAE did not absorb light within the range of natural sunlight (290-700nm) (Study TRN-2926-A). Therefore, additional photosafety testing was not warranted and was not conducted, consistent with ICH S10 guidance on photosafety evaluation of pharmaceuticals (ICH 2013).</p>

	<p>Assessment of Manufacturing By-Products of Polatuzumab Vedotin. Process-related impurities, such as conjugatable and non-conjugatable impurities of vcMMAE that arise during the conjugation process of vcMMAE to the anti-CD79b antibody and subsequent manufacture of polatuzumab vedotin, as well as degradants, solvents, and other leachables, have been assessed for risk and will be detailed in Module 3.</p>
<p>5. Conclusions on non-clinical study</p>	<p>The nonclinical data strongly support the polatuzumabvedotin mechanism of action. Polatuzumabvedotin demonstrates high affinity binding to CD79b. In vitro studies demonstrate that polatuzumabvedotin activity is selective for CD79b-expressing cells. Polatuzumab vedotin is broadly active and highly potent in DLBCL, including both activated B cell and germinal center B cell types, and in cell lines that express the wide range of surface CD79b found in primary tumors and even in cell lines with very low levels of CD79b expression.</p> <p>In in vivo xenograft models of non-Hodgkin's lymphoma (NHL), polatuzumab vedotin is active as a single agent and also enhances combination activity when added to standard-of-care chemoimmunotherapies or when replacing the anti-mitotic agent vincristine in a standard-of-care combination. Depending on the sensitivity of the model, tumor growth inhibition was seen at doses as low as 0.5 mg/kg, with robust xenograft efficacy as evidenced by complete remissions seen at polatuzumab vedotin monotherapy doses between 2 and 12 mg/kg.</p> <p>Nonclinical studies demonstrate that the polatuzumab vedotin pharmacokinetics and biodistribution appear to be driven mainly by the anti-CD79b antibody and mostly unaffected by conjugation to MMAE. MMAE does not rapidly deconjugate from polatuzumab vedotin in the systemic circulation based on nonclinical in vivo PK data showing similar decreases in plasma concentrations over time for total antibody and acMMAE, and based on in vitro plasma stability data across species. In rats the tissue distribution and clearance of polatuzumab vedotin appear to be predominantly driven by nonspecific pathways related to the antibody component. These data support a therapeutic approach that takes advantage of the targeting capability and favorable PK properties of the antibody and the highly cytotoxic activity of MMAE to enhance the therapeutic index for polatuzumab vedotin relative to dosed MMAE alone.</p> <p>The pharmacokinetics of polatuzumab vedotin (measured as total antibody) are dose proportional in mice, rats, and cynomolgus monkeys (all non-binding species for polatuzumab vedotin). MMAE showed a much faster decline in plasma concentrations when administered as MMAE compared to the corresponding decline for unconjugated MMAE derived from the surrogate ADC or polatuzumab vedotin.</p>

Unconjugated MMAE concentrations were lower than 2 ng/mL at all doses tested and only detectable at limited timepoints following an IV dose of ADC. This is likely due to the large distribution volume and fast elimination of MMAE, as observed in cynomolgus monkeys dosed with MMAE, and/or due to minimal (or slow) deconjugation of MMAE from polatuzumab vedotin or the surrogate ADC, as observed in the in vitro plasma stability study.

Overall, the relatively long total antibody t_{1/2} observed for polatuzumab vedotin (total antibody) in nonclinical species supports the clinical relevance of the nonclinical PK and safety assessments for the proposed clinical dosing regimen of either Q3W or Q4W dosing.

Conjugation of MMAE to the antibody largely restricts the distribution of MMAE to the blood compartment in rats; highly perfused tissues showed the highest levels of radioactivity following dosing with polatuzumab vedotin (radiolabeled on MMAE). Following dosing with polatuzumab vedotin (radiolabeled on MMAE) in rats, plasma radioactivity levels always exceeded tissue levels at all timepoints through 14 days and cleared relatively slowly from tissues over time, consistent with antibody-driven pharmacokinetics.

Polatuzumab vedotinis expected to be catabolized similar to a monoclonal antibody, resulting in the release of amino acids, small peptides, unconjugated-MMAE, and unconjugated MMAE-related catabolites. Unconjugated MMAE and unconjugated MMAE-related catabolites are primarily eliminated through the hepatobiliary pathway in rats. In rats administered polatuzumab vedotin (radiolabeled on MMAE), unconjugated MMAE was the only catabolite identified in urine and plasma. The major catabolites identified in rat bile include unchanged MMAE and other biotransformation products.

MMAE is not extensively metabolized in vitro or in vivo. Polatuzumab vedotin has a low potential as a perpetrator for PK DDIs with other medications or combination treatment agents.

Although ADAs to polatuzumab vedotin or the surrogate ADC were observed in cynomolgus monkeys, they did not appear to impact the TK/PK exposure estimates for the ADC (measured as total antibody) or unconjugated MMAE. No toxicities attributed to ADA or immune complex formation were identified in any study.

Toxicology studies addressed the potential antigen-independent toxicity arising from nonspecific uptake of MMAE and antigen-dependent toxicity of targeting CD79b with the surrogate ADC. On the basis of studies in cynomolgus monkeys, the tolerated dose of MMAE contained in 5 mg/kg polatuzumab vedotin (i.e., approximately 1100 µg/m² MMAE) is approximately 3-fold higher compared to the tolerated dose of MMAE (360 µg/m² MMAE) and is similar to the amount of MMAE contained in a 1.8 mg/kg polatuzumab vedotin dose administered to patients (i.e., approximately 1200 µg/m² MMAE). Hence, conjugation of MMAE to the anti-CD79b antibody was better tolerated than MMAE alone. The bone marrow toxicities

observed for cynomolgus monkeys administered polatuzumab vedotin were similar to those observed in clinical studies of 1.8 mg/kg polatuzumab vedotin, primarily manifesting as neutropenia and anemia.

On the basis of nonclinical in vitro and in vivo rat studies, MMAE was confirmed to be genotoxic, caused fetal external malformations, and caused male testes toxicities, which are all consistent with the MOA of MMAE as a microtubule inhibitor targeting rapidly dividing cells.

On the basis of animal studies, polatuzumab vedotin may impair male reproductive function and fertility and embryo-fetal development in humans.

The concordance of toxicities between rats and cynomolgus monkeys administered either polatuzumab vedotin or MMAE indicates that the toxicities are antigen-independent and consistent with the mechanism of action and pharmacologic activity of MMAE.

The predominant findings evident in both rat and cynomolgus monkey studies were well characterized in nonclinical toxicity studies and primarily consisted of bone marrow and lymphoid organ toxicities. In cynomolgus monkeys, bone marrow toxicity predisposed individual animals to opportunistic infections. Rats were also observed with minor effects on the liver, lung, and testes. The liver toxicities observed in rats were similar to those in clinical studies in which elevations of transaminases and/or bilirubin occurred in patients treated with polatuzumab vedotin. Five cycles of dosing Q3W did not result in cumulative toxicities. The hematologic and more adverse effects seen in nonclinical studies appear to be manageable and reversible.

Overall, the nonclinical toxicity profile of polatuzumab vedotin is considered adequate to support the treatment of DLBCL. However, it is anticipated that compromise to bone marrow indices may predispose individuals to infection, as observed in cynomolgus monkeys. Additionally, polatuzumab vedotin may affect reproductive potential in humans based on the effects observed in rat testes and embryo-fetal development.

Overall Conclusion

Polatuzumab vedotin shows potent anti-tumor activity in murine xenograft models of B-cell lymphoma, has acceptable pharmacokinetic properties, and has an acceptable safety profile that supports its clinical development and registration for patients with B-cell malignancies.

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 доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ПОЛАЙВІ® (POLIVY®)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина.
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	<p>Полатузумаб ведотин є CD79b-спрямованим кон'югатом антитіло – лікарський засіб (ADC), який доставляє антимиіотичний засіб (монометил ауристатин Е [ММАЕ]) переважно у В-клітини, що призводить до протипухлинної активності проти В-клітинних злоякісних новоутворень.</p>
1) первинна фармакодинаміка	<p>Первинна фармакодинаміка <i>in vitro</i></p> <p>Полатузумаб ведотин зв'язується з CD79b з високою афінністю (дослідження 10-2298), швидко інтерналізується після зв'язування та проявляє селективну та потужну активність у CD79b-позитивних клітинах лінії Ramos (дослідження 10-2308).</p> <p>Полатузумаб ведотин та антитіло полатузумаб зв'язуються подібним чином з Fcγ-рецепторами людини (FcγRs) (дослідження 10-2764).</p> <p>Як полатузумаб ведотин, так і антитіло полатузумаб індукують помірну антитіло-залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (ADCC) у клітинах ВJAB (лімфома Беркітта) в концентраціях до 10 мкг/мл, однак з принаймі на порядок меншою активністю порівняно з ритуксимабом (дослідження 10-2764).</p> <p>Полатузумаб ведотин не проявляв комплемент-залежної цитотоксичності (CDC) <i>in vitro</i> в клітинах ВJAB при застосуванні комплекменту, виділеного з сироватки кролів, у той час як ритуксимаб як позитивний контроль продемонстрував сильну CDC-активність (дослідження 10-2764).</p> <p>Антитіло полатузумаб не індукував підвищення рівня відомих прозапальних цитокінів при аналізі вивільнення цитокінів <i>in vitro</i>. Незважаючи на те, що спостерігалось помірне підвищення рівня інтерлейкіну-1α та інтерферон-індукованого білку 10, ці цитокіни не беруть участь в шляху передачі сигналу, опосередкованого В-клітинами, через CD79b або відомого як такий, що асоціюється з синдромами вивільнення цитокінів <i>in vivo</i> (дослідження 10-2299).</p> <p>Первинна фармакодинаміка <i>in vivo</i></p>

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



Полатузумаб ведотин як монотерапія продемонстрував потужне дозозалежне пригнічення росту пухлини в CD79b-позитивних моделях. Дозозалежне пригнічення росту пухлини після введення одноразових доз полатузумабу ведотину спостерігалось в усіх моделях ксенотрансплантата (дослідження 09-0406B, 09-0406D і 09-0406E).

У більш чутливій моделі VJAB-luc пригнічення росту пухлини спостерігалось при застосуванні полатузумабу ведотину в дозах 0,5 мг/кг внутрішньовенно, у той час як виражена ефективність, у тому числі повна ремісія, спостерігалась при внутрішньовенному введенні полатузумабу ведотину у дозі 2 та 4 мг/кг (відповідно у 7 з 8 та у 8 з 8 мишей була досягнута повна відповідь [ПВ]) (дослідження 09-0406E).

У менш чутливій моделі WSU-DLCL2 пригнічення росту пухлини чітко спостерігалось при внутрішньовенному введенні полатузумабу ведотину у дозі 3 мг/кг, у той час як повна ремісія спостерігалась при внутрішньовенному введенні полатузумабу ведотину у дозі 12 мг/кг (ПВ була досягнута у 7 з 8 мишей) (дослідження 09-0406D).

Протипухлинна активність полатузумабу ведотину в першу чергу зумовлена цільовою доставкою ММАЕ в пухлину, а не неспецифічною дією ADC або ефектом антитіла полатузумаб за відсутності ММАЕ в моделях ксенотрансплантата (дослідження 09-0406B, 09-0406D і 09-0406E).

Антитіло полатузумаб і незв'язаний контрольний ADC мали незначну ефективність (якщо взагалі така ефективність спостерігалась), у той час як еквівалентна доза полатузумабу ведотину забезпечувала повну ремісію онкологічного захворювання (дослідження 09-0406B, 09-0406D і 09-0406E).

Фармакологічна активність щодо периферичних В-клітин *in vivo*

Фармакологічна активність сурогату ADC була продемонстрована в дослідженнях на яванських макаках при одноразовому та повторних введеннях, що підтверджувалось зменшенням числа периферичних CD20+ В-клітин крові (при застосуванні 0,3–3 мг/кг внутрішньовенно [дослідження 10-0899] та 3–5 мг/кг внутрішньовенно [дослідження 10-0044]). Рівні цих В-клітин не зменшувались при застосуванні еквівалентних доз полатузумабу ведотину, який не зв'язував CD79b у яванських макак (дослідження 10-0044). Ні сурогат ADC, ні полатузумаб ведотин не зменшували число Т-клітин чи клітин-природних кілерів, які не експресують CD79b, що підтверджує мішень-залежну активність CD79b-спрямованих ADC. Окрім того, застосування сурогату ADC (3 мг/кг внутрішньовенно) зменшувало число переважно проліферуючих CD20+ Ki-67+ В-клітин, у той час як не спостерігалось суттєвого

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.

	зменшення при застосуванні сурогата антитіла, що підтверджує антимітотичну активність сурогата ADC (дослідження 10-0899).
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Дослідження вторинної фармакодинаміки не проводились.</p> <p>Проведені дослідження перехресної реактивності полатузумабу ведотину з подібними епітопами тканин <i>in vitro</i> із застосуванням повної панелі тканин людини. Спостерігалась специфічна реактивність з лімфоцитами, зокрема В-клітинами, лімфатичними вузлами, селезінкою, мигдалинами та асоційованою з ШКТ лімфоїдною тканиною (GALT) в шлунку, ободовій кишці та шлунково-кишковому тракті в цілому. Такий розподіл тканин узгоджується з описаним патерном експресії CD79b (також відомий як mb-1) на В-клітинах (Mason та співавт., 1991).</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Як зазначено в керівництвах Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) S6 (R1) та S7A, немає потреби у спеціальних дослідженнях фармакології безпеки біотехнологічних препаратів (ICH 2000, 2011). Відповідно, спеціальні дослідження фармакології безпеки з оцінки серцево-судинної, респіраторної, неврологічної чи офтальмологічної токсичності не проводились. Однак, ці різновиди токсичності вивчалися у дослідженнях загальної токсичності у разі повторних введень полатузумабу ведотину на щурах (нейроповедінкові порушення, порушення рухової активності або офтальмологічні порушення; дослідження 10-0898) та мавпах (серцево-судинні, респіраторні, неврологічні та офтальмологічні порушення; дослідження 10-0044).</p> <p>Основні результати вивчення фармакології безпеки ґрунтувалися на оцінці в рамках проведених відповідно до вимог належної лабораторної практики (GLP) досліджень токсичності у разі повторних введень та оцінці <i>in vitro</i> на ембріональних клітинах нирки людини.</p> <p>Не спостерігалось нейроповедінкових порушень, порушень рухової активності чи офтальмологічних порушень у щурів, яким вводили полатузумаб ведотин внутрішньовенно щотижня протягом 4 тижнів у дозах до 10 мг/кг із періодом відновлення 6 тижнів (дослідження 10-0898).</p> <p>Не спостерігалось серцево-судинних, респіраторних, неврологічних та офтальмологічних порушень, пов'язаних з ADC, у яванських макак, яким внутрішньовенно вводили полатузумаб ведотин або сурогат ADC 4 рази кожні 3 тижні у дозах до 5 мг/кг з періодом відновлення 9 тижнів (дослідження 10-0044).</p> <p>При застосуванні лише ММАЕ не спостерігалось суттєвого пригнічення гена специфічних калієвих каналів серця (hERG) людини (дослідження 07-0611) навіть у найвищій досліджуваній концентрації (100 μM).</p>

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



<p>4) фармакодинамічні взаємодії</p>	<p>Досліджень фармакодинамічної взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилось. Однак, було проведено дослідження <i>in vitro</i> (дослідження 15-0682) з метою оцінки впливу супутнього лікування антитілами до CD20 (ритуксимаб або обінутумаб) на активність, засвоєння та катаболізм полатузумабу ведотину в лінії клітин, що експресують і CD79b, і CD20. Хоча це дослідження може розглядатись як дослідження первинної фармакодинаміки та як дослідження фармакодинамічної взаємодії з іншими лікарськими засобами, воно зазначене в розділі «Первинна фармакодинаміка».</p> <p>Як виявилось, супутнє лікування з антитілами до CD20 (ритуксимаб або обінутумаб) не впливало на активність, засвоєння та катаболізм міченого радіоактивним ізотопом полатузумабу ведотину (анти-CD79b-vc-[3H]ММАЕ) в пухлинних клітинах WSU-DLCL2, що експресують і CD79b, і CD20, що демонструє сумісність полатузумабу ведотину з стандартним лікуванням на основі антитіл до CD20 (дослідження 15-0682).</p> <p><i>Комбінація з антитілами до CD20</i> – була продемонстрована посилена активність щодо лімфоми з клітин мантійної зони при додаванні полатузумабу ведотину (4 мг/кг внутрішньовенно) до лікування моноклональними антитілами до CD20, ритуксимабу або обінутумабу (дослідження 1048504).</p> <p><i>Комбінація з антитілами до CD20 плюс хіміотерапія</i> – комбінація полатузумабу ведотину (2 мг/кг внутрішньовенно) з антитілами до CD20 (ритуксимаб або обінутумаб) плюс хіміотерапія (бендамустин або циклофосфамід, доксорубіцин та преднізон [СНР]) в моделі ксенотрансплантата WSU-DLCL2 дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ) людини демонструвала кращу ефективність, ніж полатузумаб ведотин як монотерапія чи двокомпонентна комбінація антитіл до CD20 з хіміотерапією (дослідження 13-0599 та 14-3262 В).</p>
<p>3. Фармакокінетика:</p>	
<p>1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</p>	<p>Фармакокінетичний аналіз</p> <ul style="list-style-type: none"> - Визначення в плазмі крові щурів кількості виділеного з DCDS4501S ММАЕ, кон'югованого з антитілом, анти-CD79b-vc-ММАЕ, за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) із тандемною мас-спектрометрією (Фармакокінетичний аналіз LCMSC 553.1) - Сумарний анти-huCD79 (DCDS4501A) антиген методом ELISA (ВА.МЕТ.СD79.005.АVР_0 CD79.005) - Сумарні анти-суCD79 (DCDS5017A) антитіла методом ELISA (ВА.МЕТ.СD79.007.АVР_0 CD79.007) - Визначення в плазмі крові щурів кількості сумарних антитіл з DCDS4501S, анти-CD79b-vc-ММАЕ, за допомогою ВЕРХ із тандемною мас-спектрометрією (LCMSD 889)

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



	<ul style="list-style-type: none"> - Повна валідація методу визначення ММАЕ в плазмі яванських макак за допомогою ВЕРХ із тандемною мас-спектрометрією (07-0492) - Визначення кількості ММАЕ в плазмі крові яванських макак методом рідинної хроматографії (РХ) з тандемною мас-спектрометрією (08-0803) - Визначення кількості ММАЕ в плазмі крові шурів (Спрег-Доулі) методом РХ з тандемною мас-спектрометрією (08-0804) <p>Визначення антитіл до лікарського засобу</p> <ul style="list-style-type: none"> - CD79.006. Анти-huCD79b-vc-MMAE (DCDS4501A) антитіла методом ELISA (BA.MET.CD79.006.AVR0) - CD79.008. Аналіз анти-cyCD79b-vc-MMAE (DCDS5017A) антитіл (BA.MET.CD79.008.AVR_0)
2) всмоктування	<p>Полатузумаб ведотин призначений для внутрішньовенного введення, тому усі дослідження фармакокінетики/токсикокінетики полатузумабу ведотину проводились із застосуванням даного шляху введення. Такі три основні аналіти визначались з метою оцінки фармакокінетики ADC: сумарні антитіла (оцінювались як повністю кон'югований, частково декон'югований та повністю декон'югований полатузумаб ведотин), кон'югат (оцінювався як асММАЕ), та некон'югований ММАЕ (оцінювався як ММАЕ, не кон'югований з антитілом).</p> <p><u>Полатузумаб ведотин</u></p> <p>Фармакокінетичний профіль полатузумабу ведотину (визначений як сумарні антитіла) характеризувався повільним кліренсом, що призводило до тривалого періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) протягом 10–12 днів після внутрішньовенного введення одноразової дози 5 мг/кг мишам, незв'язуючим видам (у яких полатузумаб ведотин не зв'язує CD79b) (дослідження 10-1571).</p> <p>Концентрація асММАЕ в плазмі крові знижувалась подібно до сумарних антитіл з $t_{1/2}$ 11 днів, що свідчить про те, що циркулюючий ADC не розщеплюється швидко <i>in vivo</i> (дослідження 10-1571).</p> <p>У токсикологічному дослідженні діапазону доз 2–10 мг/кг експозиція полатузумабу ведотину (визначений як сумарні антитіла) в плазмі крові шурів була пропорційною дозі з помірною (у 1,10–1,71 разів) кумуляцією в плазмі крові після внутрішньовенного введення щотижнево протягом 4 тижнів, як очікувалось для незв'язуючих видів.</p> <p>При дослідженні токсикокінетики кумуляцію оцінювали як співвідношення площі під кривою «концентрація-час» з дня 21 до дня 28 до площі під кривою «концентрація-час» з дня 0 до дня 7 (дослідження 10-0898).</p>

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



У токсикологічному дослідженні на яванських макаках полатузумаб ведотин (визначений як сумарні антитіла) продемонстрував лінійну фармакокінетику без кумуляції в плазмі крові після внутрішньовенного введення кожні 3 тижні (усього 4 введення) у дозі 3 або 5 мг/кг, як очікувалось для незв'язуючих видів (дослідження 10-0044).

У дослідженні фармакокінетики на щурах лікарський засіб полатузумаб ведотин, виготовлений з діючої речовини v1.0, відповідав критеріям біоеквівалентності щодо референтного лікарського засобу полатузумаб ведотин, виготовленого з діючої речовини v0.1. Кожна тварина отримала внутрішньовенно одноразову дозу полатузумабу ведотину 6 мг/кг (дослідження 18-0268). 90 % довірчий інтервал для відношення геометричних середніх C_{max} та площі під кривою «концентрація-час» з часу 0 до часу останньої вимірюваної концентрації (AUC_{last}) повністю знаходиться в межах інтервалу 0,80–1,25 як для сумарних антитіл, так і для асММАЕ (дослідження 18-0268).

Низька концентрація некон'югованого ММАЕ спостерігалась в плазмі крові щурів та яванських макак після введення ADC. У той час як концентрація некон'югованого ММАЕ зростала із збільшенням дози полатузумабу ведотину або сурогату ADC, вона не перевищила 2 нг/мл в плазмі крові в будь-якому дослідженні при застосуванні будь-якої досліджуваної дози (до 10 мг/кг внутрішньовенно щурам та до 5 мг/кг внутрішньовенно яванським макакам) (дослідження 10-0898, 10-0899 та 10-0044).

ММАЕ

У яванських макак після внутрішньовенного введення ММАЕ (0,03 або 0,063 мг/кг внутрішньовенно) спостерігалось швидке двофазне зниження концентрації ММАЕ в плазмі.

Кліренс становив приблизно 30–60% кровотоку печінки та групові середні значення знаходилися у діапазоні від 16,6 до 22,7 мл/хв/кг (дослідження 07-0609).

Сурогат ADC

Сурогат ADC та полатузумаб ведотин продемонстрували подібну фармакокінетику сумарних антитіл у плазмі крові мишей, як очікувалось для незв'язуючих видів, після внутрішньовенного введення одноразової дози 5 мг/кг (дослідження 10-1571).

Експозиція сурогату ADC (визначеного як сумарні антитіла) у плазмі крові яванських макак була більшою, ніж пропорційна дозі, як очікувалось для зв'язуючих видів; це пов'язано з насичуваним кліренсом, опосередкованим В-клітинами. Цей результат ґрунтувався на вивченні внутрішньовенного введення одноразових доз сурогату ADC від 0,3 до 3 мг/кг (дослідження 10-0899).

Переклад вірний

Кудрявець Є.В.



	<p>Експозиція сурогату ADC (визначеного як сумарні антитіла) у плазмі крові яванських макак була дещо більшою, ніж пропорційна дозі, при помірній (у 1,22–1,52 рази) кумуляції в плазмі крові після внутрішньовенного введення сурогату ADC кожні 3 тижні (усього 4 введення) у дозі 3 або 5 мг/кг в токсикологічному дослідженні, як очікувалось для зв'язуючих видів (дослідження 10-0044).</p>
<p>3) розподіл</p>	<p><i>In Vitro</i></p> <p>Більша частина (приблизно 60 %) MMAE залишилась кон'югованою з антитілом після інкубації полатузумабу ведотину або сурогату ADC в плазмі крові протягом 96 годин при температурі 37 °С, при цьому було виявлено мінімальну кількість некон'югованого MMAE (дослідження 10-1636).</p> <p>MMAE помірно зв'язується (71–77%) з білками плазми крові людини та мало ймовірно, що може витіснити або бути витісненим іншими лікарськими засобами з високим ступенем зв'язування з білками (дослідження 14-0293).</p> <p>MMAE несуттєво розподіляється в еритроцитах людини <i>in vitro</i>; співвідношення кількості в крові до кількості в плазмі крові варіює від 1,34 до 1,65 (дослідження 14-0271).</p> <p><i>In Vivo</i></p> <p><u>Полатузумаб ведотин</u></p> <p>Розподіл полатузумабу ведотину (міченим радіоактивним ізотопом на антитілі) в тканинах щурів був зумовлений в основному антитілом (компонентом ADC) і кон'югація з MMAE загалом не впливала на розподіл (дослідження 14-0596).</p> <p>Розподіл полатузумабу ведотину (міченим радіоактивним ізотопом на антитілі) в тканинах щурів узгоджувався з неспецифічним розподілом та кліренсом полатузумабу ведотину, як очікувалось для незв'язуючих видів (дослідження 14-0596).</p> <p>Полатузумаб ведотин (лише радіоактивний індикатор або радіоактивний індикатор плюс 10 мг/кг неміченого матеріалу внутрішньовенно) продемонстрував неспецифічний розподіл в тканинах щурів з високою перфузією, у тому числі в печінці, легенях, серці, нирках, селезінці, наднирниках, яєчниках та кістковому мозку. У головному мозку була виявлена дуже мала радіоактивність за результатами досліджень з радіоактивно міченим антитілом або MMAE (дослідження 14-0596 та 14-2852).</p> <p>Не отримано підтверджень персистенції радіоактивності в будь-якій досліджуваній тканині (дослідження 14-0596 та 14-2852).</p> <p><u>MMAE</u> швидко виводився з крові і швидко розподілявся у різних тканинах з високою перфузією після одноразового введення шурам міченого радіоактивним ізотопом MMAE</p>

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



	<p>(0,2 мг/кг внутрішньовенно) (дослідження 12-2085). Кількість ММАЕ, що вводилась в цьому дослідженні, еквівалентна приблизній кількості ММАЕ, отриманого з полатузумабу ведотину у дозі 10 мг/кг.</p> <p>У головному мозку була виявлена мінімальна або незначна радіоактивність (<0,5 % введеної дози радіоактивності/г) (дослідження 12-2085).</p> <p>Персистенція не спостерігалась в жодній тканині, що вивчалася протягом 6 днів в цьому дослідженні (дослідження 12-2085).</p>
4) метаболізм	<p>Дослідження <i>in vitro</i> свідчать, що ММАЕ є субстратом СУР3А4/5 (дослідження 14-0733).</p> <p>ММАЕ не метаболізується інтенсивно <i>in vitro</i>. Ендогенний печінковий кліренс був низьким або помірним у всіх видів, досліджуваних <i>in vitro</i>, та варіював від 1,2 до 3,5 мл/хв/кг маси тіла в гепатоцитах людини (дослідження 14-0733).</p> <p>Унікальні для людини метаболіти не були ідентифіковані серед 15 метаболітів ММАЕ, виявлених та охарактеризованих у щурів, яванських макак та у мікросомах печінки та гепатоцитах людини (дослідження 14-1319).</p> <p>Дослідження <i>in vivo</i> Полатузумаб ведотин</p> <p>Катаболізм полатузумабу ведотину вивчався на щурах, яким вводили внутрішньовенно одноразову дозу 10 мг/кг полатузумабу ведотину, міченого радіоактивним ізотопом (ММАЕ, мічений тритієм) (дослідження 14-2851, 14-2852 та 16-2563).</p> <p>Більша частина (> 99 %) радіоактивності в плазмі крові залишилась у вигляді полатузумабу ведотину, при цьому менше 1 % радіоактивності в плазмі крові було представлено пов'язаними з ММАЕ низькомолекулярними продуктами, не зв'язаними з білками, в усі моменти часу до 14 дня (дослідження 14-2852).</p> <p>ММАЕ був єдиним катаболітом, ідентифікованим в плазмі крові та сечі (дослідження 16-2563).</p> <p>Основними катаболітами, ідентифікованими в жовчі щурів, були ММАЕ (16,5 %), цистеїн-с-ММАЕ (2,6 %), О-деметильований ММАЕ (13,5 %) та продукти амідгідролізу та N-деметилування з гідроксиляцією ММАЕ (12,2 %). Очікується, що істинний відсоток буде вищим, ніж визначений в цьому дослідженні, через труднощі, пов'язані зі збором жовчі протягом тривалого періоду, що призводить до неповного відновлення жовчі.</p> <p>ММАЕ не метаболізується значною мірою в організмі щурів, яким вводили внутрішньовенно 0,2 мг/кг ММАЕ, міченого</p>

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



	<p>радіоактивним ізотопом. Кількість введеного ММАЕ в цьому дослідженні еквівалентна приблизній кількості ММАЕ, отриманого з полатузумабу ведотину у дозі 10 мг/кг (дослідження 12-2085 та 12-2086).</p> <p>Незмінений ММАЕ є основним компонентом в жовчі щурів і представляє 46,4 % введеної дози радіоактивності та 62,9 % радіоактивності, відновленої в жовчі, зібраної протягом 6 годин (дослідження 12-2086).</p> <p>Залишкова радіоактивність у жовчі була зумовлена метаболітами.</p> <p>ММАЕ був єдиним компонентом, ідентифікованим в плазмі крові та сечі щурів після внутрішньовенного введення ММАЕ, міченого радіоактивним ізотопом, у дозі 0,2 мг/кг (дослідження 12-2085).</p> <p>Відсоток введеної радіоактивності, відновленої в жовчі щурів, становив 74,2 % протягом 6 годин і > 90 % протягом 6 днів після введення (дослідження 12-2086).</p>
5) виведення	<p><u>Полатузумаб ведотин</u></p> <p>Після внутрішньовенного введення щурам одноразової дози полатузумабу ведотину 10 мг/кг (ММАЕ, мічений тритієм) більше 95 % введеної дози радіоактивності виводилось з фекаліями і 5 % введеної дози радіоактивності виводилось з сечею протягом 14 днів (дослідження 14-2852).</p> <p>Приблизно 16,5 % введеної щурам дози радіоактивності виводилось у вигляді ММАЕ з жовчю, зібраною протягом 7 днів (дослідження 16-2563). ММАЕ був єдиною речовиною, ідентифікованою в сечі (дослідження 16-2563).</p> <p><u>ММАЕ</u></p> <p>Після одноразового внутрішньовенного введення щурам ММАЕ у дозі 0,2 мг/кг (ММАЕ, мічений тритієм) більше 90 % введеної дози радіоактивності виводилось біліарно-фекальним шляхом та приблизно 9 % введеної дози радіоактивності виводилось з сечею протягом 6 днів. Кількість ММАЕ, що вводилась у цьому дослідженні, прирівнюється приблизній кількості ММАЕ, отриманого з полатузумабу ведотину у дозі 10 мг/кг (дослідження 12-2085).</p> <p>Незмінений ММАЕ був єдиним компонентом, виявленим в плазмі крові та сечі (дослідження 12-2085).</p> <p>Приблизно 46,4 % введеної щурам дози радіоактивності виводилось у вигляді незміненого ММАЕ з жовчю, зібраною протягом 6 годин (дослідження 12-2086).</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Спеціальні доклінічні дослідження фармакокінетичної взаємодії полатузумабу ведотину з іншими лікарськими засобами не проводились. Не очікувалось, що полатузумаб ведотин як ADC, до складу якого входить моноклональне</p>

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



антитіло, метаболізуватиметься за допомогою ферментів CYP чи буде безпосередньо впливати на активність ферментів CYP та/або транспортерів лікарських засобів.

Не проводились доклінічні дослідження з вивчення впливу на фармакокінетику полатузумабу ведотину супутнього застосування засобів, що викликають деплецію В-клітин, оскільки полатузумаб ведотин не зв'язує В-клітини в видах, що вивчаються в доклінічних дослідженнях. Однак ММАЕ вивчався в дослідженнях взаємодії з ферментами CYP та відповідними транспортерами. Основні результати досліджень *in vitro* наведені нижче.

- ММАЕ є субстратом CYP3A4/5 (дослідження 14-0733).
- ММАЕ не є індуктором ферментів CYP в концентраціях до 1 μM (дослідження 14-0732).

- ММАЕ є слабким залежним від часу інгібітором CYP3A4/5 *in vitro* при концентрації інактиватора, що підтримує половину максимальної швидкості інактивації ферменту (K_I) 1,12 μM і максимальної швидкості інактивації ферменту 0,1/хв⁻¹ у насичуючих концентраціях інгібітора; це не вважається клінічно значимим, оскільки показник K_I приблизно в 100 разів перевищує клінічну C_{max} ММАЕ після введення полатузумабу ведотину у дозі 1,8 мг/кг (приблизно 10 нМ) (дослідження ХТ085021).

- ММАЕ не пригнічує конкурентно CYP3A4/5 *in vitro* в клінічно значимих концентраціях (половина максимальної інгібуючої концентрації [IC_{50}] = 10 μM); значення IC_{50} в 1000 разів перевищує клінічну C_{max} (приблизно 10 нМ) ММАЕ після введення полатузумабу ведотину у дозі 1,8 мг/кг (дослідження ХТ085021).

- ММАЕ не пригнічує CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 або CYP2D6 *in vitro* (IC_{50} = 100 μM) (дослідження ХТ085021).

Дані, отримані *in vitro*, свідчать, що ММАЕ є субстратом глікопротеїну (P-gp) проникності *in vitro*, однак *in vitro* не є субстратом поліпептида-транспортера органічних аніонів (OATP) 1B1, OATP1B3, транспортера органічних катіонів (OCT) 2, транспортера органічних аніонів (OAT) 1, OAT3, білку, асоційованого з множинною лікарською стійкістю (MRP) і білку резистентності раку молочної залози (BCRP) (дослідження ХТ108004, PDM-0008, PDM-0009, PDM-0010, PDM-0011, PDM-0012 та 15-3234).

- ММАЕ *in vitro* не пригнічує P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, експортуючу помпу жовчних кислот, MRP2 або BCRP в клінічно значимих концентраціях (дослідження ХТ108004, PDM-0008, PDM-0009, PDM-0010, PDM-0011, PDM-0012, та 15-3234).

Переклад вірний
Кудрявцев С.В.



<p>7) інші фармакокінетичні дослідження</p>	<p><u>Порівнянність</u> полатузумабу ведотину, виготовленого з матеріалу v0.1 та v1.0</p> <p>Фармакокінетична порівнянність лікарського засобу полатузумаб ведотин (виготовленого з діючої речовини v0.1 та v1.0) у самок щурів Спрег-Доулі (дослідження 18-0268).</p> <p>Після одноразового внутрішньовенного введення лікарського засобу полатузумабу ведотину (виготовленого з діючої речовини v0.1 або v1.0) профіль концентрація-час сумарних антитіл характеризувався короткою фазою розподілу та довгою фазою виведення і продемонстрував фармакокінетику, очікувану для лікарських засобів на основі антитіл. Окрім того, для обох матеріалів концентрація асММАЕ в плазмі крові зменшувалась з часом подібно до концентрації сумарних антитіл, що свідчить про те, що ММАЕ не швидко вивільняється з ADC. Усі тварини та усі види даних були включені в аналіз фармакокінетики та біоеквівалентності. Фармакокінетика сумарних антитіл та асММАЕ була подібною для обох матеріалів.</p> <p><u>Імуногенність</u></p> <p>У яванських макак частота утворення антитіл до лікарського засобу становила 43 % після повторного введення полатузумабу ведотину і 67 % після одноразового введення або 20 % після повторного введення сурогату ADC. Антитіла до полатузумабу ведотину або сурогату ADC не впливали на показники токсикокінетики/фармакокінетики ADC (визначеного як сумарні антитіла) або некон'югованого ММАЕ. У будь-якому з досліджень не спостерігались токсичні ефекти, пов'язані з антитілами до лікарського засобу або з утворенням імунних комплексів (дослідження 10-0044 та 10-0899).</p>
<p>4. Токсикологія:</p>	
<p>1) токсичність у разі одноразового введення</p>	<p>Дослідження токсичності у разі одноразового введення полатузумабу ведотину не проводились. Проводились дослідження у разі одноразового введення ММАЕ (тобто введення некон'югованого цитотоксичного засобу).</p> <p>Основні результати досліджень токсичності у разі одноразового введення наведені нижче.</p> <p>ММАЕ в дослідженнях токсичності у разі одноразового введення на щурах послідовно демонстрував зворотну мієлотоксичність (характеризувалась зниженням параметрів периферичних тромбоцитів, еритроцитів та лейкоцитів, а також зниженням клітинності кісткового мозку), гепатотоксичність (характеризувалась підвищенням показників функції печінки та гепатоцелюлярним апоптозом, некрозом та збільшеним мітозом), і токсичність щодо лімфоїдних органів (характеризувалась зменшенням клітинності лімфоїдної тканини тимусу і селезінки) (дослідження 03-0202 та 03-0315). Токсичні</p>

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



	<p>реакції з боку кісткового мозку асоціювались із смертністю та захворюваністю самців при застосуванні найвищої досліджуваної дози (0,516 мг/кг).</p> <p>ММАЕ при одноразовому введенні в дослідженнях на яванських макаках продемонстрував подібну зворотну мієлотоксичність, як і при введенні ММАЕ щурам (дослідження SNBL.163.19 та 07-0609). Токсичні реакції з боку кісткового мозку асоціювались зі смертністю та пов'язаними опортуністичними інфекціями (абсцес легень) у самців в дозах $\geq 0,063$ мг/кг.</p> <p>Додаткові дані при застосуванні найвищої дози включали зниження маси тіла, пов'язане із зменшенням споживання їжі.</p> <p>Найвища безпечна токсична доза (HNSTD) для яванських макак становила 0,03 мг/кг.</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Основні результати досліджень токсичності у разі повторних введень наведені нижче.</p> <p>У 4-тижневому дослідженні повторних введень щурам ММАЕ послідовно демонстрував дозозалежну зворотну мієлотоксичність, гепатотоксичність та токсичність щодо лімфоїдних органів, як раніше описано в дослідженнях одноразового введення (дослідження 7646-118).</p> <p>Додаткові дані при дослідженні повторних введень включали дозозалежне зниження маси тіла та зниження приросту маси тіла, пов'язані із зменшенням споживання їжі. При застосуванні високої дози 0,194 мг/кг спостерігалась токсичність щодо яєчок (характеризувалася дегенерацією сім'яних каналців та зниженням сперматогенезу). Усі явища, за винятком токсичності щодо яєчок, були зворотними. Як було встановлено в 4-тижневому дослідженні повторних введень, максимальна доза, що не призводила до виникнення очевидних побічних ефектів у щурів, становила 0,097 мг/кг.</p> <p>У 10-тижневих дослідженнях на яванських макаках ММАЕ при повторних введеннях (дослідження SNBL.163.16 та SNBL.163.19) загалом переносився добре і продемонстрував подібну зворотну мієлотоксичність та токсичність щодо лімфоїдних органів, як спостерігалось при введенні ММАЕ щурам.</p> <p>Полатузумаб ведотин у 4-тижневому дослідженні повторних введень щурам продемонстрував дозозалежну мієлотоксичність, гепатотоксичність, токсичність щодо тимусу та яєчок, подібну такій, що спостерігалась при введенні ММАЕ (дослідження 10-0898). При застосуванні високої дози 10 мг/кг самцям, захворюваність та блідість очей, вух, шкіри у результаті зменшення числа еритроцитів асоціювались із мієлотоксичністю.</p> <p>Додаткові дані дослідження на самцях включали дозозалежне зниження маси тіла, пов'язане із зменшенням споживання їжі, та</p>

Переклад вірний
Кудрявець С.В.



	<p>зниження рухової активності, пов'язане із поганим загальним станом. Усі явища, за винятком токсичності щодо яєчок, зазвичай були зворотними. Високотоксична доза для 10 % (STD10) щурів становила 10 мг/кг.</p> <p>Полатузумаб ведотин у 10-тижневому дослідженні повторних введень яванським макакам добре переносився при застосуванні у дозах до 5 мг/кг та продемонстрував подібну зворотну мієлотоксичність, як спостерігалось при введенні MMAE (дослідження 10-0044). У цьому ж дослідженні сурогат ADC продемонстрував подібну зворотну мієлотоксичність, як спостерігалось при введенні MMAE (дослідження 10-0044). Мієлотоксичність асоціювалась зі смертністю при застосуванні найвищої дози 5 мг/кг внаслідок опортуністичної інфекції (бактеріємія). Очікувані зворотні фармакологічні ефекти включали зниження периферичних В-лімфоцитів та відсутність гермінальних центрів в лімфоїдних фолікулах селезінки. HNSTD для яванських макак становила 3 мг/кг.</p>
<p>3) генотоксичність: in vitro</p>	<p>Спеціальні дослідження генотоксичності із застосуванням полатузумабу ведотину не проводились. Однак генотоксичний потенціал цього ADC вивчався в ряді досліджень <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> із застосуванням MMAE (дослідження AA66EH.503.BTL, 8204155 та 8204151).</p> <p>Мутагенний потенціал MMAE вивчали за допомогою тесту на зворотну мутацію бактерій із застосуванням декількох тестерних штамів <i>Salmonella typhimurium</i> та <i>Escherichia coli</i> в дозах 0,25–5000 мкг MMAE на планшет. MMAE також досліджували при аналізі на прямі мутації у ТК+/- лінії клітин L5178Y лімфоми миші в діапазоні концентрацій від 0,05 до 100 нг/мл за наявності та відсутності метаболічної активації. У жодному з цих аналізів MMAE не була зафіксована позитивна мутагенна відповідь.</p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Генотоксичну дію MMAE було підтверджено <i>in vivo</i> в мікроядерному тесті на клітинах кісткового мозку щурів, яким вводили MMAE у дозі 0,01, 0,1 та 0,2 мг/кг; в ньому спостерігалось збільшення числа мікроядерних поліхроматичних еритроцитів в кістковому мозку. Цей позитивний результат супроводжувався підтвердженням його анеугенного механізму при дослідженні з аналізом антикінетохору.</p>
<p>4) канцерогенність:</p>	<p>У відповідності до чинного керівництва ICH S9 щодо доклінічної оцінки протипухлинних лікарських засобів (ICH 2009), дослідження канцерогенності не проводились.</p>
<p>довгострокові дослідження</p>	<p>-</p>
<p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p>	<p>-</p>

Переклад вірний
Кудрявцев Є.В.



додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>Спеціальні дослідження впливу полатузумабу ведотину на фертильність тварин не проводились. Однак, результати дослідження токсичності у разі повторних введень на щурах свідчать про потенціальний негативний вплив полатузумабу ведотину на репродуктивну функцію та фертильність самців (дослідження 10-0898). У 4-тижневому дослідженні токсичності у разі повторних введень на щурах при щотижневому введенні полатузумабу ведотину у дозах 2, 6 та 10 мг/кг спостерігалась дозозалежна дегенерація сім'яних каналців ячочок з патологічним вмістом просвіту в придатку яєчка. Ці порушення в яєчках та придатках яєчок не зникли через 6 тижнів.</p>
ембріотоксичність	<p>Спеціальні дослідження ембріотоксичності полатузумабу ведотину не проводились. Однак, ММАЕ вивчали на щурах в проведеному відповідно до вимог GLP дослідженні ембріофетального розвитку та токсикокінетики (дослідження 8204397) з метою встановлення впливу на матір та ембріотоксичність і тератогенний потенціал. ММАЕ в дозі 0,2 мг/кг спричиняв зовнішні вади розвитку плода, у тому числі виступаючий язик, мальотацію кінцівок, гастрошизис та агнатію.</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	<p>Спеціальні дослідження пренатальної та постнатальної токсичності полатузумабу ведотину не проводились. Однак, ММАЕ вивчали на щурах в проведеному відповідно до вимог GLP дослідженні ембріофетального розвитку та токсикокінетики (дослідження 8204397) з метою виявлення токсичності для матері, ембріофетальної токсичності та тератогенного потенціалу.</p>
дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<p>Дослідження токсичності на нестатевозрілих тваринах не проводились. Згідно з керівництвом ICH S9 (ICH 2009) та цільовим застосуванням полатузумабу ведотину для лікування дорослих пацієнтів з розповсюдженим раком, спеціальні дослідження з вивчення впливу полатузумабу ведотину на нестатевозрілих тварин не проводились.</p>
б) місцева переносимість	<p>Спеціальні дослідження місцевої переносимості не проводились. Однак, місця ін'єкції вивчали макроскопічно та мікроскопічно в проведених відповідно до вимог GLP дослідженнях полатузумабу ведотину, сурогату ADC та ММАЕ (дослідження 10-0898, 10-0044 та 07-0609). У місцях ін'єкції у яванських макак не спостерігалися токсикологічно значимі явища або такі, пов'язані з лікарським засобом, після одноразового внутрішньовенного введення ММАЕ або після</p>

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



	<p>багаторазового внутрішньовенного введення полатузумабу ведотину або сурогату ADC.</p> <p>Загалом не було реакцій в місцях внутрішньовенних ін'єкцій полатузумабу ведотину у дозі до 10 та 5 мг/кг щурам та яванським макакам відповідно, та сурогату ADC у дозі до 5 мг/кг яванським макакам, та MMAE у дозі до 0,063 мг/кг яванським макакам; щодо стану у місці введення усі ін'єкції добре перенеслися.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	<p>У яванських макак частота антитіл до лікарського засобу становила 43 % після повторного введення полатузумабу ведотину та 67 % (одноразова доза) та 20 % (повторна доза) після введення сурогату ADC. Антитіла до полатузумабу ведотину або до сурогату ADC не впливали на показники токсикокінетики/фармакокінетики ADC (визначеного як сумарні антитіла) або некон'югованого MMAE (дослідження 10-0044 та 10-0899). У будь-якому з досліджень не були виявлені токсичні ефекти, пов'язані з антитілами до лікарського засобу або з утворенням імунних комплексів.</p>
імунотоксичність	<p>Не були виявлені токсичні ефекти, пов'язані з антитілами до лікарського засобу або з утворенням імунних комплексів у будь-якому з досліджень.</p>
дослідження механізмів дії	<p>Полатузумаб ведотин є CD79b-спрямованим кон'югатом антитіло – лікарський засіб (ADC), який доставляє потужний антимітотичний засіб (MMAE) переважно у В-клітини, що призводить до протипухлинної активності проти В-клітинних злоякісних новоутворень. Полатузумаб ведотин специфічно розпізнає CD79b на В-клітинах людини, однак не на В-клітинах мишей, щурів або яванських макак. Тому для застосування в токсикологічних дослідженнях був розроблений сурогат ADC, що зв'язує CD79b у яванських макак. Сурогат ADC складається з сурогатних антитіл (химерні моноклональні антитіла миші-людини класу IgG1 до CD79b яванських макак) та MMAE, зв'язаного з чоловічим імідокапроїл-валін-цитрулін-р-амінобензилоксикарбонілом (mc-vc-PAB). Сурогат ADC зв'язується з подібним епітопом і з подібною афінністю, як і полатузумаб ведотин. Враховуючи порівнянну зв'язуючу афінність, стабільність у плазмі крові <i>in vitro</i>, протипухлинну активність <i>in vivo</i> і фармакокінетику у мишей сурогату ADC та полатузумабу ведотину, сурогат ADC був обраний для вивчення в токсикологічних дослідженнях на яванських макаках з метою оцінки антигенозалежної та антигенонезалежної токсичності. Окрім того, було показано, що сурогат ADC викликає деплецію В-клітин у яванських макак та при дослідженні фармакокінетики/фармакодинаміки проявляє опосередкований</p>

Переклад вірний
Кудрявцев Є.В.



	<p>В-клітинами розподіл лікарського засобу. Полатузумаб ведотин вивчали на щурах та яванських макаках з метою оцінки антигенонезалежної цитотоксичності.</p>
лікарська залежність	<p>Потенційну ймовірність зловживання полатузумабом ведотином оцінювали, використовуючи підхід сукупності доказів. Були проведені дослідження абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення міченого радіоактивним ізотопом ММАЕ та полатузумабу ведотину у щурів, в яких було продемонстровано незначне проникнення цитотоксину та антитіл в головний мозок (дослідження 12-2085 та 14-2852). При застосуванні індексу Танімото існує дуже низька структурна схожість ММАЕ з лікарськими засобами суворого обліку, що свідчить про низький потенціал залежності. Сукупність доказів свідчить, що полатузумаб ведотин має незначну активність щодо ЦНС і що не потрібна подальша доклінічна оцінка потенціалу зловживання для реєстрації лікарського засобу.</p>
токсичність метаболітів	<p>Полатузумаб ведотин залишається значною мірою інтактним у системному кровообігу. Полатузумаб ведотин продемонстрував неспецифічний розподіл у тканинах з високою перфузією при відсутності персистенції в будь-яких досліджуваних тканинах, незалежно від того, який компонент ADC був мічений радіоактивним ізотопом – антитіло чи ММАЕ.</p> <p>Були ідентифіковані та охарактеризовані декілька метаболітів ММАЕ у щурів, яванських макак та в мікросомах печінки і гепатоцитах людини, при цьому унікальні метаболіти для людини не були ідентифіковані <i>in vitro</i>. Ці метаболіти неможливо виявити в плазмі крові щурів <i>in vivo</i> після введення полатузумабу ведотину через дуже низькі рівні ММАЕ та інших наявних у плазмі крові низькомолекулярних речовин, що містять ММАЕ.</p>
токсичність домішок	<p>Рівень технологічних домішок в усіх досліджених серіях діючої речовини був в прийнятних межах.</p> <p>Результати усіх тестів на предмет елементних домішок в серії 3247138 лікарського засобу підтвердили результат оцінки ризику, згідно якого відсутній ризик, асоційований з потраплянням елементних домішок в лікарський засіб, вироблений на дільниці BSP (тобто, елементні домішки, виявлені в лікарському засобі, нижче контрольного порогу). Разом з іншими елементами оцінки ризику застосування лікарського засобу це дає змогу дійти висновку, що немає необхідності у включенні додаткового контролю до загальної стратегії контролю якості та безпеки препарату.</p>
інше	<p>Дослідження перехресної реактивності із подібними епітопами тканин. У дослідженні перехресної реактивності із подібними епітопами тканин із використанням кріозрізів тканин людського організму полатузумаб ведотин продемонстрував</p>

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



селективну реактивність щодо лімфоцитів людини, що узгоджується з встановленим характером експресії CD79b на В-клітинах (дослідження 10-0711).

Фармакологія безпеки (дослідження 07-0611, 10-0898 та 10-0044). У проведеному відповідно до вимог GLP аналізі hERG ММАЕ несуттєво пригнічував канали hERG ($IC_{50} > 100 \mu M$), забезпечуючи щонайменше у 10 000 разів більший коефіцієнт безпеки відносно середньої максимальної концентрації ММАЕ (C_{max}), що очікується у пацієнтів, які отримують клінічно значиму дозу полатузумабу ведотину 1,8 мг/кг (приблизно 10 нМ або 7 нг/мл), що свідчить про відсутність зв'язування з білками плазми крові (дослідження 07-0611; Redfern та співавт., 2003).

Кінцеві точки дослідження фармакології безпеки оцінювались як частина досліджень токсичності у разі повторних введень шурам та яванським макакам. У тестах на самцях шурів, яким вводили полатузумаб ведотин у дозі 10 мг/кг, зниження рухової активності було розцінене як пов'язане із поганим загальним станом, та повністю зникло після 6-тижневого періоду відновлення (дослідження 10-0898). У яванських макак не спостерігалися порушення з боку серцево-судинної, дихальної та нервової систем, а також з боку органів зору, після введення полатузумабу ведотину або сурогату ADC у будь-якій дозі до 5 мг/кг кожні 3 тижні (всього 4 введення) (дослідження 10-0044).

Оцінка фототоксичності. ММАЕ та vsММАЕ не поглинають світло в межах діапазону природного сонячного світла (290–700 нм) (дослідження TRN-2926-A). Тому, додаткове дослідження фотобезпеки було недоцільним та не проводилось, що узгоджується з керівництвом ICH S10 щодо оцінки лікарських засобів на предмет фотобезпеки (ICH 2013).

Оцінка побічних продуктів виробництва полатузумабу ведотину. Технологічні домішки (кон'юговані та некон'юговані домішки vsММАЕ), які виникають під час процесу кон'югації vsММАЕ з антитілом до CD79b та подальшого виробництва полатузумабу ведотину, а також продукти розпаду, розчинники та інші продукти вимивання оцінені на предмет ризику і детально описані в Модулі 3.

5. Висновки щодо доклінічного вивчення

Доклінічні дані цілком підтверджують механізм дії полатузумабу ведотину. Полатузумаб ведотин демонструє зв'язування з високою афінністю з CD79b. Дослідження *in vitro* демонструють, що активність полатузумабу ведотину є селективною щодо клітин, що експресують CD79b. Полатузумаб ведотин є активним та сильнодіючим засобом при ДВБКЛ (у тому числі при типах з активованих В-клітин та В-клітин гермінативного центру) та у клітинних лініях, що експресують широкий діапазон поверхневого CD79b, виявленого у первинних

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



пухлинах, та навіть у клітинних лініях з дуже низьким рівнем експресії CD79b.

У моделі ксенотрансплантата неходжкінської лімфоми (НХЛ) *in vivo* полатузумаб ведотин є активним в режимі монотерапії, а також посилює активність комбінованої терапії при додаванні до стандартної хіміоімунотерапії або при заміні антимітотичного засобу вінкристину в стандартних комбінаціях. Залежно від чутливості моделі пригнічення пухлинного росту спостерігалось в дозах від 0,5 мг/кг, при цьому виражена ефективність щодо ксенотрансплантата підтверджена повною ремісією при монотерапії полатузумабом ведотином в дозах від 2 до 12 мг/кг.

Доклінічні дослідження демонструють, що фармакокінетика та біорозподіл полатузумабу ведотину в основному зумовлені антитілом до CD79b і на ці показники загалом не впливає кон'югація з ММАЕ. Виходячи з доклінічних даних щодо фармакокінетики *in vivo*, які показують подібне зниження концентрації в плазмі крові з часом для сумарних антитіл та для асММАЕ, і з огляду на дані стабільності в плазмі крові *in vitro* різних видів, ММАЕ не швидко відщеплюється від полатузумабу ведотину в системному кровообігу. Виявилось, що у щурів розподіл в тканинах та кліренс полатузумабу ведотину в основному зумовлені неспецифічними шляхами, пов'язаними з таким компонентом як антитіло. Ці дані свідчать на користь терапевтичного підходу, що полягає у використанні здатності до цільової дії та сприятливих фармакокінетичних властивостей антитіла, а також високотоксичної активності ММАЕ для збільшення терапевтичного індексу полатузумабу ведотину у порівнянні із застосуванням лише ММАЕ.

Фармакокінетика полатузумабу ведотину (визначеного як сумарні антитіла) є пропорційною дозі у мишей, щурів та яванських макак (усі види незв'язуючі щодо полатузумабу ведотину). ММАЕ продемонстрував значно швидше зниження концентрації в плазмі при введенні у вигляді ММАЕ порівняно з відповідним зниженням некон'югованого ММАЕ, отриманого з сурогату ADC або полатузумабу ведотину.

Концентрації некон'югованого ММАЕ були нижчими 2 нг/мл при введенні усіх досліджуваних доз і виявлялися лише в обмежених часових точках після внутрішньовенного введення ADC. Це, ймовірно, зумовлено великим об'ємом розподілу та швидким виведенням ММАЕ, як спостерігалось у яванських макак, яким вводили ММАЕ, та/або через мінімальне (або повільне) відщеплення ММАЕ від полатузумабу ведотину або сурогату ADC, як спостерігалось в дослідженні стабільності в плазмі крові *in vitro*.

Загалом відносно тривалий період напіввиведення сумарних антитіл, що спостерігався при застосуванні полатузумабу ведотину (сумарні антитіла) в доклінічних дослідженнях,

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.

підтверджує клінічну значущість доклінічних показників фармакокінетики та безпеки режиму дозування (кожні 3 тижні або кожні 4 тижні), запропонованого для клінічної практики.

Кон'югація ММАЕ з антитілом суттєво обмежує розподіл ММАЕ у компартменті крові щурів; у тканинах з високою перфузією продемонстровано найвищий рівень радіоактивності після введення полатузумабу ведотину (міченого радіоактивним ізотопом на ММАЕ). Після введення полатузумабу ведотину (міченого радіоактивним ізотопом на ММАЕ) щурам рівень радіоактивності в плазмі крові завжди перевищував рівень в тканинах в усі моменти часу протягом 14 днів та з часом виводився відносно повільно з тканин, що співпадає з фармакокінетикою антитіл.

Очікується, що полатузумаб ведотин катаболізується подібно до моноклональних антитіл, що призводить до вивільнення амінокислот, малих пептидів, некон'югованого ММАЕ та катаболітів, пов'язаних з некон'югованим ММАЕ. Некон'югований ММАЕ та катаболіти, пов'язані з некон'югованим ММАЕ, у щурів в основному виводяться гепатобіліарним шляхом. У щурів, яким вводили полатузумаб ведотин (мічений радіоактивним ізотопом на ММАЕ), некон'югований ММАЕ був єдиним катаболітом, ідентифікованим в сечі та плазмі крові. Основними катаболітами, ідентифікованими в жовчі щурів, були незмінений ММАЕ ті інші продукти біотрансформації.

ММАЕ не метаболізується інтенсивно *in vitro* або *in vivo*. Полатузумаб ведотин має низький потенціал як чинник фармакокінетичної взаємодії з іншими лікарськими засобами або компонентами комбінованого лікування.

Незважаючи на те, що у яванських макак утворювались антитіла до полатузумабу ведотину або сурогату ADC, вони не впливали на показники токсикокінетики/фармакокінетики ADC (визначеного як сумарні антитіла) або некон'югованого ММАЕ. У жодному дослідженні не були виявлені токсичні ефекти, пов'язані з антитілами до препарату або з утворенням імунних комплексів.

Токсикологічні дослідження вивчали потенціал виникнення антигенонезалежної токсичності у результаті неспецифічного засвоєння ММАЕ та антигенозалежної токсичності в результаті цільового впливу сурогату ADC на CD79b. За результатами досліджень на яванських макаках, переносима доза ММАЕ, що міститься в 5 мг/кг полатузумабу ведотину (тобто, приблизно 1100 мкг/м² ММАЕ) є приблизно в 3 рази вищою порівняно з переносимою дозою ММАЕ (360 мкг/м² ММАЕ) та подібною до кількості ММАЕ, що міститься в дозі 1,8 мг/кг полатузумабу ведотину, яка вводиться пацієнтам (тобто приблизно 1200 мкг/м² ММАЕ). Тому кон'югований з антитілом до CD79b ММАЕ

Переклад вірний
Кудрявець Є.В.



краще переносився, ніж лише ММАЕ. Мієлотоксичність, що спостерігалась у яванських макак, яким вводили полатузумаб ведотин, була подібною до такої, що спостерігалась в клінічних дослідженнях полатузумабу ведотину у дозі 1,8 мг/кг, і в основному проявлялась нейтропенією та анемією.

На підставі доклінічних досліджень *in vitro* та *in vivo* на щурах було підтверджено, що ММАЕ має генотоксичну дію, спричиняючи зовнішні вади розвитку плода, та чинить токсичну дію на яєчка, що узгоджується з механізмом дії ММАЕ як інгібітора мікроканальців, мішенню якого є клітини, що швидко діляться. За результатами досліджень на тваринах, полатузумаб ведотин може порушувати репродуктивну функцію чоловіків, а також фертильність та ембріофетальний розвиток у людини.

Співпадіння даних щодо токсичності у щурів та яванських макак, яким вводили полатузумаб ведотин або ММАЕ, свідчить, що токсичні ефекти є антигенезалежними та узгоджуються з механізмом дії та фармакологічною активністю ММАЕ.

Основні результати, отримані як у дослідженнях на щурах, так і на яванських макаках, добре охарактеризовані в доклінічних токсикологічних дослідженнях і загалом включали мієлотоксичність та токсичність щодо лімфоїдних органів. У яванських макак мієлотоксичність зумовлювала схильність окремих тварин до опортуністичних інфекцій. У щурів також спостерігався незначний вплив на печінку, легені та яєчки. Токсичний вплив на печінку, що спостерігався у щурів, був подібний до такого в клінічних дослідженнях, в яких спостерігалось підвищення рівня трансаміназ та/або білірубину у пацієнтів, які отримували лікування полатузумабом ведотином. У результаті 5 циклів введення кожні 3 тижні не виникало кумулятивної токсичності. Гематологічні та інші побічні ефекти, що спостерігалися в доклінічних дослідженнях, були керованими та зворотними.

Загалом доклінічний профіль токсичності полатузумабу ведотину вважається прийнятним для лікування ДВВКЛ. Однак очікується, що порушення з боку кісткового мозку може призвести до схильності окремих осіб до інфекції, як спостерігалось у яванських макак. Окрім того, полатузумаб ведотин може впливати на репродуктивний потенціал людини, з огляду на ефекти, що спостерігались в яєчках щурів, а також ембріофетальний розвиток щурів.

Загальний висновок

Полатузумаб ведотин продемонстрував потужну протипухлинну активність на моделі ксенотрансплантата В-клітинної лімфоми у мишей і мав прийнятні фармакокінетичні властивості та прийнятний профіль безпеки, що підтримує клінічну розробку та реєстрацію полатузумабу ведотину для

Переклад вірний
Кудрявець С.В.



	лікування пацієнтів з В-клітинними злоякісними новоутвореннями.
--	---

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 С.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	Pivotal Study GO29365. A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability, and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma. Primary Report No. 1100670, September 2020.
6. Clinical trial phase	Ib/II
7. Period of the clinical trial	First Patient Entered: 15 October 2014 Last Patient Entered: 9 July 2019 Data Cutoff: 2 January 2020 The study is ongoing.
8. Countries where the clinical trial was conducted	225 patients enrolled at 54 investigator centers with liquid formulations in the following countries: United States (12 sites), France (6 sites), Spain (5 sites), Australia (4 sites), Canada (4 sites), Czech Republic (4 sites), Italy (4 sites), Turkey (4 sites), Great Britain (3 sites), Hungary (3 sites), Germany (2 sites), Korea (2 sites) and The Netherlands (1 site). 106 patients enrolled at 32 investigator sites with lyophilized formulation in the following countries: United States (6 sites), France (5 sites), Canada (4 sites), Spain (4 sites), Australia (3 sites), Turkey (2 sites), United Kingdom (2 sites), Italy (3 sites), Korea (1 site), Hungary (1 site), Germany (1 site).
9. Number of study participants	planned: 224 patients (liquid formulation)

	<p>For the Lyo Cohort – 100 patients (Arm G = 40, Arm H = 60) actual: A total of 331 patients were enrolled. Phase Ib Safety Run-In 24 patients: - FL=12 patients (6 pola+BR [Arm 1a], 6 pola+BG [Arm 1b]); - DLBCL=12 patients (6 pola+BR [Arm 1a], 6 pola+BG [Arm 1b]). Phase II Randomized 160 patients: - FL=80 patients (39 pola+BR [Arm A], 41 BR [Arm B]); - DLBCL=80 patients (40 pola+BR [Arm C], 40 BR [Arm D]). Phase II Expansion 41 patients: - FL=20 patients (pola+BG [Arm E]); - DLBCL=21 patients (pola+BG [Arm F]) Phase II Lyophilized Formulation (only DLBCL patients) 106 patients: - Arm G: 42 patients (pola +BR); - Arm H: 64 patients (pola+BR).</p>
<p>10. Goal and secondary objectives of the clinical trial</p>	<p>Primary Objectives (Liquid Formulation) <u>Phase Ib</u> - To assess the safety and tolerability of the combination of polatuzumab vedotin with bendamustine and rituximab (BR) or bendamustine and obinutuzumab (BG) when administered to patients with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) or diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) - To identify the recommended Phase II dose (RP2D) for polatuzumab vedotin given in combination with BR or with BG in patients with R/R FL or DLBCL <u>Phase II</u> - To evaluate the efficacy of the combination of polatuzumab vedotin plus BR compared with BR alone in patients with R/R FL or DLBCL as measured by positron emission tomography (PET)-defined complete response (CR) rate using Modified Lugano 2014 Response Criteria (positron emission tomography-computed tomography [PET-CT] criteria) at the time of primary response assessment (6-8 weeks after Cycle 6 Day1 or last dose of study medication) as defined by the Independent Review Committee (IRC). Secondary Objectives (Liquid Formulation) <u>Safety</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> - To assess the safety and tolerability of the combination of polatuzumab vedotin with BR or BG when administered to patients with R/R FL or DLBCL during the Phase II portion of the study - To assess the immunogenicity of polatuzumab vedotin and obinutuzumab, as measured by the formation of anti-drug antibodies (ADAs) - To assess the potential relationships of ADA formation (anti-polatuzumab vedotin and anti-obinutuzumab antibodies) with other outcome measures (e.g., pharmacokinetic [PK], efficacy, safety) <p><u>Pharmacokinetic</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - To characterize the PK of polatuzumab vedotin in combination with BR or BG in patients with R/R FL or DLBCL - To assess potential PK interactions between polatuzumab vedotin and BR or BG - To evaluate the PK exposure response (e.g., efficacy, safety) relationship <p><u>Efficacy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - To evaluate the efficacy of the combination of polatuzumab vedotin and BR compared with BR alone according to Modified Lugano 2014 response criteria: <ul style="list-style-type: none"> • CR at the time of primary response assessment based on PETCT, as determined by investigator • Objective response (OR: CR or partial response [PR]) at the time of primary response assessment, based on PET-CT, as determined by investigator and IRC • CR at the time of primary response assessment based on CT only, as determined by investigator and IRC • OR at the time of primary response assessment based on CT only, as determined by investigator and IRC • Best objective response (BOR: CR or PR) while on study either by PET-CT or CT only, as determined by investigator • DLBCL cohorts only: BOR, duration of response (DOR), and progression-free survival (PFS) based on PET-CT or CT, as determined by IRC. - To evaluate the efficacy of the combination of polatuzumab vedotin plus BG according to Modified Lugano 2014 response criteria: <ul style="list-style-type: none"> • CR at the time of primary response assessment based on PETCT, as determined by the investigator and IRC
--	--

- OR (CR or PR) at the time of primary response assessment, based on PET-CT, as determined by the investigator and IRC
- CR at the time of primary response assessment based on CT only, as determined by the investigator and IRC
- OR at the time of primary response assessment based on CT only, as determined by the investigator and IRC
- BOR (CR or PR) while on study either by PET-CT or CT only as determined by the investigator
- DLBCL cohorts only: BOR, DOR, and PFS while on study either by PET-CT or CT only as determined by IRC.

Patient-Reported Outcomes

- To evaluate peripheral neuropathy (PN) symptom severity and interference on daily functioning and to better understand treatment impact, tolerability, and reversibility, as measured by the Therapy-Induced Neuropathy Assessment Scale (TINAS) v1.0.

Exploratory

- To make a preliminary assessment of biomarkers related to the drug targets and mechanism of action of polatuzumab vedotin and/or rituximab or obinutuzumab, and/or of biomarkers related to disease biology and/or assessments that inform the improvement of diagnostic tools, and that might predict disease response or resistance to treatment with polatuzumab vedotin in combination with BR or BG in R/R FL or DLBCL

- To evaluate the prognostic significance of interim PET-CT assessment

- To evaluate longer-term outcomes for patients using the Modified Lugano 2014 response criteria:

- DOR based on PET-CT or CT only, as determined by investigator
- PFS based on PET-CT or CT only, as determined by investigator
- Event-free survival (EFS) based on PET-CT or CT only, as determined by investigator
- Overall survival (OS),

Objectives for Lyophilized (Lyo) Formulation

Arm G

Primary Objectives

- Pharmacokinetics: To characterize the pharmacokinetics of polatuzumab vedotin (lyophilized) in combination with BR in patients with R/R DLBCL

- Safety: To assess the safety and tolerability of polatuzumab vedotin (lyophilized) in combination with BR

Secondary Objectives

Efficacy Objectives: To evaluate the efficacy of the combination of polatuzumab vedotin lyophilized formulation plus BR as measured by and using modified Lugano Response Criteria:

- CR at the time of PRA (6-8 weeks after Cycle 6 Day 1 or last dose of study medication) based on PET-CT as determined by investigator and IRC
- OR (CR or PR) at the time of PRA, based on PET-CT, as determined by the investigator and IRC
- CR at the time of PRA based on CT only, as determined by the investigator and IRC
- OR at the time of PRA based on CT only, as determined by the investigator and IRC
- BOR (CR or PR) while on study either by PET-CT or CT only, as determined by the investigator and IRC
- DOR based on PET-CT or CT only, as determined by the investigator and IRC
- PFS based on PET-CT or CT only, as determined by the investigator and IRC
- EFS based on PET-CT or CT only, as determined by the investigator
- OS

Safety Objective: To assess the immunogenicity of polatuzumab vedotin v1.0-derived lyophilized DP as measured by the formation of ADAs,

Arm H

Primary Objectives

The primary objective for Arm H of the study was to evaluate the efficacy of the combination of polatuzumab vedotin (lyophilized) plus BR in patients with R/R DLBCL, as measured by PET-CT-defined CR rate using the Modified Lugano Response Criteria at the time of Primary Response Assessment (6-8 weeks after Cycle 6, Day 1 or last dose of study drug) and as defined by the Independent Review Committee (IRC).

Secondary Objectives

- Efficacy Objectives: To evaluate the efficacy of the combination of polatuzumab vedotin (lyophilized) plus BR, as measured by and using the Modified Lugano Response Criteria:

- CR at the time of Primary Response Assessment based on PET-CT, as determined by investigator

	<ul style="list-style-type: none"> • OR (CR or PR) at the time of Primary Response Assessment, based on PET-CT, as determined by the investigator and IRC • BOR (CR or PR) while on study either by PET-CT or CT only, as determined by the investigator and IRC • DOR based on PET-CT or CT only, as determined by the investigator and IRC • PFS based on PET-CT or CT only, as determined by the investigator and IRC • EFS based on PET-CT or CT only, as determined by the investigator • OS <p>Safety Objectives</p> <ul style="list-style-type: none"> - To assess the safety and tolerability of polatuzumab vedotin (lyophilized) in combination with BR - To assess the immunogenicity of polatuzumab vedotin (lyophilized), as measured by the formation of ADAs <p>PK Objectives: to characterize the pharmacokinetics of polatuzumab vedotin (lyophilized) in combination with BR in patients with R/R DLBCL</p> <p>Exploratory Objectives: to assess biomarkers related to the drug target and mechanism of action of polatuzumab vedotin and/or rituximab, and/or of biomarkers related to disease biology and/or assessments that inform the improvement of diagnostic tools, and that might predict disease response with polatuzumab vedotin in combination with BR in R/R DLBCL,</p>
<p>11. Design of the clinical trial</p>	<p>Phase Ib/II, multicenter, open-label study of polatuzumab vedotin in combination with BR or BG in patients with relapsed or refractory FL or DLBCL.</p> <p>The study consisted of two stages run sequentially and separately in cohorts of patients with R/R FL and R/R DLBCL histologies:</p> <p><u>Phase Ib Safety Run-In Stage</u></p> <p>Patients were enrolled in separate cohorts by disease histology (FL and DLBCL) to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determine the safety, tolerability, and PK of polatuzumab vedotin administered in combination with BR or BG - Identify the recommended Phase II dose (RP2D) of polatuzumab vedotin to be used in combination with BR or BG in the Phase II stage <p><u>Phase II Randomized and Expansion Stages</u></p> <p>To evaluate the clinical activity (efficacy), and further evaluate the safety and tolerability and PK of polatuzumab vedotin in combination with BR or BG:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - The Phase II randomized stage consisted of patients treated with R-containing regimens (pola+BR vs. BR) - The Phase II expansion stage was non-randomized and consisted of patients treated with the G-containing regimen, pola+BG. <p>To evaluate the efficacy of pola+BR compared with BR alone in the randomized portion of the study in patients with R/R FL or R/R DLBCL as measured by PET-defined CR rate using modified Lugano 2014 response criteria (PET CT criteria) at the primary response assessment.</p> <p>Phase II Lyophilized Formulation Cohorts</p> <p>To evaluate the clinical activity (efficacy), and further evaluate the safety and tolerability and PK of polatuzumab vedotin in combination with BR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To gain clinical PK and safety experience with the lyophilized formulation of polatuzumab vedotin in combination with BR in R/R DLBCL patients (Arm G); - To further evaluate the clinical efficacy, to gain additional safety experience, and to expand evaluation in exploratory biomarker subsets of the subsets of the combination of polatuzumab vedotin (lyophilized) with BR in patients with R/R DLBCL (Arm H).
12. Main inclusion criteria	<p>Adult patients (age \geq 18 years) with histologically confirmed R/R FL (Grade 1, 2, or 3a) or R/R DLBCL (transplant ineligible) .</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p><i>Polatuzumab vedotin</i> (liquid): 1.8 mg/kg administered by intravenous (IV) infusion on Day 2 of Cycle 1 and then Day 1 of subsequent Cycles 2-6 in combination with either BR (pola+BR) or BG (pola+BG)</p> <p><i>Polatuzumab vedotin</i> (lyophilized): 1.8 mg/kg was used in combination with BR in the Lyo Cohort (Arms G and H) following the same schedule and dosing requirements as patients in Arms A and C.</p> <p><i>Bendamustine</i>: 90 mg/m² administered by IV infusion on Days 2 and 3 of Cycle 1, then Days 1 and 2 of subsequent Cycles 2-6</p> <p><i>Rituximab</i>: 375 mg/m² administered by IV infusion on Day 1 of Cycles 1-6 in combination with bendamustine alone (BR) or in combination with polatuzumab vedotin and bendamustine (pola+BR)</p> <p><i>Obinutuzumab</i>: 1000 mg absolute (flat) dose administered by IV infusion on Days 1, 8, and 15 of Cycle 1, then Day 1 of subsequent Cycles 2-6 in combination with polatuzumab vedotin and bendamustine (pola+BG cohorts).</p> <p>Note: Each cycle is 21 days for DLBCL and 28 days for FL.</p>

<p>14. Comparator, dose, method of administration, strength</p>	<p>The Bendamustine and Rituximab (BR) regimen chosen to be combined with polatuzumab vedotin as the investigative treatment, and as the comparator in the randomized Phase II portion of this study has demonstrated clinical activity in patients with R/R iNHL (Robinson et al. 2008; Rummel et al. 2005).</p> <p>The dose and schedule of bendamustine used in combination with rituximab in this study (90mg/m² administered on two consecutive days for six 28-day cycles for patients with FL and six 21-day cycles for patients with R/R DLBCL) was consistent with the recommendations from an international consensus panel based on data in the relapsed setting at the time the study was initiated (Cheson et al. 2010).</p> <p>The BR regimen used for patients with R/R FL (bendamustine 90 mg/m² administered over two consecutive days of a 28-day cycle and rituximab administered at a standard dose of 375mg/m² on Cycle 1 Day 1 and the following cycles) was the same as that used in two earlier studies that investigated the BR combination in R/R indolent lymphomas (Robinson et al. 2008; Rummel et al. 2005).</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>Permitted concomitant medications include:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Continued use of oral contraceptives, hormone-replacement therapy, or other maintenance therapies. - Use of G-CSF for the treatment of neutropenia as per American Society of Oncology (ASCO) guidelines or following each site's institutional standards. - Mandatory premedication with acetaminophen/paracetamol and antihistamine prior to administration of each rituximab and obinutuzumab infusions, and glucocorticoids prior to obinutuzumab infusion on Cycle 1 Day 1, and at investigator's discretion. - Mandatory premedication with oral allopurinol or a suitable alternative treatment (with adequate hydration) prior to Cycle 1, Day 1 and subsequent cycles of treatment if deemed appropriate by the investigator for all patients with high tumor burden and considered to be at high risk for TLS. - Anti-infective prophylaxis for viral, fungal, bacterial, or Pneumocystis infections. - Necessary supportive measures for optimal medical care throughout study according to institutional standards, including growth factors (e.g., erythropoietin) and anti-emetic therapy, if clinically indicated.

	<p>Summaries of concomitant therapies used by a patient are provided for safety-evaluable patients with R/R DLBCL (Arms G and H).</p> <p>Among the most common treatments administered in over half of patients with lymphoma, irrespective of histology, for conditions other than lymphoma were analgesics (102/106 patients [96.2%]), corticosteroids (97/106 patients [91.5%]), and antiviral agents (105/106 patients [99.1%]).</p> <p>In the safety population for Arms G and H, most patients (105/106 [99.1%]) received G-CSF.</p>
<p>16. Efficacy evaluation criteria</p>	<p>Liquid Formulation Cohort</p> <p>Primary Endpoint</p> <p><u>Pola+BR versus BR alone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - CR at primary response assessment (6-8 weeks after Cycle 6 Day1 or last dose of study medication) as measured by PET-CT scan and as determined by an IRC using Modified Lugano 2014 Response Criteria. <p>Secondary Endpoints</p> <p><u>Pola+BR versus BR alone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - CR at the time of primary response assessment based on PET-CT, as determined by investigator - objective response (OR) (complete response or partial response [CR or PR]) at the time of primary response assessment, based on PET-CT, as determined by investigator and Independent Review Committee (IRC) - CR at the time of primary response assessment based on CT only, as determined by investigator and IRC - OR at the time of primary response assessment based on CT only, as determined by investigator and IRC - Best objective response (BOR; CR or PR) while on study either by PET-CT or CT only, as determined by investigator - BOR, duration of response (DOR), and progressive-free survival (PFS) based on PET-CT or CT, as determined by IRC (DLBCL cohorts only) <p><u>Pola+BG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - CR at the time of primary response assessment based on PET-CT, as determined by investigator and IRC - OR (CR or PR) at the time of primary response assessment, based on PET-CT, as determined by the investigator and IRC - CR at the time of primary response assessment based on CT only, as determined by investigator and IRC - OR at the time of primary response assessment based on CT only, as determined by investigator and IRC

	<ul style="list-style-type: none"> - BOR (CR or PR) while on study either by PET-CT or CT only as determined by investigator - BOR, DOR, and PFS while on study either by PET-CT or CT only as determined by IRC (DLBCL cohorts only). <p>Lyophilized Formulation Cohort</p> <p>Primary Endpoint</p> <ul style="list-style-type: none"> - CR at primary response assessment (6-8 weeks after Cycle 6 Day 1 or last dose of study medication) based on PET-CT, as determined by the IRC Secondary Endpoint - CR at the time of Primary Response Assessment based on PET-CT, as determined by investigator - OR (CR or PR) at the time of Primary Response Assessment, based on PET-CT, as determined by the investigator and IRC - BOR (CR or PR) while on study either by PET-CT or CT only, as determined by the investigator and IRC - DOR based on PET-CT or CT only, as determined by the investigator and IRC - PFS based on PET-CT or CT only, as determined by the investigator and IRC - EFS based on PET-CT or CT only, as determined by the investigator - Overall Survival. <p>Pharmacokinetics:</p> <p>Pharmacokinetic analysis was performed using serum concentration-time observations for polatuzumab vedotin antibody, rituximab, obinutuzumab, and plasma concentration-time observations for antibody-conjugated monomethyl auristatin E (acMMAE), unconjugated monomethyl auristatin E (MMAE), and bendamustine.</p> <p>The clinical PK data from Arm G and H with v1.0-derived lyophilized DP were assessed in acMMAE, total antibody and unconjugated MMAE PK and compared with pola+BR DLBCL patients in Cohort 1a (Phase 1b safety run-in patients) + Arm C (Phase II randomized patients) receiving v0.1-derived liquid DP based on summary of observed concentrations.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety was evaluated through the monitoring of adverse events (AEs), including serious adverse events (SAEs) and non-serious adverse events of special interest (AESIs), measurement of protocol-specified safety laboratory assessments and vital signs, and other protocol-specified tests that were deemed critical to the safety evaluation of the study.</p> <p>Immunogenicity:</p>

	<p>The prevalence of ADA at baseline was calculated by dividing the total number of patients in all study groups that tested positive for ADA at baseline by the total number of patients with a valid ADA test result at baseline.</p> <p>The incidence of ADAs post-baseline in each study group was calculated by dividing the number of patients that developed treatment-induced ADAs (i.e. patients with a negative or missing baseline ADA result(s) and at least one positive post-baseline ADA result) plus the number of patients that had treatment-enhanced ADAs (i.e., the ADA response had increased 0.60 titer units from baseline) in the study by the total number of patients with valid post baseline results in that study group during the study period.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>The CR rates were estimated and the corresponding Clopper-Pearson exact 95% confidence interval (CI) was constructed for each treatment arm.</p> <p>The difference in CR rates between the combination of pola+BR and BR arms was estimated along with the corresponding 95% CI by Wilson method.</p> <p>An exploratory comparison of CR rates for the BR-containing regimens was conducted using the Cochran Mantel Haenszel chi-square test adjusted for randomization stratification factors.</p> <p>Response assessment was determined using the Modified Lugano 2014 Response Criteria.</p> <p>For time-to-event efficacy endpoints, distribution of durations for PFS, event-free survival (EFS), and overall survival (OS) were summarized descriptively using Kaplan-Meier methodology to estimate median 1-year and 2-year PFS and 95% CIs using Greenwood's formula.</p> <p>For the lyophilized cohort, Arm G, PK, and safety outcomes were to be descriptive. Safety was to be analyzed as described for the other cohorts. For PK, when compared to the available data for patients who received the liquid formulation in Phase Ib/II Arm G patients would achieve >80% power to obtain a 90% confidence interval for the geometric mean ratio (GMR) that falls within the 80%-125% range, assuming that the true GMR equals 1.05 and the inter-individual variability of acMMAE AUC equals 20%.</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Details of demographic data of patients in study Arms A-F are provided in the Interim CSR (Report 1078954).</p> <p>Phase II Lyophilized Cohort (Arm G and H)</p> <p>Compared with the randomized Phase II cohorts, patients in Arm G and H were slightly older. Median age was higher</p>

	<p>in the lyophilized Arm G+H compared to the randomized pola+BR (70.0 vs. 67.0 years). There was a higher proportion of patients ≥ 65 years in the lyophilized Arm G+H compared to the randomized pola+BR (77/106 patients [72.6%] vs. 23/40 patients [57.5%]). The proportion of male patients in Arm G+H was lower compared to the randomized pola+BR (52/106 patients [49.1%] vs. 28/40 patients [70.0%]).</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p>Liquid Formulation (Randomized Phase II and Expansion Phase II)</p> <p>An overview of efficacy at the time of the clinical cutoff date of 2 January 2020 in patients with R/R DLBCL treated with pola+BR and BR (Phase II Randomized) and pola + BG (Phase II Expansion) is presented below.</p> <p>Randomized Phase II (pola+BR vs. BR) for patients with R/R DLBCL</p> <p>Consistent with the results at the time of the primary analysis (CCOD 30 April 2018), with a longer follow-up (CCOD 02 January 2020), patients receiving the combination of polatuzumab vedotin and BR (pola+BR; Arm C) generally achieved higher response rates and longer PFS, EFS, and OS compared to patients receiving BR (Arm D) in the randomized Phase II portion. Efficacy results can be summarized as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The primary efficacy endpoint of CR rate at the primary response assessment based on PET-CT, as determined by the IRC, was analyzed at the time of the primary analysis (30 April 2018) and was higher in the pola+BR arm (40.0% [16/40 patients]; 95% CI: 24.9%, 56.7%) than the BR arm (17.5% [7/40 patients], 95% CI: 7.3%, 32.8%). The difference in CR rates between arms was significant ($\Delta 22.5\%$ in favor of pola+BR; 95% CI: 2.6%, 40.2%, $p=0.0261$; Cochran Mantel-Haenszel [CMH] chi-square). <p>Secondary efficacy endpoints remained in general consistent with those observed at the time of primary analysis (30 April 2018), demonstrating consistent treatment effect favoring the pola+BR arm compared to the BR arm for BOR (IRC and Investigator assessed) and IRC-assessed DOR and PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BOR while on study based on either PET-CT or CT, as determined by IRC (CR: 52.5% vs. 22.5%; ORR: 62.5% vs. 25%) - BOR while on study based on either PET-CT or CT, as determined by investigator (CR: 57.5% vs. 20.0%; ORR: 70.0% vs. 32.5%)

- Median IRC-assessed DOR was 10.9 months (95% CI: 5.7 months, 40.7 months) in the pola+BR arm, and 10.2 months (95% CI: 4.0 months, 19.6 months) in the BR arm stratified HR = 0.60; 95% CI: 0.25, 1.43)

- Sensitivity analysis for DOR assessing the impact of new therapy given prior to progression showed that for pola+BR the median DOR was 17.1 months (95% CI: 8.6 months, 40.7 months) compared to 7.7 months (95% CI: 10 months, 18.9 months) for BR

- PFS as determined by IRC was increased in patients treated with pola+BR compared to BR (stratified HR = 0.38; 95% CI: 0.22, 0.65) with median PFS being over two-fold higher (9.2 months [95% CI: 6.0, 13.9] vs. 3.7 months [95% CI: 2.1, 4.5])

Exploratory time-to-event analyses with a longer follow-up continued to demonstrate consistent treatment effect favoring the pola+BR arm compared to the BR arm for DOR, PFS, EFS, and OS:

- Median DOR by investigator was 12.7 months (95% CI: 5.8, 27.9) for pola+BR and 4.1 months (95% CI: 2.6, 12.7) for BR (stratified HR = 0.42; 95% CI: 0.19, 0.91)

- Median PFS by investigator was over three-fold the duration in patients treated with pola+BR (7.5 months [95% CI: 4.9, 17.0]) compared to BR (2.0 months [95% CI: 1.5, 3.7]) (stratified HR = 0.33; 95% CI: 0.20, 0.56)

- Median EFS was 6.2 months (95% CI: 4.0, 11.1) for pola+BR and 2.0 months (95% CI: 1.5, 3.1) for BR and was consistent with the PFS result

- The risk of death was reduced by 58% in patients treated with pola+BR compared to BR (stratified HR = 0.42; 95% CI: 0.24, 0.75). Median overall survival was extended to 12.4 months (95% CI: 9.0, 32.0) in the pola+BR arm, from 4.7 months (95% CI: 3.7, 8.3) in the BR arm. The treatment effect for survival was consistently observed across all subgroups of patients with R/R DLBCL tested.

Expansion Phase II (pola+BG) for patients with R/R DLBCL

The efficacy results in patients with R/R DLBCL treated with pola+BG (Arm F) in the Phase II expansion are summarized as follows:

- The pola+BG combination continued to demonstrated anti-tumor activity; secondary and exploratory efficacy endpoints remained in general consistent with those observed at the time of primary analysis (30 April 2018):

- BOR (a best response of CR or PR) as assessed by IRC was achieved by 9/21 patients (42.9%), with 8/21

patients (38.1%) achieving a CR; BOR as assessed by the investigator was achieved by 11/20 patients (52.4%), with 7/20 patients (33.3%) achieving a CR.

- Median IRC assessed DOR was 25.8 months (95% CI: 9.7 months, NE), and median investigator DOR assessed was 16.1 months (95% CI: 2.8 months, 27.9 months)

- Median IRC assessed PFS was 5.9 months (95% CI: 3.2 months, 11.9 months) and 1-year PFS was 25.0% (95% CI: 6.0%, 44.0%); median PFS by investigator was 5.1 months (95% CI: 2.1 months, 18.2 months), and 1-year PFS was 30.0% (95% CI: 9.9%, 50.1%).

- Median OS was 9.3 months (95% CI: 4.4 months, 30.2 months) and 1-year OS was 40.0% (95% CI: 18.5, 61.5).

Lyophilized Formulation Cohort (Arms G and H):

An overview of efficacy at the time of the CCOD of 2 January 2020 in patients with R/R DLBCL treated with lyophilized pola+BR (pooled Arm G + H) is presented below.

Patients treated in Arm G + H generally achieved response rates and duration of responses consistent with those observed for patients in the randomized cohort receiving the combination of polatuzumab vedotin and BR (pola+BR; Arm C). Efficacy results in patients with R/R DLBCL in Arm G + H can be summarized as follows:

- The efficacy endpoint of CR rate at the primary response assessment based on PET-CT, as determined by the IRC, was 39.6% (95% CI: 30.3%, 49.6%), highly consistent with that observed in the pola+BR arm (Arm C) of the randomized Phase II part of the study at the time of the PRA (40.0%).

- Efficacy endpoints of response rates (CR and objective response [OR; CR or PR]) for the lyo pola+BR cohort (pooled Arm G+H), whether assessed by the investigator or by the IRC, remained in general consistent with those observed in the pola+BR arm (Arm C) of the randomized Phase II part of the study:

- CR at the time of primary response assessment based on PET-CT, as determined by investigator: 36.8%

- OR at the time of primary response assessment based on PET-CT, as determined by IRC: 42.5%

- OR at the time of primary response assessment based on PET-CT, as determined by the investigator: 42.5%

- BOR while on study based on either PET-CT or CT, as determined by IRC (CR: 52.8%; ORR: 56.6)

- BOR while on study based on either PET-CT or CT, as determined by the investigator: (CR: 49.1%; ORR: 62.3)
 - Median DOR as determined by IRC for the lyo pola+BR cohort was 6.2 months (95% CI: 5.4 months, 11.6 months). DOR is not yet mature.
 - Median DOR as determined by the investigator for the lyo pola+BR cohort was 5.9 months (95% CI: 4.8 months, 11.6 months). DOR is not yet mature.
 - Median IRC-assessed PFS was 6.1 months (95% CI: 5.1 months, 8.0 months) in the Phase II lyo pola+BR cohort (pooled Arm G + H) and 9.3 months (95% CI: 6.0 months, 13.9 months) in the pola+BR arm (Arm C) of the randomized Phase II part of the study.
 - Median PFS as assessed by the investigator was 5.5 months (95% CI: 4.8 months, 6.9 months).
 - Median EFS was 4.9 months (95% CI: 4.4 months, 6.6 months).
- Median overall survival was 11.0 months (95% CI: 8.3 months, 14.2 months).

Overview of Efficacy in Patients with R/R FL

An overview of efficacy at the time of the CCOD of 2 January 2020 for the endpoints of BOR while on study and TTE analyses (DOR, PFS, EFS, OS) in patients with R/R FL treated with pola+BR and BR (Phase II Randomized) and pola+BG (Phase II Expansion) is presented below.

The primary and secondary endpoints of CR and OR at PRA were analyzed at the time of the primary analysis.

The efficacy results in patients with R/R FL in the randomized Phase II (pola+BR [Arm A] vs. BR [Arm B]) of Study GO29365 can be summarized as follows:

- The primary efficacy endpoint of CR rate at the primary response assessment based on PET-CT, as determined by the IRC, was analyzed at the time of the primary analysis (30 April 2018). Both pola+BR and BR induced high complete response rates at the primary response assessment as measured by PET (IRC-assessed: 69.2% vs. 63.4%, respectively), which were not statistically significantly different between arms.

The secondary efficacy endpoint of OR and CR at the primary response assessment based on PET-CT or CT alone, as determined by the IRC or investigator, and was analyzed at the time of the primary analysis (30 April 2018), and consistently demonstrated comparable response rates between the pola+BR and BR treatment arms; only CR

rates as measured by CT as assessed by investigator were significantly higher in the pola+BR arm compared to the BR arm (46.2% vs. 19.5%; Δ 26.6). The secondary efficacy endpoint of BOR (CR/PR) as determined by the investigator, with a longer follow-up, remained consistent with that observed at the time of primary analysis (30 April 2018), demonstrating comparable response rates between the pola+BR and BR treatment arms; only CR rates as assessed by investigator were higher in the pola+BR arm compared to the BR arm (76.9% vs. 63.4%).

- Exploratory TTE analyses with a longer follow-up demonstrate a comparable treatment effect between the pola+BR arm and the BR arm for DOR, PFS, EFS, and OS:

- Median DOR by investigator was 21.5 months (95% CI: 14.0 months, 29.1 months) for pola+BR and 15.3 months (95% CI: 10.2 months, 33.3 months) for BR (stratified HR=1.06; 95% CI: 0.6, 1.9).
- Median PFS by investigator was (19.1 months [95% CI: 15.9 months, 30.4 months]) for pola+BR and 17.5 months [95% CI: 12.4 months, 35.0 months]) for BR (stratified HR=1.0; 95% CI: 0.6, 1.7).
- Median EFS was 17.9 months (95% CI: 15.2 months, 29.9 months) for pola+BR and 17.3 months (95% CI: 11.8 months, 29.6 months) for BR (stratified HR=0.9; 95% CI: 0.6, 1.6).
- Median OS was NE (95% CI: 40.0, NE) for pola+BR and NE (95% CI: 44.4 months, NE) for BR (stratified HR=1.5; 95% CI: 0.7, 3.4).

In the Expansion Phase II of patients with R/R FL (pola+BG [Arm E]):

- Secondary and exploratory efficacy analysis with a longer follow up remained in general consistent with those observed at the time of primary analysis (CCOD of 30 April 2018) and the pola+BG combination continued to demonstrate anti-tumor activity;

- A best response of CR or PR was achieved by 90.0% of patients, with 80.0% achieving a CR.
- Median DOR was not estimable (95% CI: 37.8 months, NE) and 75.3% of patients with an objective response were event-free at 36 months.
- Median PFS was not estimable (95 CI: 25.7 months, NE) and 36 months PFS was 67.6% (95% CI: 46.1, 89.0).
- Median EFS was 40.5 months (95 CI: 16.9 months, NE) and 36 months EFS was 58.2% (95% CI: 36.1, 80.4). Median OS was not estimable (95 CI: NE) and 42 months OS was 84.7% (95% CI: 68.8, 100.00).

	<p>PHARMACOKINETIC RESULTS</p> <p>Polatuzumab vedotin showed generally similar plasma/serum PK between rituximab and obinutuzumab containing arms and between DLBCL and FL populations. However, patients with FL showed lower pre-dose plasma/serum concentrations consistent with longer treatment cycles (q4w) compared to DLBCL subjects (q3w).</p> <p>Polatuzumab vedotin disposition appears to be mainly driven by the antibody component.</p> <p>Based on the range of cohort/arm means, acMMAE and total antibody were characterized by a low volume of distribution (66.0-86.3 mL/kg for acMMAE, and 78.7-93.5 mL/kg for total antibody), low clearance (11.3-15.8 mL/day/kg for acMMAE, and 6.05-8.94 mL/day/kg for total antibody), and long half-life (5.36-7.27 days for acMMAE, and 7.83-11.4 days for total antibody). Moderately higher acMMAE and total antibody concentrations were seen in subsequent cycles with q3w or q4w dosing relative to Cycle 1, which is indicative of mild accumulation and/or time dependent clearance of polatuzumab vedotin due to the presence of target mediated drug disposition in Cycle 1.</p> <p>Unconjugated MMAE maximum plasma concentrations were substantially lower in comparison to acMMAE, with an average unconjugated MMAE C_{max} and AUC of less than 1% of the corresponding acMMAE value. The maximum unconjugated MMAE concentration was attained approximately 6 days after polatuzumab vedotin administration, which may not accurately reflect the true T_{max} due to sparse sampling. Slow release of unconjugated MMAE from the ADC is rate limiting and appears to drive the relatively slow decline in unconjugated MMAE plasma levels after T_{max}. Unconjugated MMAE does not accumulate in plasma with repeated q3w or q4w polatuzumab vedotin dosing.</p> <p>The distribution of observed PK concentrations at each nominal time and cycle are graphically and numerically similar and largely overlapping for all three analytes (acMMAE, total antibody, unconjugated MMAE) between v1.0-derived lyophilized DP (Arm G and Arm H) and v0.1-derived liquid DP (Cohort 1a and Arm C). Similar results were also seen between pooled Arm G+H PK data and Cohort 1a and Arm C.</p>
21. Safety results	<p>Overview of Safety in Patients with R/R DLBCL (Safety Population)</p>

Liquid Formulation (Phase Ib and Randomized Phase II):

An overview of the overall incidence of AEs by category at the time of the clinical cutoff date of 2 January 2020 in patients with R/R DLBCL treated with pola + BR, BR, and pola+BG is presented below. Overall, the safety and tolerability profile of the pola+BR and pola+BG regimens was acceptable within the context of this heavily pretreated population of patients with relapsed/refractory DLBCL.

Key safety findings in patients with R/R DLBCL are summarized by study phase and by treatment group.

In Phase Ib safety Run-In Stage

The dose level of 1.8 mg/kg polatuzumab vedotin in combination with BR or BG was tolerated in patients with R/R DLBCL (i.e., specific safety criteria AEs were observed in <33% of patients enrolled in a given cohort), and was the RP2D in combination with BR or BG chosen for the Phase II randomized (pola+BR vs. BR) and expansion stage (pola+BG) of the study.

In Patients Treated with Pola+BR [Phase Ib/II]

- The nature and frequency of the observed AEs were consistent with the known safety profiles of polatuzumab vedotin and of BR and in line with what might be expected in this heavily-pretreated patient population with R/R DLBCL.

- Among the most frequently reported AEs in patients treated with pola+BR arm were toxicities previously reported with polatuzumab vedotin monotherapy: neutropenia, thrombocytopenia, anemia, and peripheral neuropathy. In patients with R/R DLBCL in the randomized Phase II, all these AEs were reported at higher frequencies in the pola+BR arm compared with the BR arm.

In the randomized Phase II Pola+BR [n=39] vs. BR [n=39] for patients with R/R DLBCL

The safety profile of polatuzumab vedotin (1.8 mg/kg) when combined with BR in patients with R/R DLBCL, in the context of the clinically significant benefit observed and longer treatment duration, was acceptable and overall was consistent with that observed in the BR arm:

- Grade 3-4 AEs were reported at a higher overall incidence in patients treated with pola+BR than with BR (87.2% vs. 71.8%), with the difference driven mainly by a higher incidence of Grade 3 or 4 cytopenias (neutropenia, thrombocytopenia, and anemia) in the pola+BR arm.

- Fewer patients died due to disease progression in the pola+BR arm compared with the BR arm (15 patients vs.

19 patients). The number of deaths due to AEs was 11 in the pola+BR arm and 10 in the BR arm. Of fatal AEs in the pola+BR arm, 8 occurred during follow-up after study treatment completion or discontinuation, of which 5 occurred following disease progression.

- The overall incidence of SAEs was almost similar in the pola+BR and BR arms (66.7% vs. 61.5%), with no notable differences between the two arms in the most frequently occurring serious toxicities of infections (by system organ class [SOC]) and neutropenia events including febrile neutropenia (by standardized MedDRA query [SMQ]).

- In the setting of longer treatment exposure in the pola+BR arm, treatment discontinuations due to AEs were more frequent in the pola+BR arm compared to the BR arm (33.3% vs. 12.8%); the most frequent AEs leading to treatment discontinuation were cytopenias (neutropenia and thrombocytopenia).

- Of selected AEs/AEs to monitor defined as identified and potential risks of polatuzumab vedotin:

- Neutropenia, thrombocytopenia, and anemia (all-grade and Grade ≥ 3) were more frequently reported in the pola+BR arm compared with the BR arm, but did not lead to significantly increased infections, red blood cell transfusions, or platelet transfusions.

- The incidence of infections (all grade, Grade ≥ 3 and serious) was similar between pola+BR and BR arms, including 5 fatal infections in pola+BR arm and 4 fatal infection in BR arm.

- - Peripheral neuropathy events, conservatively assessed using the broader SMQ including related medical conditions, were, as expected, more frequently reported in the pola+BR arm compared to the BR arm (43.6% vs. 7.7%, all Grade 1 or 2). A single patient discontinued polatuzumab vedotin due to muscle atrophy (Grade 1) and two patients had their polatuzumab dose reduced due to Grade 2 peripheral neuropathy (PN).

- Grade ≥ 3 hepatic toxicity events (by broad SMQs) were reported in 2 patients in the pola+BR arm and 1 patient in the BR arm. None satisfied criteria to be considered indicative of drug-induced liver injury (as defined by Hy's law).

In patients treated with Pola+BG (Phase Ib/II)

The combination of polatuzumab vedotin with bendamustine and obinutuzumab (pola+BG) resulted in a

similar safety profile to pola+BR with respect to the nature, severity, and frequency of AEs.

No new safety signals were noted with the addition of polatuzumab vedotin to BR or BG relative to the known safety profile of polatuzumab vedotin as of the CCOD (2 January 2020).

Lyophilized Formulation Cohort (Arms G and H):

An overview of the overall incidence of AEs in Arms G and H by category at the time of the CCOD of 2 January 2020 in patients with R/R DLBCL treated with lyophilized polatuzumab vedotin in combination with BR is presented below.

Overall, the safety and tolerability profile of the Arms G and H with lyophilized pola+BR regimen was acceptable within the context of this heavily pretreated population of patients with R/R DLBCL. The nature and frequency of the observed AEs using the lyophilized polatuzumab vedotin in combination with BR in Arms G and H were consistent with the known safety profiles of the liquid polatuzumab vedotin and BR and in line with what might be expected in this heavily-pretreated patient population with R/R DLBCL. No new signals were observed in Arms G and H using lyophilized formulation.

Key safety findings in Arms G and H are summarized below:

- The most frequently reported AEs ($\geq 20\%$ of patients) were toxicities previously reported with polatuzumab vedotin monotherapy: pyrexia, diarrhea, nausea, neutropenia, anemia, vomiting, neutrophil count decreased, and thrombocytopenia.

- The safety profile observed with the lyophilized polatuzumab vedotin when combined with BR was manageable and acceptable:

- Grade 3-4 AEs (77.4% of patients) were driven mainly by Grade 3 or 4 cytopenias (neutropenia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, anemia, leukopenia, and lymphopenia)

- There were 51 deaths: 44 patients died due to progressive disease, 1 patient died due to neutropenic sepsis, 2 patient died due to sepsis, 1 patient died due to hydrocephalus, 1 patient died due to septic shock, 1 patient died due to pneumonia, and 1 patient died due to an unspecified Grade 5 AE that occurred after progression of disease.

- The overall incidence of serious AEs (SAEs) was 50.9% (54/106 patients):

- By system organ class (SOC), the most frequent SAEs reported were Infections and infestations (26 patients)

- By PT, the most frequent SAE reported was febrile neutropenia (9 patients)

- Treatment discontinuation of polatuzumab vedotin due to AEs occurred in 16 patients (15.1%), primarily due to thrombocytopenia (5 patients), peripheral neuropathy (4 patients), and neutropenia, platelet count decreased, and sepsis (2 patients each).

- Of selected AEs/AEs to monitor defined as identified and potential risks of polatuzumab vedotin (i.e., AEs of particular interest [AEPIs]) (by Standardized MedDRA Query [SMQ] unless otherwise specified):

- AEPIs of Peripheral neuropathy were reported in 28 patients (26.4%); of these, 25 patients had Grade 1-2 AEs and 3 patients had a Grade 3 AEs

- AEPIs of Neutropenia were reported in 55 patients (51.9%); of these, 3 patients, each had a Grade 1 and Grade 2 AEs, 48 patients had Grade 3-4 AEs, and 1 patient had Grade 5 AE.

- Infections (by SOC) were reported in 49 patients; of these, 26 patients had Grade 1-2 AEs, 20 patients had Grade 3-4 AEs and 5 patients had Grade 5 AEs.

- Hepatic toxicity events (by broad SMQs) were reported in 23 patients (21.7%); of these, 16 patients had Grade 1-2 AEs, 6 patients had Grade 3 AEs, and 1 patient had Grade 4 AE.

- Anemia (by SMQ) were reported in 27 patients; of these, 19 patients had Grade 1-2 AEs, 7 patients had Grade 3 AEs and 1 patient had Grade 4 AE.

- Thrombocytopenia (by SMQ) were reported in 27 patients; of these 22 patients had Grade 3-4 AEs.

Grade \geq 3 AEs of Tumor lysis syndrome were reported in 3 patients.

Overview of Safety in Patients with R/R FL

The key safety findings in patients with R/R FL are summarized as follows:

- The overall safety profile (nature and frequency of AEs) of pola+BR in patients with R/R FL was similar to that observed in patients with R/R DLBCL with some differences.

- The overall incidence of Grade 3-4 AEs (81.6% vs. 61.0%), Grade 5 AEs (15.8% vs 9.8%), and serious AEs (61.4% vs. 26.8%) was higher in patients with R/R FL treated with pola+BR compared with BR. This imbalance

was driven mainly by a higher incidence of serious neutropenia (including febrile neutropenia) and serious infections in the pola+BR arm.

- In patients with R/R FL 14 patients in the pola+BR arm and 10 patients in the BR arm had died. Adverse events were the cause of the death in six patients in the pola+BR and four patients in the BR arm.

- Infections, including Grade 3-4 and serious infections, were reported more frequently by patients with R/R FL in the pola+BR arm compared to patients with R/R FL in the BR arm.

- The incidence of PN in patients with R/R FL was higher in patients treated with pola+BR compared to those treated with BR (42.1% vs. 26.8%), and was overall consistent with the incidence reported in patients with R/R DLBCL.

- The nature and severity of AEs reported in patients treated with pola+BG was consistent with that reported for patients treated with pola+BR.

- In patients with R/R FL, as for patients with R/R DLBCL, no new safety signals were observed when polatuzumab vedotin was combined with bendamustine and either rituximab or obinutuzumab.

Patient-reported outcomes results

Available sample sizes for the pola+BR/BG and BR arms were generally limited and while variable across assessments, showed steady declines over the course of treatment. Mean scores for individual TINAS items were low at the beginning of treatment in the pola+BR/BG and BR treatment arms (≤ 1.5 in DLBCL patients; ≤ 1.3 in FL patients), indicating that patients were experiencing relatively little PN burden (range: 0-10 for each item). Mean scores generally stayed low during treatment and rarely exceeded 3.0, indicating patients overall perceived PN symptoms to be mild. By end of treatment the severity of PN symptoms was rated as low, with the highest mean scores observed for numbness/tingling in hands/feet (≤ 2 in DLBCL patients; ≤ 1.1 in FL patients). No further updates on PRO analyses for patient Arms A through F during the current CCOD, 2 January 2020.

No PRO analyses for patients enrolled in lyophilized cohort, Arms G and H.

Immunogenicity results

Anti-drug antibodies (ADAs) were measured to assess the immunogenicity of polatuzumab vedotin and obinutuzumab. ADAs against rituximab were not monitored in this study as the immunogenicity of rituximab

	<p>in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) has historically been low.</p> <p>The overall incidence of treatment emergent ADAs in all polatuzumab vedotin treatment groups was 5.2% (12 out of 233 ADA evaluable patients). The baseline prevalence was 2.5% (6 of 237 ADA evaluable patients). The low incidence of ADAs in patients receiving polatuzumab vedotin suggests that the immunogenicity potential is low and this is not unexpected given that the mechanism of action of polatuzumab vedotin is to target and kill B cells. There was no clear difference in ADA incidence for the patients who received polatuzumab vedotin (liquid) and polatuzumab vedotin (lyophilized). There appeared to be no impact of ADAs on polatuzumab vedotin PK. In terms of safety, based on the current data, there is no identifiable relationship between ADA-positivity and reported AEs. In addition, the emergence of ADAs to polatuzumab vedotin did not appear to impact efficacy with ongoing long-term responses despite development of ADAs. Patients will continue to be closely monitored for any potential immune response to polatuzumab vedotin for all current and future studies.</p> <p>For patients treated with obinutuzumab, there were no observed ADA responses at either baseline or post-baseline sampling.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>The Phase Ib/II GO29365 study evaluated the safety, tolerability, and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin in combination with rituximab or obinutuzumab plus bendamustine in patients with R/R DLBCL or R/R FL. Arms G and H of GO29365 study evaluated the pharmacokinetics, efficacy, and safety of the lyophilized polatuzumab vedotin in combination with bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory DLBCL. Both Arm G and H met their protocol-defined primary objectives.</p> <p>Efficacy</p> <p>Patients with R/R DLBCL continue to derive clinical benefit when treated with pola+BR. PFS and OS remained longer in the pola+BR arm compared to the BR arm with longer follow up.</p> <p>- Consistent efficacy results were observed in patients with R/R DLBCL treated with lyophilized pola+BR (Arms G+H) when compared to the patients treated in the randomized pola+BR arm (Arm C).</p>

- In patients with R/R FL, with longer follow up, TTE endpoints remained similar in patients treated with pola+BR compared with those treated with BR.

Pharmacokinetics

The PK of polatuzumab vedotin was well characterized in this study, and found to be independent of the NHL disease histology (FL or DLBCL). No PK interactions among study treatments were detected that are expected to be clinically meaningful, and the PK results were in line with expectations from previous studies employing polatuzumab vedotin, bendamustine, and/or rituximab/obinutuzumab. The PK analysis supports the combination of pola + BR in NHL.

The summary of observed concentrations by nominal time in Arms G and H suggest that acMMAE, total antibody and unconjugated MMAE PK exposures are similar between lyophilized polatuzumab vedotin and liquid polatuzumab vedotin.

Immunogenicity

For all patients treated with polatuzumab vedotin, the baseline prevalence of ADAs was 2.5% (6 of 237 ADA evaluable patients). Post-baseline, ADAs were detected in 12 of 233 (5.2%) ADA evaluable patients treated with polatuzumab vedotin. No clear difference in ADA incidence for the patients who received polatuzumab vedotin (liquid) and polatuzumab vedotin (lyophilized) was observed. The presence of ADA did not appear to impact exposure, safety, or efficacy.

Safety and Tolerability

Polatuzumab vedotin dosed at 1.8 mg/kg in combination with BR or BG remains safe and tolerated in patients with R/R DLBCL or FL. No new safety signals were identified relative to the known safety profile of polatuzumab vedotin, bendamustine, obinutuzumab, or rituximab.

In randomized arms when compared to the BR arms, pola+BR was associated with more Grade 3-4 AEs, chiefly neutropenia, thrombocytopenia, and anemia. Pola+BR was also associated with more Grade 1-2 events of peripheral neuropathy and diarrhea. Overall, the safety profile of pola+BR remains tolerable and manageable.

On the basis of the randomized Phase II data for the GO29365 study, the overall benefit-risk assessment of the pola+BR regimen in patients with R/R DLBCL is considered to be positive. The benefits of higher CR response rates after completion of treatment and longer PFS and OS with pola+BR relative to BR are significant and

	<p>clinically meaningful. The safety profile of pola+BR is considered to be acceptable. The additional toxicities observed with the addition of polatuzumab vedotin to BR are manageable, readily monitored, and did not significantly detract from the benefit-risk impact of pola+BR in R/R DLBCL.</p> <p>The adverse events associated with lyophilized polatuzumab vedotin in combination with BR in patients with R/R DLBCL were manageable. No new safety signals were identified relative to the known safety profile of the liquid polatuzumab vedotin used in the other arms of Study GO29365.</p> <p>The lyophilized polatuzumab vedotin in combination with BR was associated with a similar incidence of Grade 3-4 AEs, chiefly neutropenia, anemia, febrile neutropenia, and leukopenia, compared with the liquid polatuzumab vedotin. Overall, the safety profile of lyophilized polatuzumab vedotin in combination with BR was tolerable and manageable.</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