

8976 - 2020

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ГАЗИВА® (GAZYVA®)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Газива®, 1000 мг/40мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий
Международное непатентованное наименование: Обинутузумаб (Obinutuzumab)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

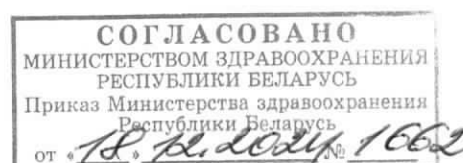
2.1. Общее описание

Обинутузумаб – это гуманизированное моноклональное анти-CD20 антитело II типа подкласса IgG1, полученное путем гуманизации родительского B-Ly1 антитела мыши и с помощью рекомбинантной ДНК-технологии клеточной линии яичников китайского хомячка.

2.2. Качественный и количественный состав

1 флакон содержит:

действующее вещество: обинутузумаб – 1000 мг;



Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

Препарат Газива® показан в комбинации с хлорамбуцилом для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), ранее не получавших лечения и имеющих сопутствующие заболевания, не позволяющие провести терапию с полноценными дозами флударабина (см. раздел 5.1).

Фолликулярная лимфома (ФЛ)

Препарат Газива® показан в комбинации с химиотерапией и последующей поддерживающей терапией препаратом Газива® у пациентов, достигших ответа, с ранее нелеченой распространенной фолликулярной лимфомой (см. раздел 5.1).

Препарат Газива® показан в комбинации с бендамустином и последующей поддерживающей терапией препаратом Газива® у пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ), не ответивших на лечение ритуксимабом или по схеме, включающей ритуксимаб, или у которых развилось прогрессирование заболевания во время или в течение 6 месяцев после завершения такого лечения.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Газива® должен назначаться под тщательным наблюдением опытного врача в условиях, где незамедлительно могут быть проведены реанимационные мероприятия.

Режим дозирования*Премедикация и профилактика синдрома лизиса опухоли (СЛО)*

Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой и/или высоким содержанием лимфоцитов в периферической крови ($>25 \times 10^9/\text{л}$), и/или почечной недостаточностью (КК <70 мл/мин) находятся в группе риска развития СЛО и должны получать профилактику. Профилактика включает адекватную гидратацию и назначение гипоурикемических препаратов (например, аллопуринола) или других альтернативных препаратов, таких как уратоксидаза (например, расбуриказа), за 12-24 часа перед инфузией препарата Газива® в соответствии со стандартной практикой (см. раздел 4.4). Если представляется необходимым, то пациенты должны получать повторную профилактику перед каждой последующей инфузией.

Премедикация и профилактика инфузионных реакций (ИР)

Информация о проведении премедикации для снижения риска развития инфузионных реакций приведена в Таблице 1 (также см. раздел 4.4). Премедикация глюкокортикостероидами рекомендована для пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ) и обязательна для пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) при первой инфузии (см. Таблицу 1). Премедикацию при последующих инфузиях и другие виды премедикации следует проводить, как описано ниже.

Учитывая то, что одним из проявлений инфузионных реакций может быть понижение артериального давления, следует рассмотреть возможность приостановки лечения антигипертензивными средствами в течение 12 часов перед каждой инфузией на протяжении инфузии и в течение 1 часа после ее окончания (см. раздел 4.4).

Таблица 14 Премедикация, которую необходимо провести до инфузии препарата Газива®, для снижения риска ИР у пациентов с ХЛЛ и ФЛ (см. раздел 4.4)

День цикла лечения	Пациенты, требующие премедикации	Премедикация	Введение
Цикл 1: День 1 для ХЛЛ и ФЛ	Все пациенты	Кортикостероид внутривенно ^{1, 4} (в обязательном порядке для ХЛЛ, рекомендуется для ФЛ)	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива®
		Анальгетик/жаропонижающее средство перорально ²	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®
		Антигистаминный препарат ³	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®
Цикл 1: День 2 только для ХЛЛ	Все пациенты	Кортикостероид внутривенно ¹ (в обязательном порядке)	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива®
		Анальгетик/жаропонижающее средство перорально ²	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®
		Антигистаминный препарат ³	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®
Все последующие инфузии для ХЛЛ и ФЛ	Пациенты без ИР при предшествующей инфузии	Анальгетик/жаропонижающее средство перорально ²	Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®
	Пациенты с ИР (1 или 2 степени) при	Анальгетик/жаропонижающее средство перорально ² Антигистаминный препарат ³	

	предшествующей инфузии		РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
	Пациенты с ИР 3 степени при предшествующей инфузии ИЛИ пациенты с числом лимфоцитов $>25 \times 10^9/\text{л}$ перед проведением инфузии	Кортикостероид внутривенно ^{1,4} Анальгетик/жаропонижающее средство перорально ² Антигистаминный препарат ³	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива® Не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®

¹ 100 мг преднизона/преднизолона или 20 мг дексаметазона, или 80 мг метилпреднизолона.

Не следует использовать гидрокортизон по причине отсутствия эффективности в отношении снижения риска ИР.

² Например, 1000 мг ацетаминофена/парацетамола.

³ Например, 50 мг дифенгидрамина.

⁴ Если курс химиотерапии, содержащий кортикостероид вводится, в тот же день, что и препарат Газива®, кортикостероид можно вводить в виде перорального препарата, по меньшей мере, за 60 минут до препарата Газива®, то в этом случае дополнительный в/в кортикостероид в качестве премедикации не требуется.

Дозы

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) в комбинации с хлорамбуцилом¹

Для пациентов с ХЛЛ рекомендуемая доза препарата Газива® отображена в Таблице 2.

Цикл 1

Рекомендуемая доза лекарственного средства Газива® в комбинации с хлорамбуцилом составляет 1000 мг, вводится в День 1 и День 2 (или в День 1 непрерывной длительной инфузией), а также в День 8 и День 15 первых 28 дней цикла лечения.

В День 1 и День 2 должны быть заготовлены два инфузионных пакета (100 мг для Дня 1 и 900 мг для Дня 2). Если введение первого пакета не сопровождалось изменениями скорости введения или прерыванием введения лекарственного средства, второй пакет может быть использован в этот же день (нет необходимости в приостановке лечения, повторной премедикации) при условии, что для инфузии выбрано подходящее время, соблюдены надлежащие условия и введение контролируется медицинским персоналом. Если же в процессе введения первых 100 мг скорость введения лекарственного средства была изменена либо имело место прерывание терапии, инфузия второго пакета должна быть назначена на следующий день.

Циклы 2-6

Рекомендуемая доза препарата Газива® в комбинации с хлорамбуцилом составляет 1000 мг и вводится в День 1 каждого цикла.

Таблица 22 Доза препарата Газива® в течение 6 циклов лечения, каждый продолжительностью в 28 дней для пациентов с ХЛЛ

Цикл	День лечения	Доза Газива®
Цикл 1	День 1	100 мг
	День 2 (или продолжать в День 1)	900 мг
	День 8	1000 мг
	День 15	1000 мг
Циклы 2-6	День 1	1000 мг

¹ См. раздел 5.1 по режиму дозирования хлорамбуцила

Продолжительность лечения

Шесть циклов лечения, каждый продолжительностью в 28 дней.

Отложенный или пропущенный прием препарата

Если запланированное введение препарата Газива® было пропущено, оно должно быть возобновлено как можно быстрее; не ждите следующей запланированной инфузии. Между введениями должен соблюдаться запланированный интервал.

Фолликулярная лимфома

Для пациентов с ФЛ рекомендуемая доза препарата Газива® в комбинации с химиотерапией отображена в Таблице 3.

Пациенты с ранее нелеченой фолликулярной лимфомой

Индукционная терапия (в комбинации с химиотерапией)²

Препарат Газива® следует назначать с химиотерапией следующим образом:

- 6 циклов по 28 дней в комбинации с бендамустином² или,
- 6 циклов по 21 дню в комбинации с циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином, преднизолоном (СНОР), а затем двумя дополнительными циклами только монотерапией препаратом Газива® или,
- 8 циклов по 21 дню в комбинации с циклофосфамидом, винкристином и преднизолоном / преднизолоном / метилпреднизолоном (СVP).

Поддерживающая терапия

Пациенты, достигшие полного или частичного ответа на индукционную терапию с помощью препарата Газива® в комбинации с химиотерапией (СНОР или СVP, или бендамустин), должны продолжить монотерапию препаратом Газива® по 1000 мг в качестве поддерживающей терапии каждые 2 месяца в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше).

Пациенты с фолликулярной лимфомой, которые не ответили на лечение или у которых развилось прогрессирование заболевания во время лечения или в течение 6 месяцев после завершения лечения ритуксимабом или по схеме, включающей ритуксимаб.

Индукционная терапия

Препарат Газива® должен быть назначен в течение 6 циклов по 28 дней в комбинации с бендамустином².

Поддерживающая терапия

Пациенты, достигшие полного или частичного ответа на индукционную терапию (начальные 6 циклов) препаратом Газива® в комбинации с бендамустином, или имеющие стабильный контроль заболевания, должны продолжать монотерапию препаратом Газива® по 1000 мг в качестве поддерживающей терапии каждые 2 месяца в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше).

Таблица 33 Фолликулярная лимфома: доза препарата Газива® для индукционной терапии с последующей поддерживающей терапией

Цикл	День лечения	Доза препарата Газива®
Цикл 1	День 1	1000 мг
	День 8	1000 мг
	День 15	1000 мг
Циклы 2-6 или 2-8	День 1	1000 мг
Поддерживающая терапия	Каждые 2 месяца в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше)	1000 мг

² См. раздел 5.1 для получения информации о дозе бендамустина

Длительность лечения

Индукционная терапия проводится приблизительно 6 месяцев (препарат Газива® 6 циклов по 28 дней в комбинации с бендамустином или препарат Газива® 8 циклов по 21 дню в комбинации с СНОР или CVP), с последующей поддерживающей терапией каждые 2 месяца в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше).

Дозирование при позднем применении либо пропуске

В случае пропуска плановой дозы препарата Газива® ее необходимо назначить как можно скорее, нельзя исключать ее или ждать следующей плановой дозы.

При развитии токсичности до 8-го или 15-го дня Цикла 1 лечение должно быть отложено, эти дозы следует ввести после устранения симптомов токсичности. В таких случаях все последующие введения и начало Цикла 2 будут сдвинуты с учетом отсрочки в Цикле 1.

Во время поддерживающей терапии придерживаются исходного плана дозирования для последующих приемов.

Изменения дозы во время лечения (все показания)

Уменьшения дозы препарата Газива® не рекомендуется.

Для устранения симптоматических нежелательных явлений (включая инфузионные реакции), см. разделы ниже (см. раздел «Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями», либо раздел 4.4).

Особые группы

Пожилые пациенты

Корректировки дозы у пациентов пожилого возраста не требуется (см. раздел 5.2).

8976 - 2020

Пациенты с почечной недостаточностью

Корректировки дозы у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина [КК] 30-89 мл/мин) не требуется (см. раздел 5.2). Безопасность и эффективность препарата Газива® у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) установлены не были (см. разделы 4.8 и 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность препарата Газива® у пациентов с печеночной недостаточностью установлены не были. Специальных рекомендаций относительно дозы препарата нет.

Применение у детей и подростков

Безопасность и эффективность препарата Газива® у детей и подростков до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Газива® предназначен для внутривенной инфузии. Введение проводится путем отдельной внутривенной инфузии после разведения препарата (см. раздел 6.6). Препарат Газива® не должен вводиться внутривенно струйно.

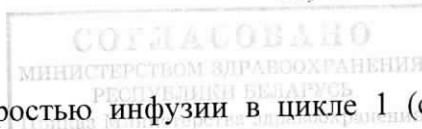
Инструкцию по разведению лекарственного средства Газива® перед применением см. в разделе 6.6.

Инструкции по скорости введения препарата указаны в Таблицах 4-6.

Таблица 44 Хронический лимфолейкоз: стандартная скорость введения при отсутствии ИР/реакций гиперчувствительности и рекомендации в случае наличия инфузионных реакций во время предыдущей инфузии

Цикл	День лечения	Скорость введения Скорость инфузии может быть увеличена при условии хорошей переносимости. Для управления ИР, которые возникают во время инфузии, см. раздел «Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями».
Цикл 1	День 1 (100 мг)	25 мг/ч в течение 4 часов. Не увеличивать скорость инфузии.
	День 2 (или продолжение в День 1) (900 мг)	Если во время предыдущей инфузии ИР не возникли, скорость инфузии составляет 50 мг/ч. Скорость введения можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час. Если во время предыдущей инфузии возникли ИР начальная скорость инфузии составляет 25 мг/ч. Скорость введения можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час.
	День 8 (1000 мг)	Если во время предыдущей инфузии (конечная скорость инфузии ≥ 100 мг/ч) ИР не возникли, начальная скорость инфузии может быть 100 мг/ч и затем постепенно увеличиваться с шагом 100 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
	День 15 (1000 мг)	
Циклы 2-6	День 1 (1000 мг)	Если во время предыдущей инфузии возникли ИР начальная скорость инфузии составляет 50 мг/ч. Скорость введения можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час.

8976 - 2020

**Фолликулярная лимфома (ФЛ)**

Препарат Газива следует вводить со стандартной скоростью инфузии в цикле 1 (см. Таблицу 5). У пациентов, у которых не развились инфузионные реакции (ИР) ≥ 3 степени во время 1-го цикла, препарат Газива может вводиться в виде короткой (приблизительно 90 минут) продолжительной инфузии (SDI) начиная со 2-го цикла (см. Таблицу 6).

Таблица 55 Фолликулярная лимфома: стандартная скорость инфузии и рекомендации в случае возникновения ИР при предыдущей инфузии

Цикл	День лечения	Скорость инфузии Скорость инфузии может быть увеличена при условии хорошей переносимости. Для управления ИР, которые возникают во время инфузии, см. раздел «Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями».
Цикл 1	День 1 (1000 мг)	50 мг/ч. Скорость инфузии может быть увеличена с шагом 50 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
	День 8 (1000 мг)	Если во время предыдущей инфузии (конечная скорость инфузии ≥ 100 мг/ч) ИР не возникли, начальная скорость инфузии может быть 100 мг/ч и затем постепенно увеличиваться с шагом 100 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.
	День 15 (1000 мг)	
Циклы 2-6 или 2-8	День 1 (1000 мг)	
Поддерживающая терапия	Один раз в два месяца в течение двух лет либо до прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше)	Если во время предыдущей инфузии возникли ИР 2-й и выше степени тяжести начальная скорость инфузии составляет 50 мг/ч. Скорость введения можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час.

Таблица 6 Фолликулярная лимфома: кратковременная скорость инфузии и рекомендации в случае возникновения ИР при предыдущей инфузии

Цикл	День лечения	Скорость инфузии Для управления ИР, которые возникают во время инфузии, см. раздел «Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями».
Циклы 2-6 или 2-8	День 1 (1000 мг)	Если во время цикла 1 не возникло ИР степени ≥ 3 : 100 мг/ч в течение 30 минут, затем 900 мг/ч в течение приблизительно 60 минут.
Поддерживающая терапия	Один раз в два месяца в течение двух лет либо до прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше)	Если ИР степени 1-2 с сохраняющимися симптомами или ИР степени 3 возникла во время предыдущей инфузии SDI, введите следующую инфузию обинутузумаба со стандартной скоростью (см. Таблицу 5).

Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями (все показания)

ИР могут потребовать прерывания, снижения скорости инфузии или прекращения лечения препаратом Газива®, как представлено ниже (см. также раздел 4.4).

- Степень 4 (жизнеугрожающая): инфузия должна быть остановлена и лечение должно быть навсегда прекращено.
- Степень 3 (тяжелая): инфузия должна быть временно приостановлена, необходимо проведение симптоматического лечения. После разрешения симптомов инфузию можно возобновить со скоростью в 2 раза меньше предыдущей (скорости введения препарата до появления ИР) и, при отсутствии у пациента симптомов ИР, скорость введения препарата можно постепенно увеличивать в соответствии с вводимыми дозами (см. Таблицы 4-6). Для пациентов с ХЛЛ, получающих инфузию Дня 1 (Цикла 1), разделенную на 2 дня, скорость инфузии может быть снова увеличена до первоначальных 25 мг/час спустя 1 час, однако больше ее увеличивать нельзя. Если у пациента повторно возникают ИР степени 3, инфузия должна быть остановлена и лечение навсегда прекращено.
- Степень 1-2 (легкая - умеренная): Скорость инфузии следует уменьшить, провести симптоматическое лечение. После разрешения симптомов инфузию можно продолжить и, при отсутствии симптомов ИР, скорость введения препарата можно постепенно увеличить в соответствии с используемыми дозами (см. Таблицы 4-6). Для пациентов с ХЛЛ, получающих инфузию Дня 1 (Цикла 1), разделенную на 2 дня, скорость инфузии может быть снова увеличена до первоначальных 25 мг/час спустя 1 час, однако больше ее увеличивать нельзя.

8976 - 2020

Устранение ИР, возникающих во время кратковременной инфузии (SDI)

- Степень 4 (опасно для жизни): Инфузия должна быть остановлена, а терапия должна быть окончательно прекращена.
- Степень 3 (тяжелая): Инфузию необходимо временно прекратить и лечить симптомы. После устранения симптомов инфузия может быть возобновлена не более чем наполовину от предыдущей скорости (скорость, использовавшаяся во время возникновения ИР) и не выше 400 мг/ч. Если у пациента возникает вторая ИР 3-й степени после возобновления инфузии, инфузия должна быть остановлена, а терапия должна быть окончательно прекращена. Если пациент может перенести инфузию без дальнейших ИР 3-й степени, следующую инфузию следует проводить со скоростью, не превышающей стандартную скорость.
- Степень 1-2 (от легкой до умеренной): Необходимо снизить скорость инфузии и устранить симптомы. Инфузию можно продолжать после исчезновения симптомов, и, если у пациента нет симптомов ИР, увеличение скорости инфузии можно возобновить с приращениями и интервалами, соответствующими терапевтической дозе (см. Таблицы 5-6).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу, указанным в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В целях улучшения отслеживаемости биологических лекарственных средств, в истории болезни пациента должно быть четко указано торговое название и номер серии назначенного препарата.

Основываясь на анализе подгруппы пациентов с фолликулярной лимфомой, ранее не получавших лечения, эффективность у пациентов с низким риском (0-1) FLIPI (Международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы) в настоящее время неубедительна (см. раздел 5.1). Выбор терапии для этих пациентов должен тщательно учитывать общий профиль безопасности препарата Газива® плюс химиотерапию и конкретную ситуацию с пациентом.

Инфузионные реакции

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) у пациентов при лечении препаратом Газива® были ИР, возникавшие преимущественно во время инфузии первых 1000 мг. ИР могут быть связаны с синдромом высвобождения цитокинов, о котором также сообщалось у пациентов, получавших лечение препаратом Газива®. У пациентов с ХЛЛ, получавших комплексные мероприятия по профилактике ИР (адекватная доза кортикостероидов, прием анальгетика/антигистаминного препарата перорально, отказ от антигипертензивных препаратов утром перед первой инфузией Цикла 1 Дня 1, введенной в течение 2 дней), как описано в разделе 4.2, частота возникновения ИР любой степени уменьшалась. Частота ИР 3-4 степени (что основано на относительно небольшом количестве пациентов) была схожей до и после того, как были предприняты меры по снижению риска. Следует предпринимать меры по снижению риска возникновения ИР (см. раздел 4.2). Удельный вес и тяжесть симптомов ИР существенно уменьшались после инфузии первых 1000 мг. Кроме того, у большинства пациентов во время последующих введений препарата Газива®, ИР не развивались (см. раздел 4.8).

У большинства пациентов, независимо от показаний, имели место ИР легкой и средней степени тяжести, потребовавшие снижения скорости введения или временного прекращения первой инфузии, но также сообщалось о тяжелых и жизнеугрожающих ИР, потребовавших проведения симптоматического лечения. ИР с клинической точки зрения могут быть неотличимы от аллергических реакций, опосредованных иммуноглобулинами Е (IgE) (например, от анафилаксии). Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой и/или большим количеством лимфоцитов в циркуляторном русле при ХЛЛ [$>25 \times 10^9/\text{л}$] могут иметь повышенный риск развития ИР. Пациенты с почечной недостаточностью (КК менее 50 мл/мин) и пациенты с показателем суммарной оценки болезни (CIRS) более 6 и КК менее 70 мл/мин находятся в группе более высокого риска развития ИР, в том числе тяжелых ИР (см. раздел 4.8). Для управления ИР, которые возникают во время инфузии, см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения».

Препарат Газива® не должен вводиться, если имеют место:

- острые жизнеугрожающие респираторные симптомы,
- инфузионные реакции степени 4 или,
- повторное проявление ИР степени 3 (затянувшиеся, рецидивные) после возобновления первой инфузии или во время последующей.

Пациенты с сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями должны находиться под пристальным наблюдением во время инфузии и в постинфузионный период. Во время внутривенных инфузий лекарственного препарата Газива® может развиваться гипотензия. Поэтому рекомендуется воздержаться от антигипертензивного лечения за 12 часов до проведения инфузии, во время каждой инфузии и в течение одного часа после введения.

Реакции гиперчувствительности

На фоне терапии препаратом Газива® отмечались случаи реакций гиперчувствительности с немедленным (анафилаксия) и замедленным (сывороточная болезнь) развитием. Возможны затруднения при дифференциальной диагностике реакции гиперчувствительности или инфузионной реакции. Если во время или после инфузии подозревается развитие реакции гиперчувствительности (развитие симптомов происходит, как правило, при последующих введениях, очень редко симптомы развиваются во время первой инфузии), введение должно быть прекращено и терапия препаратом Газива® следует отменить и не возобновлять в дальнейшем. Пациентам с установленной гиперчувствительностью к препарату Газива® противопоказана терапия данным препаратом (см. раздел 4.3).

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

При применении препарата Газива® наблюдался синдром лизиса опухоли (СЛО). Пациенты с риском СЛО (например, пациенты с высокой опухолевой нагрузкой и/или высоким уровнем циркулирующих лимфоцитов [$>25 \times 10^9/\text{л}$] и/или почечной недостаточностью [КК <70 мл/мин]) должны получать соответствующую профилактику. Профилактика состоит из адекватного восполнения жидкости и приема гипоурикемических препаратов (например, аллопуринол), либо подходящих альтернативных веществ, таких как уратоксидаза (например, разбуриказа) за 12-24 часа до инфузии препарата Газива® согласно стандартной практике (см. раздел 4.2). Все пациенты с наличием риска должны подвергаться тщательному мониторингу во время первых дней лечения, с акцентом на контроль почечной функции, уровня калия и мочевой кислоты. Также необходимо соблюдать любые рекомендации в соответствии со стандартной практикой. Для лечения СЛО корректируют отклонения уровней электролитов, контролируют функцию почек и

8976 - 2020

жидкостного баланса, а также назначают поддерживающую терапию, включая диализ по показаниям.

Нейтропения

При применении препарата Газива® были зарегистрированы случаи тяжелой и жизнеугрожающей нейтропении, в том числе лихорадки с нейтропенией. Пациенты с нейтропенией подлежат тщательному мониторингу лабораторных данных до восстановления показателей. Если лечение необходимо, оно должно быть назначено в соответствии с локальными методическими рекомендациями, а также следует рассмотреть возможность применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF). При проявлении любых признаков сопутствующей инфекции лечение должно быть проведено надлежащим образом. В случае тяжелой или опасной для жизни нейтропении должен быть рассмотрен вариант отсроченного введения последующей дозы. У пациентов с тяжелой нейтропенией, продолжающейся более 1 недели, настоятельно рекомендуется проводить противомикробную профилактику во время лечения до тех пор, пока не произойдет регрессия до степени 1 или 2. Следует также рассмотреть возможность проведения противовирусной и противогрибковой профилактики (см. раздел 4.2). Может иметь место отсроченная нейтропения (через 28 дней после завершения терапии) или продолжительная нейтропения (длящаяся более 28 дней после завершения/прекращения терапии). Пациенты с почечной недостаточностью (КК менее 50 мл/мин) в большей степени подвержены риску развития нейтропении (см. раздел 4.8).

Тромбоцитопения

Во время лечения препаратом Газива® были зарегистрированы случаи тяжелой и жизнеугрожающей тромбоцитопении, в том числе острой тромбоцитопении (появляющейся в течение 24 часов после инфузии). Пациенты с почечной недостаточностью (КК менее 50 мл/мин) в большей степени подвержены риску тромбоцитопении (см. раздел 4.8). Во время лечения препаратом Газива® в Цикле 1, были зарегистрированы случаи кровотечений с летальным исходом. Четкой взаимосвязи между тромбоцитопенией и случаями кровотечений установлено не было.

Следует тщательно проводить мониторинг тромбоцитопении, особенно во время Цикла 1; должны проводиться регулярные тесты до регрессии симптомов, а в случае тяжелой и опасной для жизни формы тромбоцитопении следует рассмотреть вариант отсроченного введения последующей дозы. Переливание компонентов крови (например, тромбоцитарной массы) проводится на усмотрение лечащего врача в соответствии с установленной практикой. Следует также принимать во внимание возможность усугубления связанных с тромбоцитопенией событий, особенно в Цикле 1, на фоне сочетанного приема таких препаратов, как ингибиторов тромбоцитов и антикоагулянтов.

Нарушения коагуляции, включая синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)

В клинических исследованиях и в ходе постмаркетингового наблюдения у пациентов, получавших терапию препаратом Газива, сообщалось о ДВС-синдроме, включая летальные случаи. В большинстве случаев явления включали субклинические(бессимптомные) изменения лабораторных показателей тромбоцитов и коагулограммы, возникавшими в течение 1-2 дней после первой инфузии со спонтанным разрешением, обычно наступавшим в течение одной-двух недель, не требующим отмены препарата или специального вмешательства. В некоторых случаях явления были связаны с ИР и/или СЛЮ. Никаких специфических исходных факторов риска развития ДВС-синдрома

8976 - 2020

выявлено не было. Пациентов с подозрением на субклинический(бессимптомный) ДВС-синдром следует тщательно контролировать параметры коагуляции, включая количество тромбоцитов, и проводить клиническое наблюдение на предмет клинических признаков или симптомов ДВС-синдрома. Препарат Газива следует прекратить при первом появлении подозрения на клинические проявления ДВС-синдрома и начать соответствующее лечение.

Ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при использовании препарата Газива® были зарегистрированы аритмии (такие как мерцательная аритмия и тахикардия), стенокардия, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность (см. раздел 4.8). Эти нарушения могут являться частью ИР и могут привести к летальному исходу. Таким образом, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением. К тому же, у таких пациентов гидратацию следует проводить очень осторожно для предотвращения возможной гиперволемии.

Инфекции

Препарат Газива® не следует назначать при наличии активной инфекции и следует соблюдать осторожность при назначении данного препарата пациентам с хроническими рецидивирующими инфекциями. Серьезные бактериальные, грибковые и новые или рецидивирующие вирусные инфекции могут проявиться во время и после завершения лечения препаратом Газива®. Были зарегистрированы случаи инфекций с летальным исходом. Пациенты (ХЛЛ) с баллом кумулятивной шкалы рейтинга заболеваний (CIRS) >6 и клиренсом креатинина (КК) <70 мл/мин в большей степени подвержены риску развития инфекций, включая тяжелые формы инфекций (см. раздел 4.8). В исследованиях фолликулярной лимфомы высокая частота инфекций наблюдалась на всех этапах исследований, включая последующую терапию, причем наибольшая частота наблюдалась на этапе поддерживающей терапии. На этапе последующей терапии инфекции степени 3-5 наблюдались чаще у пациентов, получавших индукционную терапию препаратом Газива® плюс бендамустин.

Реактивация гепатита В

При использовании анти-CD20 антител, включая лекарственный препарат Газива®, может наблюдаться реактивация вирусного гепатита В, в некоторых случаях с развитием фульминантного гепатита, печеночной недостаточности и летального исхода (см. раздел 4.8). Скрининг на вирус гепатита В должен быть проведен у всех пациентов перед началом применения препарата Газива®. По меньшей мере он должен включать определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к ядерному антигену вируса гепатита В (HBcAb). Они могут быть дополнены другими маркерами согласно локальным рекомендациям. Препарат Газива® не следует назначать пациентам с активным гепатитом В. Пациенты с положительным серологическим результатом на маркер гепатита В должны быть проконсультированы специалистами по заболеваниям печени перед началом лечения. Данные пациенты должны находиться под наблюдением с соблюдением локальных медицинских стандартов для предотвращения реактивации гепатита.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

При использовании препарата Газива® у пациентов были зарегистрированы случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (см. раздел 4.8). Диагноз ПМЛ следует подозревать у каждого пациента с впервые выявленными неврологическими

проявлениями или с изменениями ранее нарушенного неврологического статуса. Симптомы ПМЛ неспецифичны и могут различаться в зависимости от пораженной области мозга. Двигательные симптомы вместе с симптомами корково-спинномозгового пирамидного пути (например, мышечная слабость, паралич, сенсорные расстройства), сенсорные нарушения, мозжечковые симптомы и выпадение поля зрения отмечались часто. Могут проявляться «кортикальные» симптомы (например, афазия или зрительная и пространственная дезориентация). Минимальный перечень для оценки ПМЛ включает консультацию невролога, магнитно-резонансную томографию мозга (МРТ) и люмбальную пункцию (исследование цереброспинальной жидкости на предмет ДНК вируса Джонна Каннингхэма). При подозрении на ПМЛ от использования препарата Газива® стоит воздержаться, а в случае подтверждения диагноза ПМЛ лечение следует навсегда прекратить. Также следует оценить необходимость прекращения или сокращения сопутствующей химиотерапии или иммуносупрессивной терапии. Пациент должен быть направлен к неврологу для оценки и лечения ПМЛ.

Иммунизация

Безопасность проведения иммунизации с применением живых или ослабленных вирусных вакцин после лечения препаратом Газива® не была изучена. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется во время лечения и до восстановления уровня В-клеток.

Воздействие обинутумаба в период внутриутробного развития и вакцинация младенцев живыми вирусными вакцинами

В связи с потенциальным истощением пула В-клеток у младенцев, чьи матери получали препарат Газива® во время беременности, вопрос о безопасности и сроках вакцинации живыми вирусными вакцинами следует обсудить с врачом педиатром.

Необходимо рассмотреть возможность отсрочки вакцинации живыми вакцинами до тех пор, пока число В-клеток у ребенка не восстановится до нормы (см. раздел 4.6).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Формальные исследования взаимодействия с лекарственными средствами не проводились, однако предпринимались ограниченные суб-исследования взаимодействия препарата Газива® с бендамустином, СНОР, флударабин и циклофосфамид (FC) и хлорамбуцилом.

Риск взаимодействия с иными сопутствующими лекарственными средствами нельзя исключить.

Фармакокинетические взаимодействия

Обинутумаб не является субстратом, ингибитором или индуктором цитохрома P450 (CYP450), ферментов уридин дифосфат глюкуронилтрансферазы (УГТ) и транспортеров, таких как гликопротеин-P. Таким образом, не ожидается фармакокинетического взаимодействия с известными препаратами, метаболизирующихся этими энзимными системами.

Совместное применение с препаратом Газива® не продемонстрировало воздействия на фармакокинетику бендамустина, FC, хлорамбуцила либо индивидуальных компонентов СНОР. В дополнение, заметного влияния бендамустина, FC, хлорамбуцила либо СНОР на фармакокинетику препарата Газива® обнаружено не было.

Фармакодинамические взаимодействия

Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется во время лечения и до восстановления уровня В-клеток из-за иммуносупрессивного эффекта обинутумаба (см. раздел 4.4).

Сочетание обинутумаба с хлорамбуцилом, бендамустином, CHOP или CVR может усугубить нейтропению (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины репродуктивного возраста обязаны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 18 месяцев после использования препарата Газива®.

Беременность

Исследование репродуктивной функции на яванских макаках не продемонстрировало доказательств эмбриофетальной токсичности или тератогенного действия, но выявило полное истощение В-лимфоцитов у потомства. Уровень В-клеток вернулся к физиологической норме у потомства, и иммунологическая функция была восстановлена в течение 6 месяцев после рождения. Сывороточная концентрация обинутумаба у потомства была такой же, как и у матери на 28 день после родов, при этом концентрация в молоке матери в тот же день была очень низкой, таким образом, можно выдвинуть предположение, что обинутумаб проникает через плаценту (см. раздел 5.3). Нет данных по использованию обинутумаба у беременных. Препарат Газива® не должен назначаться беременным, если только возможная польза не превысит потенциальный риск.

Исходя из фармакологических свойств препарата можно ожидать истощения В-клеток у младенцев при применении его во время беременности. Следует рассмотреть отсрочку вакцинации живыми вакцинами у младенцев, рожденных матерями, получавшими препарат Газива® во время беременности, до момента восстановления нормального числа В-клеток у младенцев (см. раздел 4.4).

Кормление грудью

Исследования на животных продемонстрировали проникновение обинутумаба в грудное молоко (см. раздел 5.3).

Так как человеческий иммуноглобулин G (IgG) проникает в грудное молоко человека, а степень всасывания и вредного воздействия на ребенка неизвестна, женщинам рекомендуется прекратить грудное кормление на время использования и в течение 18 месяцев после применения последней дозы препарата Газива®.

Фертильность

Специальных исследований на животных для оценки эффекта обинутумаба на репродуктивную функцию не проводилось. При исследованиях токсичности многократных доз на яванских макаках отрицательного воздействия на репродуктивные органы самца и самки обнаружено не было (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами

Препарат Газива® не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами. Во время первой инфузии

препарата Газива® часто проявляются ИР и пациентам с симптомами, похожими на ИР, не рекомендуется вести транспортное средство или управлять механизмами до их затухания.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности



Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), описанные в этом разделе, были идентифицированы во время индукционной и последующей поддерживающей терапии у пациентов с диссеминированной индолентной неходжкинской лимфомой (иНХЛ), включая ФЛ; лечения и последующего наблюдения пациентов с ХЛЛ в рамках трех базовых клинических исследований:

- BO21004/CLL11 (N=781): пациенты с ранее нелеченым ХЛЛ;
- BO21223/GALLIUM (N=1390): пациенты с ранее нелеченой иНХЛ (86% пациентов имели ФЛ);
- GAO4753g/GADOLIN (N=409): пациенты с иНХЛ (81% пациентов имели ФЛ), не ответившие на терапию ритуксимабом, или которые прогрессировали во время или в пределах 6 месяцев после терапии ритуксимабом или ритуксимаб-содержащим режимом терапии.

В этих исследованиях изучали применение препарата Газива® в комбинации с хлорамбуцилом при ХЛЛ, с бендамустином при иНХЛ, а также применение препарата Газива® в монотерапии в поддерживающем режиме (только при иНХЛ). Протоколы исследований BO21223/GALLIUM и GAO4753g/GADOLIN определили пациентов с иНХЛ, включая ФЛ, как исследуемую популяцию. В этой связи, для предоставления наиболее полной информации по безопасности ниже представлены результаты анализа нежелательных реакций, наблюдавшихся во всей исследуемой популяции (т. е. пациентов с иНХЛ).

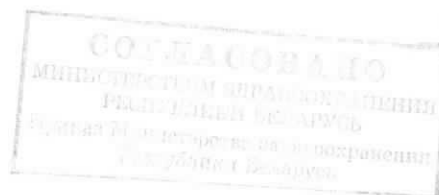
В Таблице 7 приведена сводная информация о НЛР из базовых клинических исследований (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN), наблюдавшихся с наибольшей частотой (разница $\geq 2\%$) по сравнению с соответствующей группой сравнения, по меньшей мере, одного основного исследования у:

- пациентов с ХЛЛ, получавших препарат Газива® в комбинации с хлорамбуцилом, по сравнению с пациентами из групп монотерапии хлорамбуцилом и комбинированной терапии «ритуксимаб+хлорамбуцил» (исследование BO21004/CLL11);
- пациентов с ранее нелеченой иНХЛ, получавших препарат Газива® в комбинации с химиотерапией (бендамустин, CHOP, CVP), и последующей поддерживающей терапией препаратом Газива® у пациентов, ответивших на лечение в сравнении с терапией ритуксимабом в комбинации с химиотерапией и последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у пациентов, ответивших на лечение (исследование BO21223 / GALLIUM);
- пациентов с иНХЛ, у которых не было ответа или у которых наблюдалось прогрессирование во время или в течение 6 месяцев после лечения ритуксимабом или прохождения режима, содержащего ритуксимаб, получавших препарат Газива® плюс бендамустин с последующей поддерживающей терапией препаратом Газива® у некоторых пациентов по сравнению с монотерапией бендамустином (исследование GAO4753g/GADOLIN)

Частота встречаемости, представленная в Таблице 7 (все степени и степени 3-5), является наибольшей частотой для той НЛР, о которой сообщалось в любом из трех исследований.

8976 - 2020

Частота возникновения классифицирована следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$). Нежелательные реакции внутри каждого системно-оргannого класса расположены в порядке уменьшения степени их серьезности.



Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

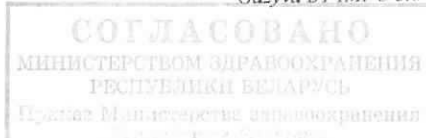


Таблица 7 Сводная таблица НЛР, зарегистрированных у пациентов получающих терапию Газива # + химиотерапия*

Частота	Все степени Газива® + химиотерапия* (ХЛЛ, иНХЛ) с последующей поддерживающей терапией препаратом Газива® (иНХЛ)	Степени 3-5† Газива® + химиотерапия* (ХЛЛ, иНХЛ) с последующей поддерживающей терапией препаратом Газива® (иНХЛ)
Инфекции и инвазии		
Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей, синусит§, инфекции мочевыводящих путей§, пневмония§ опоясывающий герпес§, назофарингит	
Часто	Герпес слизистой оболочки полости рта, ринит, фарингит, легочные инфекции, грипп	Инфекции мочевыводящих путей, пневмония, легочные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей, синусит, опоясывающий герпес
Нечасто	Реактивация гепатита В	Назофарингит, ринит, грипп, оральная герпес
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		
Часто	Плоскоклеточный рак кожи, базальноклеточная карцинома	Плоскоклеточный рак кожи, базальноклеточная карцинома
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Очень часто	Нейтропения§, тромбоцитопения, анемия, лейкопения	Нейтропения, тромбоцитопения
Часто	Фибрильная нейтропения	Анемия, лейкопения, фибрильная нейтропения
Нечасто	ДВС-синдром ##	
Нарушения метаболизма и питания		
Часто	Синдром лизиса опухоли, гиперурикемия, гипокалиемиа	Синдром лизиса опухоли, гипокалиемиа
Нечасто		Гиперурикемия
Психические нарушения		
Очень часто	Бессонница	
Часто	Депрессия, тревожность	
Нечасто		Бессонница, депрессия, тревожность
Нарушения со стороны нервной системы		
Очень часто	Головная боль	
Нечасто		Головная боль
Нарушения со стороны сердца		
Часто	Мерцательная аритмия	Мерцательная аритмия
Нарушения со стороны сосудов		
Часто	Гипертензия	Гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Очень часто	Кашель §	
Часто	Заложенность носа, ринорея, боль в ротоглотке	
Нечасто		Кашель, боль в ротоглотке
Желудочно-кишечные нарушения		
Очень часто	Диарея, запор §	

8976 - 2020

Часто	Диспепсия, геморрой, перфорация желудочно-кишечного тракта	Диарея
Нечасто		Запор, геморрой
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Очень часто	Алопеция, зуд	
Часто	Экзема	
Нечасто		Зуд
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Очень часто	Артралгия [§] , боли в спине, боли в конечностях	
Часто	Скелетно-мышечные боли в груди, боли в костях	Боли в конечностях
Нечасто		Артралгия, боли в спине, скелетно-мышечные боли в груди, боли в костях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Часто	Дизурия, недержание мочи	
Нечасто		Дизурия, недержание мочи
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Очень часто	Лихорадка, астения, утомляемость	
Часто	Боль в груди	Лихорадка, астения, утомляемость
Нечасто		Боль в груди
Лабораторные и инструментальные данные		
Часто	Снижение уровня лейкоцитов в крови, снижение уровня нейтрофилов, увеличение веса	Снижение уровня лейкоцитов в крови, снижение уровня нейтрофилов
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		
Очень часто	ИР	ИР

В отчет включена только наибольшая частота, наблюдаемая в рамках исследований (на основании исследований BO21004/ с пациентами с ХЛЛ, ранее не получавшими лечение, BO21223/ с пациентами с ранее нелеченой иНХЛ и GAO4753g/ритуксимаб – рефракторная иНХЛ)

В клинических исследованиях и в ходе постмаркетингового наблюдения у пациентов, получавших терапию препаратом Газива, сообщалось о ДВС-синдроме, включая летальные случаи (см. раздел 4.4).

† Не наблюдалось нежелательных реакций 5-й степени тяжести между группами лечения с различием $\geq 2\%$

* Химиотерапия: хлорамбуцил при ХЛЛ; бендамустин, СНОР, СVP при иНХЛ, включая ФЛ

§ Наблюдались также при поддерживающей терапии, как минимум, на 2% выше частоты встречаемости в группе Газива® (BO21223)

Профиль нежелательных реакций в подгруппах пациентов с ФЛ был сопоставим с профилем у всей популяции иНХЛ в обоих исследованиях.

Описание отдельных нежелательных реакций

Частота встречаемости, представленная в следующих разделах относительно иНХЛ, является наибольшей частотой для той НЛР о которой сообщалось в любом из трех исследований (BO21223 / GALLIUM, GAO4753g / GADOLIN).

Исследование MO40597 было разработано для характеристики профиля безопасности кратковременных инфузий (примерно 90 минут) из цикла 2 у пациентов с ранее не леченной ФЛ (см. раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»).

Инфузионные реакции

Наиболее часто отмеченные ($\geq 5\%$) симптомы, ассоциировавшиеся с ИР, включали тошноту, рвоту, диарею, головную боль, головокружение, усталость, озноб, лихорадку, гипотензию, приливы жара, гипертензию, тахикардию, одышку, дискомфорт в области грудной клетки. Также были описаны симптомы со стороны дыхательной системы, такие как бронхоспазм, раздражение гортани и глотки, свистящее дыхание, отек гортани и со стороны сердца, такие как фибрилляция предсердий (см. раздел 4.4).

Хронический лимфолейкоз

Частота инфузионных реакций была чаще в группе Газива® плюс хлорамбуцил в сравнении с группой ритуксимаб плюс хлорамбуцил. Частота инфузионных реакций составляла 66% при введении первых 1000 мг препарата Газива® (у 20% пациентов наблюдались ИР 3-4 степени тяжести). В целом у 7% пациентов ИР послужили причиной прекращения лечения препаратом Газива®. Частота ИР при последующих введениях составила соответственно 3% после второй дозы препарата Газива® (1000 мг) и 1% после введения последующих доз. Не сообщалось о ИР 3-5 степени тяжести после первой инфузии 1000 мг 1-го Цикла.

У пациентов, у которых применялась рекомендованная терапия для предотвращения ИР, согласно разделу 4.2, наблюдалось снижение частоты ИР всех степеней. Частота ИР степени 3-4 (которые наблюдались у относительно малого количества пациентов) была схожа после и до применения превентивных мер.

Индолентная неходжкинская лимфома, включая фолликулярную лимфому

Инфузионные реакции 3-4 степени тяжести наблюдаются у 12% пациентов. В рамках Цикла 1 общая частота ИР была выше у пациентов, получавших препарат Газива® в сочетании с химиотерапией по сравнению с группой сравнения. У пациентов, получавших препарат Газива® в сочетании с химиотерапией, частота ИР была выше в День 1 и постепенно снижалась с последующими инфузиями. Эта тенденция к снижению продолжилась во время поддерживающей монотерапии препаратом Газива. После 1-го Цикла частота ИР при последующих инфузиях была сопоставима между группой лечения препаратом Газива® и группой сравнения. В целом у 4% пациентов наблюдались инфузионные реакции, в результате которых препарат Газива® был отменен.

Кратковременная инфузия у пациентов с фолликулярной лимфомой

В исследовании MO40597, в котором оценивалась безопасность SDI, у большей доли пациентов наблюдались ИР любой степени во время цикла 2 по сравнению с долей пациентов, у которых наблюдались ИР после стандартной инфузии во время цикла 2 в исследовании BO21223 (10/99 [10,1%] в сравнении с 23/529 [4,3%] соответственно; ИР, отнесенные исследователем к любому компоненту исследуемой терапии). Ни у одного пациента не наблюдалось ИР степени ≥ 3 после SDI в цикле 2 в MO40597; 3/529 (0,6%) испытали ИР ≥ 3 степени в цикле 2 в исследовании BO21223. Симптомы и признаки ИР были сходными в обоих исследованиях.

Инфузионные реакции, наблюдаемые в исследовании MO40597/GAZELLE, обобщены в таблице 8.

Таблица 8 Кратковременная инфузия из исследования MO40597/GAZELLE: реакции, связанные с инфузией^a, по циклам (популяция, подпадающая под оценку безопасности)

8976 - 2020

Степень СТСАЕ	C1 в целом (стан- дарт- ная инфу- зия)	C1 ^b по дням				C2 ^c	C3	C4	C5	C6	C7	За все индук- цион- ные циклы
		День 1	День 2 ^d	День 8	День 15							
Все степен и	65/113 (57.5%)	57/113 (50.4%)	4/51 (7.8%)	6/112 (5.4%)	5/111 (4.5%)	13/110 (11.8%)	9/108 (8.3%)	7/108 (6.5%)	6/107 (5.6%)	5/105 (4.8%)	2/55 (3.6%)	71/113 (62.8%)
Степен ь ≥3	6/113 (5.3%)	5/113 (4.4%)	1/51 (2.0%)	0	0	0	0	0	1/107 (0.9%)	0	0	7/113 (6.2%)

C=цикл; СТСАЕ=Общие терминологические критерии нежелательных явлений; IRR=инфузионная реакция

a Инфузионная реакция, определяемая как любое событие, которое произошло во время или в течение 24 часов после окончания инфузии исследуемого препарата, которое, по мнению исследователя, было связано с какими-либо компонентами терапии.

b C1 включал три инфузии со стандартной скоростью инфузии, вводимые с еженедельными интервалами.

c Пациенты получали кратковременную инфузию, начиная с C2. Знаменатель в C2 и последующих циклах представляет количество пациентов, получивших SDI в этом цикле.

d Пациенты, получавшие бендамустин во 2й день цикла 1.

Нейтропения и инфекции

Хронический лимфолейкоз

Частота возникновения нейтропении была выше в группе комбинации препарата Газива® и хлорамбуцила (41%) по сравнению с группой ритуксимаба и хлорамбуцила, включая нейтропению, разрешающуюся самостоятельно или с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Частота возникновения инфекции в группе препарата Газива® плюс хлорамбуцил составила 38%, в группе ритуксимаб плюс хлорамбуцил – 37% (события степени 3-5 зарегистрированы в 12% и 14%, соответственно, о летальных исходах в обеих группах сообщалось в <1% случаев). Были также зарегистрированы случаи пролонгированной нейтропении (2% в группе комбинации препарата Газива® и хлорамбуцила и 4% в группе комбинации ритуксимаба и хлорамбуцила) и поздней нейтропении (16% в группе препарата Газива® плюс хлорамбуцил и 12% в группе ритуксимаб плюс хлорамбуцил) (см. раздел 4.4).

Индолентная неходжкинская лимфома, включая фолликулярную лимфому

В группе препарата Газива® в комбинации с химиотерапией частота развития нейтропении степени 1-4 (50%) была выше по сравнению с группой компаратора, причем в большей степени в фазе индукционной терапии. Частота развития пролонгированной и поздней нейтропении составила 3% и 8%, соответственно. Частота развития инфекций составляла 81% в группе комбинации препарата Газива® и химиотерапии (события степени 3-5 зарегистрированы у 22% пациентов и о летальных исходах сообщалось у 3% пациентов). Пациенты, получившие G-CSF-профилактику, имели более низкий показатель инфекций 3-5 степени (см. раздел 4.4).

Кратковременная инфузия у пациентов с фолликулярной лимфомой

В исследовании MO40597, в котором оценивалась безопасность SDI, нейтропения была зарегистрирована как нежелательная реакция у большей части пациентов по сравнению с исследованием BO21223, в котором пациенты получали инфузию стандартной продолжительности (69/113 [61,1%] и 247/595 [41,5%] соответственно на протяжении всей индукции). Медиана и диапазон значений количества нейтрофилов были одинаковыми в обоих исследованиях в каждой контрольной точке. О фебрильной нейтропении сообщалось у одинаковой доли пациентов в MO40597 и BO21223 (6/113 [5,3%] и 31/595 [5,2%] соответственно). Об инфекции сообщалось реже в MO40597, чем в BO21223 (45/113 [39,8%] и 284/595 [47,7%] соответственно).

Тромбоцитопения и геморрагические явления

Хронический лимфолейкоз

Частота тромбоцитопении была выше в группе препарат Газива® и хлорамбуцила, чем в группе ритуксимаба и хлорамбуцила (16% и 7%), особенно во время 1-го Цикла. Острая тромбоцитопения имела место в 4% случаев применения комбинации препарат Газива® с хлорамбуцилом (проявившаяся в течение 24 часов после инфузии препарата Газива®) (см. раздел 4.4). Общая частота кровотечений в группе лечения препаратом Газива® была схожей с таковой в группе лечения ритуксимабом. Количество кровотечений с летальным исходом было пропорциональным в группах лечения; тем не менее, все летальные случаи при лечении препаратом Газива® произошли во время Цикла 1. О случаях тромбоцитопении 5-й степени не сообщалось. Четкая связь между тромбоцитопенией и кровотечениями не была установлена.

Индолентная неходжкинская лимфома, включая фолликулярную лимфому

Частота тромбоцитопении составила 15%. Тромбоцитопения чаще встречалась в ходе Цикла 1 у пациентов в группе препарата Газива® в комбинации с химиотерапией. Тромбоцитопения, возникшая в ходе инфузии или в течение 24 часов после инфузии (острая тромбоцитопения), чаще наблюдалась у пациентов в группе препарата Газива® в комбинации с химиотерапией, чем в группе компаратора. Частота геморрагических событий была сопоставима в группах лечения. Геморрагические явления и геморрагические явления 3-5-й степени имели место у 12% и 4% пациентов соответственно. При этом геморрагические явления с летальным исходом имели место менее чем у 1% пациентов; не выявлено нежелательных явлений с летальным исходом в ходе Цикла 1.

Кратковременная инфузия у пациентов с фолликулярной лимфомой

В исследовании MO40597, в котором оценивалась безопасность SDI, тромбоцитопения была зарегистрирована как нежелательная реакция у большей доли пациентов по сравнению с исследованием BO21223, в котором пациенты получали инфузию стандартной продолжительности (21/113 [28,6%] и 63/595 [10,6%]) соответственно на протяжении всей индукции). Медиана и диапазон значений количества тромбоцитов были одинаковыми в обоих исследованиях в каждой контрольной точке. Ни один случай тромбоцитопении, о котором сообщалось в MO40597, не был связан с кровотечением.

Особые группы

Пациенты пожилого возраста

Хронический лимфолейкоз

В базовом исследовании BO21004/CLL11 46% (156 из 336) пациентов с ХЛЛ, получавших комбинацию препарат Газива® и хлорамбуцил, возраст был 75 лет и старше

8976 - 2020

(средний возраст – 74 года). У пациентов данной возрастной группы отмечались более серьезные нежелательные явления и нежелательные явления, приведшие к смерти, по сравнению с пациентами младше 75 лет.

Индолентная неходжкинская лимфома, включая фолликулярную лимфому

В базовых исследованиях (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) частота нежелательных явлений, в результате которых прекращалась терапия или наступала смерть, у пациентов в возрасте 65 лет и старше, была выше, чем у пациентов <65 лет.

Пациенты с почечной недостаточностью

Хронический лимфолейкоз

В базовом исследовании BO21004/CLL11 у 27% (90 из 336) пациентов, получавших комбинацию препарата Газива® с хлорамбуцилом, имела место умеренная почечная недостаточность (КК <50 мл/мин). У данной категории пациентов отмечались более серьезные нежелательные явления и нежелательные явления, приведшие к смерти, чем у пациентов с КК ≥50 мл/мин (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.2). Пациенты с КК <30 мл/мин были исключены из исследования (см. раздел 5.1).

Индолентная неходжкинская лимфома, включая фолликулярную лимфому

В базовых исследованиях (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) при иНХЛ 5% (35 из 698) и 7% (14 из 204), соответственно, получавших лечение препаратом Газива®, имели умеренную степень почечной недостаточности (КК <50 мл/мин). У этой категории пациентов наблюдали более серьезные нежелательные явления 3-5 степени тяжести, и нежелательные явления, приведшие к прекращению терапии (только пациенты BO21223), в сравнении с пациентами с КК ≥50 мл/мин (см. разделы 4.2 и 5.2). Пациенты с КК <40 мл/мин были исключены из исследований (см. раздел 5.1).

Дополнительная информация по безопасности из клинических исследований

Ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний

При лечении препаратом Газива® сообщалось о случаях аритмий (таких как фибрилляция предсердий и тахикардия), стенокардии, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (см. раздел 4.4). Данные события могут быть проявлениями ИР и привести к летальному исходу.

Отклонение лабораторных показателей от нормы

Кратковременное повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы [АСТ], аланиновой аминотрансферазы [АЛТ], щелочной фосфатазы) наблюдалось вскоре после первой инфузии лекарственного средства Газива®.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

8976 - 2020

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл.почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях случаев передозировки не отмечено. В клинических исследованиях препарат Газива® применялся в дозах от 50 мг до 2000 мг включительно на каждую инфузию. Частота и степень нежелательных реакций в этих исследованиях не были дозозависимыми.

В случае передозировки следует немедленно прекратить инфузию или снизить скорость ее введения. Данная категория пациентов должна находиться под пристальным наблюдением. Следует оценить необходимость регулярного контроля анализа крови, принимая во внимание повышенный риск инфекций в связи с истощением В-клеток.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства, моноклональные антитела.

АТХ код: L01XC15

Механизм действия

Обинутузумаб – это рекомбинантное моноклональное гуманизированное гликоинженерное анти-CD20 антитело II типа иммуноглобулина IgG1-изотипа. Он целенаправленно действует на внеклеточную петлю трансмембранного антигена CD20 на поверхности нормальных и злокачественных пре-В и зрелых В-лимфоцитов, но не на гемопоэтические стволовые клетки, про-В-клетки, нормальные плазмциты или другую здоровую ткань. Гликоинжиниринг Fc-фрагмента обинутузумаба приводит к более прочному связыванию рецепторов FcγRIII с иммунными клетками-эффекторами, такими как клетки естественные киллеры (ЕК), макрофаги и моноциты по сравнению с негликоинжиниринговыми антителами.

В доклинических исследованиях обинутузумаб вызывает непосредственную гибель клеток и обуславливает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ) и антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ) за счет вовлечения FcγRIII позитивных иммунных эффекторных клеток. Кроме того, *in vivo* обинутузумаб обуславливает низкую степень комплементзависимой цитотоксичности (КЗЦ). По сравнению с антителами типа I, обинутузумаб, антитело типа II, характеризуется усиленной стимуляцией непосредственной гибели клеток с одновременным снижением КЗЦ в эквивалентной дозе. Обинутузумаб, будучи гликоинжиниринговым антителом, характеризуется усиленной антителозависимой клеточной цитотоксичностью (АЗКЦ) и антителозависимым клеточным фагоцитозом (АЗКФ) по сравнению с негликоинжиниринговыми антителами в эквивалентных дозах. В экспериментальных моделях на животных обинутузумаб обуславливает выраженное истощение В-клеток и противоопухолевую эффективность.

В базовом клиническом исследовании BO21004/CLL11 у 91% (40 из 44) оцениваемых пациентов, получавших лечение препаратом Газива®, имело место истощение количества В-клеток (определяется как число CD19+ В-клеток $<0.07 \times 10^9/\text{л}$) к концу лечения и сохранение истощения В-клеток в течение последующих 6 месяцев. У 35% пациентов (14

8976 - 2020

из 40) в последующие 12-18 месяцев наблюдалось восстановление В-клеток без прогрессирования заболевания и у 13% (5 из 40) – с прогрессированием заболевания.

В опорном клиническом исследовании у пациентов с иНХЛ (GAO4753/GADOLIN), у 97% (171 из 176) пациентов, подходящих для оценки и получавших лечение препаратом Газива, имело место истощение количества В-клеток в конце периода лечения, и у 97% (61 из 63) истощение сохранялось в течение более 6 месяцев с даты получения последней дозы. Восстановление уровня В-клеток наблюдалось в течение 12-18 месяцев последующего наблюдения у 11% (5 из 46) из числа подходящих для оценки пациентов.

Клиническая эффективность и безопасность

Хронический лимфолейкоз

Международное, многоцентровое, открытое, рандомизированное, двухэтапное исследование (BO21004/CLL11) фазы III было проведено с тремя параллельными группами для изучения эффективности и безопасности комбинации препарата Газива® и хлорамбуцила (ГХЛб) в сравнении с ритуксимабом плюс хлорамбуцил (РХЛб) или монотерапией хлорамбуцилом (ХЛб). Данное исследование проводилось на пациентах, ранее не получавших лечения по поводу хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) с сопутствующими заболеваниями.

До включения необходимо было установить CD20+ ХЛЛ и иметь один или оба нижеприведенных сопутствующих состояния: количество баллов в системе оценки коморбидности (CIRS) свыше 6 или сниженная функция почек, КК <70 мл/мин. Пациенты с нарушениями функции печени (Национальный институт онкологии – Общая терминология критериев нежелательных явлений степени 3 функциональных тестов печени (АСТ, АЛТ >5 x ВГН >2 недель; билирубин >3 x ВГН) и почек (КК <30 мл/мин) были исключены из исследования. Пациенты с нарушением функции одного или более органа/системы органов и количеством баллов в системе коморбидности, равным 4, кроме таких органов как глаза, уши, нос, горло и гортань, были исключены.

В целом 781 пациент был распределен по группам случайным образом 2:2:1 для получения препарата Газива® в комбинации с хлорамбуцилом, ритуксимаба и хлорамбуцила или монотерапии хлорамбуцилом. На этапе 1а у 356 пациентов сравнивалось действие комбинации препарата Газива® и хлорамбуцила с монотерапией хлорамбуцилом, а на этапе 2 у 663 пациентов сравнивалось действие препарата Газива® плюс хлорамбуцил с комбинацией ритуксимаба и хлорамбуцила.

Большинству пациентов препарат Газива® был введен внутривенно в первоначальной дозе 1000 мг в День 1, День 8 и День 15 1-го Цикла лечения. Для уменьшения частоты возникновения ИР, была внесена поправка и 140 пациентов получили первую дозу препарата Газива® в течение 2 дней (День 1 [100 мг] и День 2 [900 мг] (см. разделы 4.2 и 4.4). В течение каждого последующего цикла лечения (Циклы 2-6) пациенты получали препарат Газива® в дозе 1000 мг только в День 1. Хлорамбуцил вводился перорально с расчетом 0.5 мг на 1 кг массы тела в День 1 и День 15 всех циклов лечения (с 1 по 6).

Группы были хорошо сбалансированы по демографическим данным и исходным характеристикам. Большинство пациентов были европеоидной расы (95%) и мужского пола (61%). Средний возраст составлял 73 года, возраст 44% пациентов составлял 75 лет и

8976 - 2020

СОГЛАСОВАНО
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

старше. На исходном уровне 22% пациентов имели стадию А по Binet, 42% – стадию В по Binet и у 36% была стадия С по Binet.

Среднее количество баллов в системе коморбидности составило 8, у 76% включенных пациентов – выше 6. Средний КК составил 62 мл/мин, у 66% пациентов КК был <70 мл/мин. У 42% включенных пациентов КК был <70 мл/мин и в то же время количество баллов коморбидности >6. 34% пациентов были включены только по коморбидному статусу, а 23% – по сниженной почечной функции.

Наиболее часто регистрируемыми в Медицинском словаре нормативно-правовой деятельности коморбидными состояниями (используя пограничное значение 30% или выше) являются: сосудистые нарушения (73%), нарушения со стороны сердца (46%), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (38%), нарушения со стороны обмена веществ и питания (40%), нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей (38%), нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани (33%).

Результаты по эффективности у пациентов с ранее нелеченным ХЛЛ обобщаются в Таблице 9. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS) приводятся на Рисунках 1-4.

Таблица 9. Краткие результаты эффективности в исследовании BO21004/CLL11

Таблица 9. Краткие результаты эффективности в исследовании ВБП1004/СББ11					
		Стадия Ia		Стадия 2	
		Хлорамбуцил N=118	Газива + Хлорамбуцил N= 238	Ритуксимаб + хлорамбуцил N= 330	Газива + Хлорамбуцил N= 333
		22,8 месяца, составляющих медиану периода наблюдения ^g		18,7 месяца, составляющих медиану периода наблюдения ^g	
Первичная конечная точка					
ВБП по оценке исследователя (ВБП-ИСС) ^a					
Количество (%) пациентов с событием					
Медиана времени до события (месяцы)		96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Отношение рисков (95% CI)		11,1	26,7	15,2	26,7
р-значение (логранговый критерий, стратифицированный ^b)		0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
		<0,0001		<0,0001	
Основные вторичные конечные точки					
ВБП по оценке независимого наблюдательного комитета (ВБП-ННК) ^a					
Количество (%) пациентов с событием		90 (76,3%) 89 (37,4%)		183 (55,5%) 103 (30,9%)	
Медиана времени до события (месяцы)		11,2 27,2		14,9 26,7	
Отношение рисков (95% CI)		0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
р-значение (логранговый критерий, стратифицированный ^b)		<0,0001		<0,0001	
Частота ответа на момент окончания лечения		118 238		329 333	
Количество пациентов, включенных в анализ		37 (31,4%) 184 (77,3%)		214 (65,0%) 261 (78,4%)	
Пациенты с ответом (%)		81 (68,6%) 54 (22,7%)		115 (35,0%) 72 (21,6%)	

Пациенты без ответа (%)	45,95 [35,6; 56,3]	13,33 [6,4; 20,3]
Различие в частоте ответа, (95% CI)	<0,0001	0,0001
p-значение (критерий хи-квадрат)	0 (0,0%) 53 (22,3%)	23 (7,0%) 69 (20,7%)
Количество пациентов с полным ответом (%)		
Молекулярная ремиссия на момент окончания лечения^d		
Количество пациентов, включенных в анализ	90 168	244 239
Отрицательный показатель МОБ ^e (%)	0 (0%) 45 (26,8%)	6 (2,5%) 61 (25,5%)
Положительный показатель МОБ ^f (%)	90 (100%) 123 (73,2%)	238 (97,5%) 178 (74,5%)
Различие в показателях МОБ, (95% CI)	26,79 [19,5; 34,1]	23,06 [17,0; 29,1]
Бессобытийная выживаемость		
Количество (%) пациентов с событием	103 (87,3%) 104 (43,7%)	208 (63,0%) 118 (35,4%)
Медиана времени до события (месяцы)	10,8 26,1	14,3 26,1
Отношение рисков (95% CI)	0,19 [0,14; 0,25]	0,43 [0,34; 0,54]
p-значение (логранговый критерий, стратифицированный ^b)	<0,0001	<0,0001
Время до начала новой терапии лейкоза		
Количество (%) пациентов с событием	65 (55,1%) 51 (21,4%)	86 (26,1%) 55 (16,5%)
Медиана времени до события (месяцы)	14,8 NR	30,8 NR
Отношение рисков (95% CI)	0,24 [0,16; 0,35]	0,59 [0,42; 0,82]
p-значение (логранговый критерий, стратифицированный ^b)	<0,0001	<0,0018
Общая выживаемость		
Количество (%) пациентов с событием	57 (48,3%) 93 (39,1%)	147 (44,5%) 121 (36,3%)
Медиана времени до события (месяцы)	66,7 NR	73,1 NR
Отношение рисков (95% CI)	0,68 [0,49; 0,94]	0,76 [0,60; 0,97]
p-значение (логранговый критерий, стратифицированный ^b)	0,0196	0,0245

ННК: Независимый наблюдательный комитет; ВБП: выживаемость без прогрессирования; ОР: отношение рисков; CI: доверительные интервалы, МОБ: минимальная остаточная болезнь, NR = не достигнуто

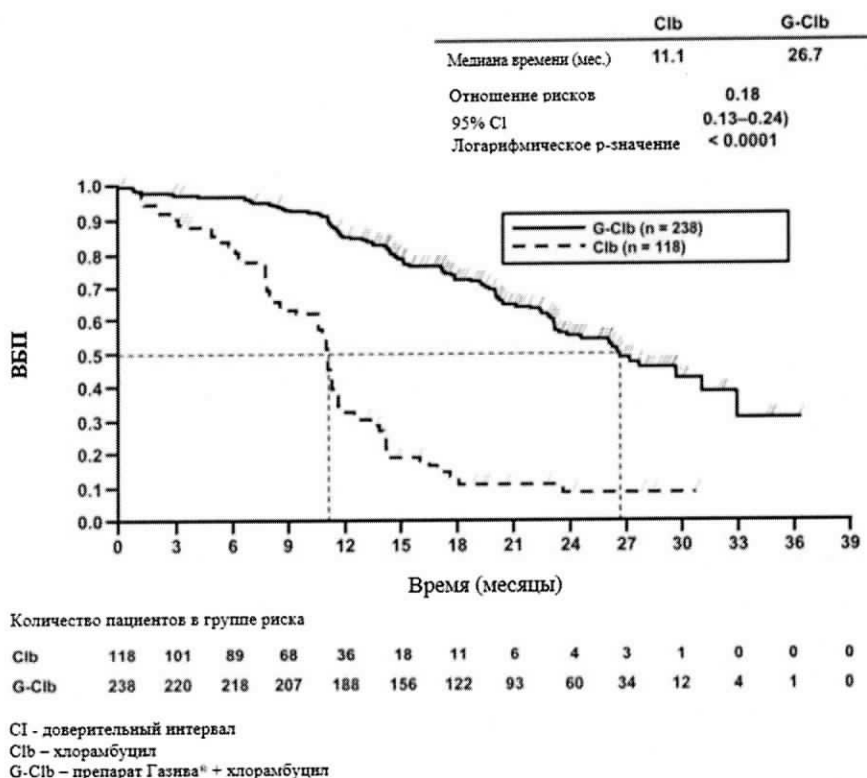
- Определяется как время с момента рандомизации до первого проявления прогрессирования, рецидива или смерти от любых причин по оценке исследователем
- Стратифицировано по стадии по Binet на базовом уровне
- Включает 11 пациентов из группы Газива-Хлорамбуцин с полным ответом и неполным восстановлением костного мозга
- В совокупности кровь и костный мозг
- Отрицательный показатель МОБ определяется как результат менее 0,0001
- Включает пациентов с положительным показателем МОБ и пациентов с прогрессированием или летальным исходом до окончания лечения
- Медиана периода наблюдения для данных по общей выживаемости (OS) соответствует 62,5 месяцам, составляющим медиану периода наблюдения на стадии 1a, и 59,4 месяцам, составляющим медиану периода наблюдения на стадии 2.

Результаты анализов по подгруппам

Результаты анализа выживаемости без прогрессирования (ВБП) в подгруппе (т.е. в отношении пола, возраста, стадий по Binet, клиренса креатинина, показателя кумулятивной шкалы рейтинга заболеваний (CIRS), бета2-микроглобулина, мутационного статуса IGVH-генов, хромосомных аномалий, числа лимфоцитов на базовом уровне) согласовывались с результатами, наблюдаемыми в общей выборке пациентов с назначенным лечением (ИТТ-

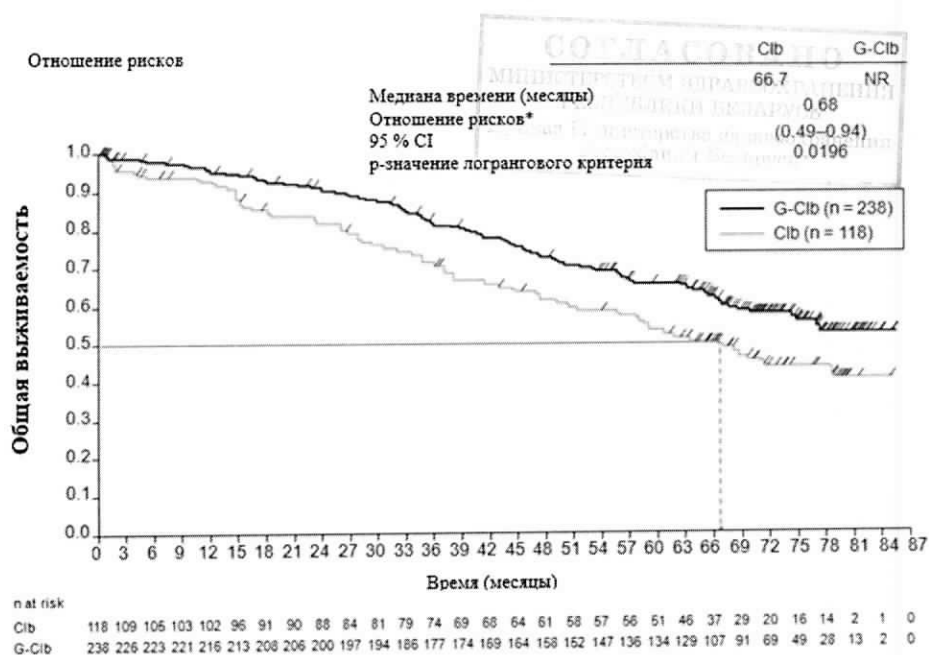
популяция). Риск прогрессирования заболевания или смерти снизился в группе Газива-Хлорамбуцин в сравнении с группой Ритуксимаб-Хлорамбуцин и группой Хлорамбуцил во всех подгруппах, за исключением подгруппы пациентов с делецией 17p. В небольшой подгруппе пациентов с делецией 17p наблюдалась только положительная тенденция в сравнении с получением Хлорамбуцила (OR=0,42, p=0,0892); не отмечалось пользы в сравнении с получением режима Ритуксимаб-Хлорамбуцил. Для подгрупп снижение риска прогрессирования заболевания или смерти различалось от 92% до 58% для группы Газива-Хлорамбуцил против группы Хлорамбуцил и от 72% до 29% для Газива-Хлорамбуцил против Ретуксимаб-Хлорамбуцил.

Рисунок 14 Кривая Каплан-Мейера ВБП по оценке исследователей на этапе 1а у пациентов с ХЛЛ (исследование BO21004/CLL11)



8976 - 2020

Рисунок 22 Кривая Каплан-Мейер ОВ на этапе 1а у пациентов с ХЛЛ
(исследование BO21004/CLL11)



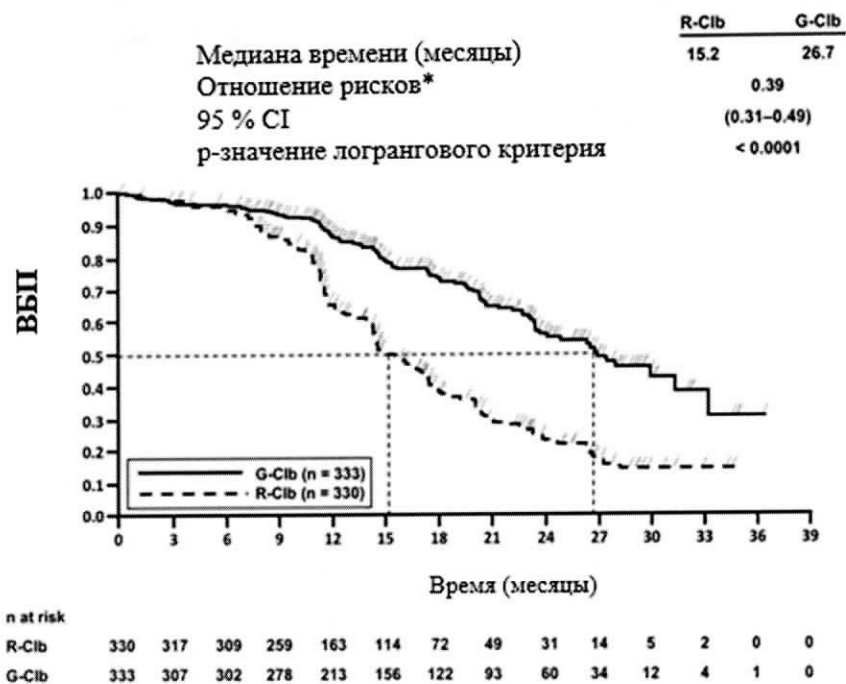
CI - доверительный интервал; NR - не достигнуто

*Стратифицировано по Binet на базовом уровне

Clb - хлорамбуцил

G-Clb - препарат Газива® + хлорамбуцил

Рисунок 33 Кривая Каплан-Мейера ВБП по оценке исследователей на этапе 2 у пациентов с ХЛЛ (исследование BO21004/CLL11)



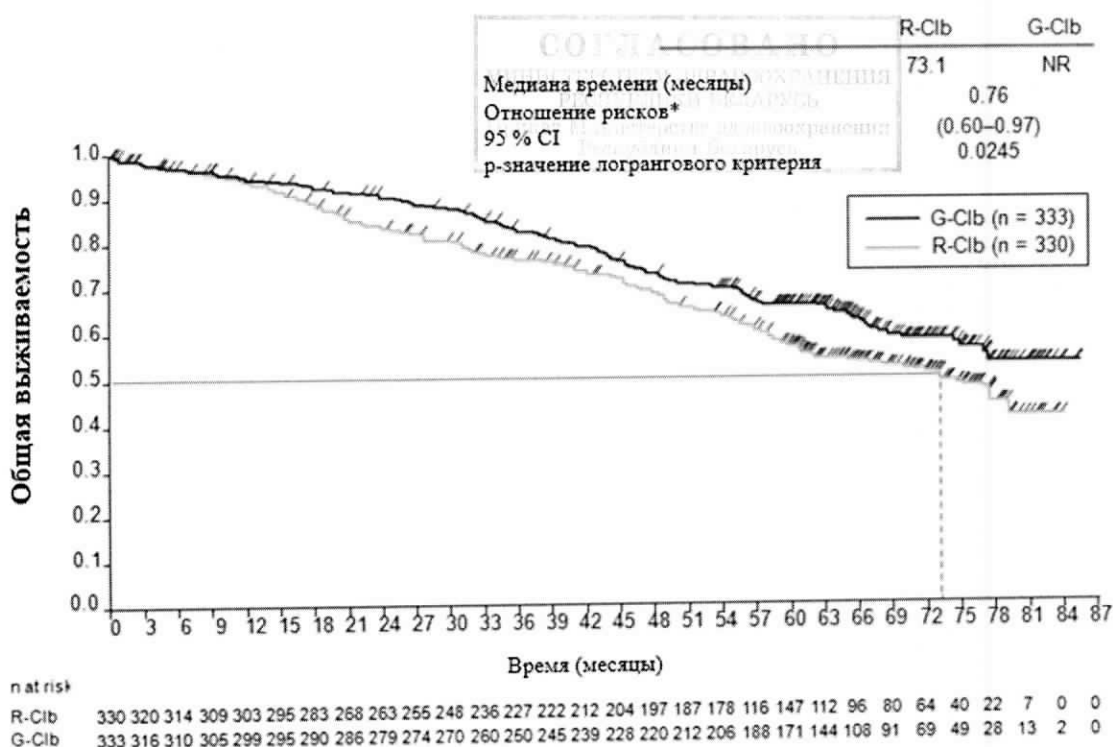
CI - доверительный интервал; NR - не достигнуто

*Стратифицировано по Binet на базовом уровне

Clb - хлорамбуцил

G-Clb - препарат Газива® + хлорамбуцил

Рисунок 44 Кривая Каплана-Мейера общей выживаемости, начиная со стадии 2, у пациентов с ХЛЛ (исследование BO21004/CLL11)



CI – доверительный интервал; NR – не достигнуто

*Стратифицировано по Binet на базовом уровне

R-C1b – Ритуксимаб + хлорамбуцил; G-C1b – Газива® + хлорамбуцил

Качество жизни

Согласно данным опросников QLQC30 и QLQ-CLL-16, использовавшихся во время лечения, существенной разницы ни по одной из подшкал не наблюдалось. Данные, полученные во время наблюдения, особенно у группы пациентов при использовании хлорамбуцила, ограничены. Тем не менее, заметных различий в качестве жизни во время наблюдения на сегодняшний день определено не было.

Оценка качества жизни, обусловленного здоровьем, во время лечения в отношении усталости не демонстрирует статистически значимой разницы, вследствие чего можно предполагать, что присоединение препарата Газива® к схеме приема хлорамбуцила не увеличивает усталость у пациентов.

Фолликулярная лимфома

Ранее нелеченая фолликулярная лимфома (исследование BO21223/GALLIUM)

В открытом рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы (BO21223/GALLIUM) были оценены 1202 пациента с ранее нелеченой 1-3а степенью злокачественности (Стадия II с массивным поражением, Стадия III/IV) фолликулярной лимфомой. Пациенты с фолликулярной лимфомой 3b степени злокачественности были исключены из исследования.

Пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1 к получению лечения либо препаратом Газива® (n=601) либо ритуксимабом (n=601), в комбинации с химиотерапией (бендамустин, CHOP или CVP), с последующей поддерживающей терапией препаратом Газива® или ритуксимабом у пациентов с полным или частичным ответом.

Препарат Газива® вводили в виде в/в инфузий по 1000 мг в Дни 1,8 и 15 Цикла 1 и в День 1 последующих циклов. В общей сложности, шесть циклов препарата Газива® (каждые

8976 - 2020

28 дней) назначались в комбинации с шестью циклами бендамустина, или всего восемь циклов препарата Газива® (каждые 21 день) назначались в комбинации с шестью циклами СНОР или восемью циклами CVR.

Препарат Газива® вводили до начала химиотерапии. Бендамустин вводили внутривенно в Дни 1 и 2 каждого цикла лечения (Циклы 1-6) в дозе 90 мг/м²/день при назначении в комбинации с препаратом Газива®. Химиотерапия по схеме СНОР или CVR проводилась в соответствии со стандартными рекомендациями. После Циклов 6-8 в комбинации с химиотерапией, пациенты, достигшие ответа, получали поддерживающую терапию препаратом Газива® каждые 2 месяца вплоть до прогрессирования заболевания или в течение 2 лет.

Демографические данные и исходные характеристики популяции пациентов были хорошо сбалансированы между группами лечения; медиана возраста пациентов составила 59 лет, 81% - европеоидная раса, 53% - женщины, у 79% показатель FLIPI (Международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы) был ≥ 2 и у 7% наблюдалась Стадия II (массивное поражение), у 35% наблюдалась Стадия III и у 57% - Стадия IV болезни, у 44% была массивное поражение (>7 см), у 34% пациентов присутствовал хотя бы один В-симптом на исходном уровне, у 97% функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составил 0-1 в начале исследования. Пятьдесят семь процентов получали бендамустин, 33% получали СНОР и 10% получали химиотерапию CVR.

Результаты эффективности лечения для пациентов с ранее нелеченой фолликулярной лимфомой приведены в Таблице 10. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) показаны на Рисунке 5.

Таблица 10. Краткие результаты эффективности у пациентов с ранее нелеченой фолликулярной лимфомой в исследовании BO21223/ GALLIUM

	Ритуксимаб + Химиотерапия с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом N = 601	Лекарственный препарат Газива + химиотерапия с последующей поддерживающей терапией лекарственным препаратом Газива N = 601
<i>Первичная конечная точка</i>		
Первичный анализ ВБП [§] по оценке исследователя (ВБП-ИСС) Число (%) пациентов с событием ОР [95%-ый ДИ] p-значение (логарифмический ранговый критерий, стратифицированный*) Расчетная 3-годичная ВБП [%] [95%-ый ДИ]	144 (24,0%) 73,3 [68,8; 77,2]	101 (16,8%) 0,66 [0,51; 0,85] 0,0012 80,0 [75,9; 83,6]
Итоговый анализ ВБП-ИСС ^{§§} Число (%) пациентов с событием ОР [95%-ый ДИ] p-значение (логарифмический ранговый критерий, стратифицированный*) Расчетная 3-годичная ВБП [%] [95%-ый ДИ] Расчетная 7-летняя ВБП [%] [95%-ый ДИ]	244 (40,6%) 75,5 [71,8; 78,9] 55,7 [51,3; 59,9]	206 (34,3%) 0,77 [0,64; 0,93] 0,0055 82,4 [79,0; 85,3] 63,4 [59,0; 67,4]
<i>Ключевые конечные точки</i>		
Первичный анализ ВБП по оценке независимого наблюдательного комитета (ВБП-ННК) Число (%) пациентов с событием ОР [95%-ый ДИ] p-значение (логарифмический ранговый критерий, стратифицированный*)	125 (20,8%) 0,71 [0,54; 0,93] 0,0138	93 (15,5%) 0,68 [0,51; 0,91] 0,0094
Первичный анализ времени до следующего периода противолимфомной терапии [#] Число (%) пациентов с событием ОР [95%-ый ДИ] p-значение (логарифмический ранговый	111 (18,5%) 0,68 [0,51; 0,91] 0,0094	80 (13,3%) 0,68 [0,51; 0,91] 0,0094

8976 - 2020

критерий, стратифицированный*)		
Первичный анализ общей выживаемости [#]		
Число (%) пациентов с событием	46 (7,7%)	35 (5,8%)
ОР [95%-ый ДИ]	0,75 [0,49; 1,17] [†]	0,21 [†]
p-значение (логарифмический ранговый критерий, стратифицированный*)		
Итоговый анализ общей выживаемости ^{§§}		
Число (%) пациентов с событием	86 (14,3%)	76 (12,6%)
ОР [95%-ый ДИ]	10,86 [0,63; 1,18]	0,36
p-значение (логарифмический ранговый критерий, стратифицированный*)		
Первичный анализ общей частоты ответа** на момент завершения индукционной терапии [‡] (по оценке исследователя, КТ) [#]		
Пациенты с ответом на терапию (%) (ПО, ЧО)	522 (86,9%)	532 (88,5%)
Различие в частоте ответа (%) [95%-ый ДИ]		1,7% [-2,1%; 5,5%]
p-значение (критерий Кохрана-Мантеля-Хенселя)		0,33
Полный ответ (ПО)	143 (23,8%)	117 (19,5%)
Частичный ответ (ЧО)	379 (63,1%)	415 (69,1%)

ННК: независимый наблюдательный комитет; ВВП: выживаемость без прогрессирования; ОР: отношение рисков; ДИ: доверительный интервал

* Факторами стратификации являлись химиотерапия и группа риска по классификации FLIPI/IPI для фолликулярной лимфомы, географический регион

§ Уровень значимости при промежуточном анализе эффективности: 0.012, дата окончания сбора данных: 31 января 2016 года, медианное время наблюдения: 34/35 месяцев.

§§ Итоговый анализ, дата окончания сбора данных: 30 июля 2021 года, медианное время наблюдения: 94 месяца

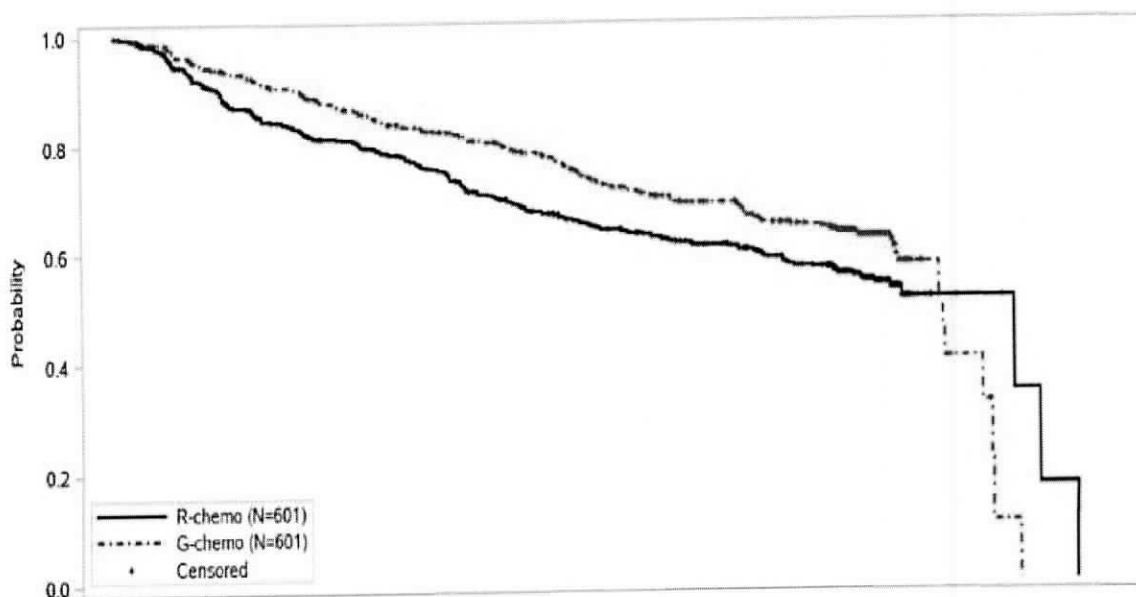
¶ Данные не готовы. Медиана не была достигнута во время анализа

без поправок на множественность

** Оценено в соответствии с модифицированными критериями Cheson 2007

‡ Окончание периода индукционной терапии = завершение индукционной терапии, не включает поддерживающую монотерапию

Рисунок 55 Кривая Каплан-Мейера выживаемости без прогрессирования заболевания по оценке исследователей у пациентов с ранее нелеченой ФЛ (исследование BO21223/GALLIUM), итоговый анализ*



8976 - 2020

Количество пациентов, подвергающихся риску																				
Химиотерапия R	601	563	512	471	447	430	405	375	351	333	314	290	266	239	157	28	5	3	1	
Химиотерапия G	601	574	541	514	493	469	449	433	409	375	349	322	297	264	167	27	5	1		
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114
	Время (месяцы)																			

Химиотерапия R: ритуксимаб в сочетании с химиотерапией; химиотерапия G: лекарственный препарат Газива® в сочетании с химиотерапией; HR: отношение рисков, ДИ: доверительный интервал

*Итоговый анализ, дата окончания сбора данных: 30 июля 2021 года, медианное время наблюдения: 94 месяца.

Результаты анализа подгрупп

Результаты анализа подгрупп (не скорректированные на множественность) в целом соответствовали результатам, наблюдаемым в популяции FL, обеспечивая надежность общего результата (первичный анализ, дата окончания сбора данных: 31 января 2016 года). Оцениваемые подгруппы включали IPI (Международный прогностический индекс), FLIPI, Bulky Disease (массивное поражение), В Симптомы на исходном уровне, стадирование по Анн Арбор (Ann Arbor Stage) и ECOG на исходном уровне. У пациентов с показателем FLIPI 0-1 (низкий риск) не наблюдалось никакой разницы между препаратом Газива® плюс химиотерапия и Ритуксимабом плюс химиотерапия (INV-оценка ВБП HR 1.17 (95% ДИ 0.63; 2.19, 40 событий ВБП). Эта подгруппа составляла 21% (253/1202) популяции FL ИТТ, в ней наблюдалось 16.3% (40/245) ВБП событий. Кроме того, исследования ВБП диагностической подгруппы по курсам химиотерапии (бендамустин, СНОР и CVP) соответствовали результатам в популяции препарата Газива® плюс химиотерапия. Наблюдаемые отношения рисков (HR) по подгруппе химиотерапии были следующими: СНОР (n = 398): HR 0.77 (95% ДИ: 0.50, 1.20), CVP (n = 118): HR 0.63 (95% ДИ: 0.32, 1.21), и бендамустин (n = 686): HR 0.61 (95% ДИ: 0.43, 0.86).

Итоговые отчеты о пациентах

На базеопросника FACT-Lym (Функциональная оценка терапии рака-лимфома), проведенного в период лечения и последующих этапов, у пациентов обеих групп лечения наблюдались клинически значимые улучшения в отношении симптомов, связанных с лимфомой, с учетом увеличения показателя на ≥ 3 по сравнению с исходным уровнем в подшкале лимфомы, увеличения показателя ≥ 6 по сравнению с исходным уровнем в FACT Lym TOI (показатель результата исследования) и увеличения показателя ≥ 7 по сравнению с исходным уровнем в FACT Lym Total score (общий показатель). Показатели общего состояния здоровья Европейского опросника качества жизни EQ-5D были схожими на исходном уровне, во время лечения и наблюдения. Никаких значимых различий между группами HRQOL (Связанное с состоянием здоровья качество жизни) или мерами по улучшению состояния здоровья не наблюдалось.

В связи с открытым характером исследования, итоговые отчеты о пациентах необходимо толковать с осторожностью.

Пациенты с фолликулярной лимфомой, которые не ответили на лечение или у которых развилось прогрессирование заболевания во время лечения или в течение 6 месяцев после завершения лечения ритуксимабом или по схеме, включающей ритуксимаб (исследование GAO4753g/GADOLIN).

Были оценены результаты открытого, многоцентрового, рандомизированного, клинического исследования фазы III, (GAO4753g (GADOLIN)) с участием 396 пациентов с

8976 - 2020

СОГЛАСОВАНО

иНХЛ, которые не ответили на лечение либо у которых наблюдалось прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев после последней дозы ритуксимаба, либо схемы лечения, содержащей ритуксимаб (включая монотерапию ритуксимабом как часть индукционной терапии и поддерживающего лечения). Пациенты были рандомизированы 1:1 для получения бендамустина (В) (число пациентов = 202) либо препарат Газива® в комбинации с бендамустином (G+B) (число пациентов = 194) в течение 6 циклов длительностью 28 дней каждый. Пациенты в группе G+B, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания (т.е. пациенты с полным ответом (ПО), частичным ответом (ЧО) либо стабильно протекающим заболеванием (СПЗ)) в конце индукционной терапии продолжали получать поддерживающую терапию препаратом Газива® один раз в два месяца в течение двух лет, либо до момента начала прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше). Пациентов стратифицировали по области поражения, подтипу иНХЛ (фолликулярная против нефолликулярной), ритуксимаб-рефрактерному типу (рефрактерный к монотерапии ритуксимабом либо терапии ритуксимабом в комбинации с химиотерапией) и по количеству предшествующих терапий (≤ 2 против >2).

Демографические данные и характеристики исходного уровня были сбалансированы между группами лечения (средний возраст 63 года, большинство пациентов составляли европеоиды [88%] мужского пола [58%]). Большинство пациентов имели фолликулярную лимфому (81%). Средняя продолжительность периода от постановки первичного диагноза составила 3 года, и среднее количество предыдущих терапий составило 2 (диапазон от 1 до 10); 44% пациентов прошли 1 курс лечения и 34% пациентов – 2 курса терапии.

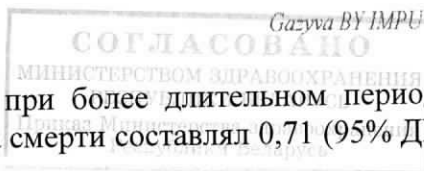
Препарат Газива® вводили посредством внутривенной инфузии в дозе 1000 мг в Дни 1, 8 и 15 Цикла 1, в День 1 Цикла 2-6, и пациентам, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания, один раз в два месяца в течение двух лет либо до начала прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше). Бендамустин вводили внутривенно в Дни 1 и 2 в течение всех циклов лечения (Циклы 1-6) с дозировкой 90 мг/м²/день в комбинации с препаратом Газива® либо 120 мг/м²/день при монотерапии. 79.4% пациентов, получавших G+B, прошли все шесть циклов лечения по сравнению с 66.7% пациентов группы В.

Первичный анализ основывался на оценке независимого наблюдательного комитета (ННК), которая продемонстрировала статистически значимое (-45%) снижение риска прогрессирования заболевания либо летального исхода у пациентов с иНХЛ, получавших G+B с последующей поддерживающей терапией препаратом Газива®, по сравнению с пациентами, получавшими только бендамустин. Снижение риска прогрессирования заболевания либо летального исхода, наблюдавшееся в популяции иНХЛ, отмечалось в основном за счет пациентов с ФЛ.

Большинство пациентов в исследовании GAO4753g страдали фолликулярной лимфомой (ФЛ) (81,1%). Результаты по эффективности из первичного анализа в популяции с ФЛ показаны в Таблице 11 и на Рисунках 6 и 8. 11,6% пациентов страдали лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ), и 7,1% – мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой (ММЛ). В популяции без ФЛ отношение рисков для выживаемости без прогрессирования по оценке ННК составляло 0,94 [95% ДИ: 0,49, 1,90]. Сделать окончательные выводы в отношении эффективности у субпопуляций с ЛМЗ и ММЛ не представляется возможным.

В рамках финального анализа медиана периода наблюдения составляла 45,9 месяцев (диапазон: 0-100,9 месяцев) для пациентов с ФЛ из группы В и 57,3 месяцев (диапазон: 0,4-97,6 месяцев) для пациентов из группы G+B, представляя дополнительно 25,6 месяцев и 35,2 месяца медианы последующего наблюдения в группах В и G+B соответственно с момента проведения первичного анализа. На момент финального анализа описывались только конечные точки, прошедшие оценку исследователя (ИСС), так как оценки со стороны ННК не продолжались. В целом, результаты по эффективности согласно оценке исследователя согласовывались с наблюдавшимися в первичном анализе. Общая

8976 - 2020



выживаемость среди пациентов с ФЛ была стабильна при более длительном периоде последующего наблюдения (см. Рисунок 7); ОР для риска смерти составлял 0,71 (95% ДИ: 0,51, 0,98).

Таблица 11. Обзор эффективности у пациентов с ФЛ[#] в исследовании GAO4753g/GADOLIN

	Бендамустин Число пациентов = 166	Газива® + Бендамустин с поддерживающей терапией препаратом Газива® Число пациентов = 155
	Среднее время наблюдения: 20 месяцев	Среднее время наблюдения: 22 месяца
Первичная конечная точка в популяции ФЛ Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке ННК Количество (%) пациентов с событием Средняя продолжительность до события ВБП (месяцев, 95% ДИ) СО (95% ДИ) Значение р (логранговый критерий, стратифицированный*)	90 (54.2%) 13.8 (11.4-16.2)	54 (34.8%) НД (22.5 -) 0.48 (0.34-0.68) <0.0001
Вторичные конечные точки Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке исследователя (ИСС) Количество (%) пациентов с событием Средняя продолжительность до события ВБП (месяцев, 95% ДИ) СО (95% ДИ) Значение р (логранговый критерий, стратифицированный*)	102 (61.4%) 13.7 (11.0-15.5)	62 (40.0%) 29.2 (17.5 -) 0.48 (0.35-0.67) <0.0001
Наилучший общий ответ (НОО) (оценка ННК)[§] Количество пациентов, включенных в анализ Пациентов, ответивших на лечение (%) (ПО/ЧО) Разница по количеству ответов (95% ДИ) Значение р (критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля) Полный ответ (%) Частичный ответ (%) Стабильное течение заболевания (%)	161 124 (77.0%) 31 (19.3%) 93 (57.8%) 18 (11.2%)	153 122 (79.7%) 24 (15.7%) 98 (64.1%) 13 (8.5%) 2.72 (-6.74-12.18) 0.6142
Длительность ответа (ДО) (оценка ННК) Количество пациентов, включенных в анализ Количество (%) пациентов с событием Средняя продолжительность (месяцев) ДО (95% ДИ) СО (95% ДИ)	127 74 (58.3%) 11.9 (8.8-13.6)	122 36 (29.5%) НД (25.4 -) 0.36 (0.24-0.54)
Общая выживаемость (Данные не окончательные) Количество (%) пациентов с событием Средний период до наступления события (месяцев) Отношение рисков ОР(95% ДИ) Значение р (логранговый критерий, стратифицированный *)	36 (21.7%) НД	25 (16.1%) НД 0.71 (0.43-1.19) 0.1976

ННК - независимый наблюдательный комитет; ВБП - выживаемость без прогрессирования; СО - соотношение рисков; ДИ - доверительные интервалы.

НД = не достигнуто

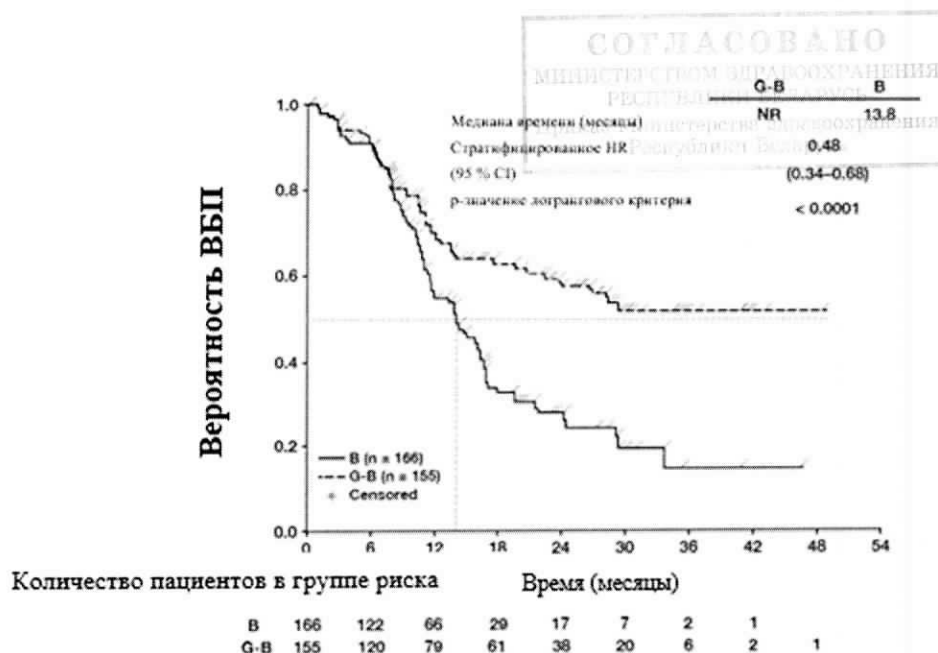
[#] Пациенты с ФЛ, которые не ответили на лечение или у которых развилось прогрессирование заболевания во время лечения или в течение 6 месяцев после завершения лечения ритуксимабом или по схеме, включающей ритуксимаб

*Факторами стратификации для анализа были рефрактерный тип (монотерапия ритуксимабом против ритуксимаб + химиотерапия) и предыдущие терапии (≤ 2 против ≥ 2). Фолликулярная против нефолликулярной также являлась фактором стратификации для исследования, однако не применим в анализе подгрупп пациентов с ФЛ.

[§] Наилучший ответ в течение 12 месяцев после начала лечения.

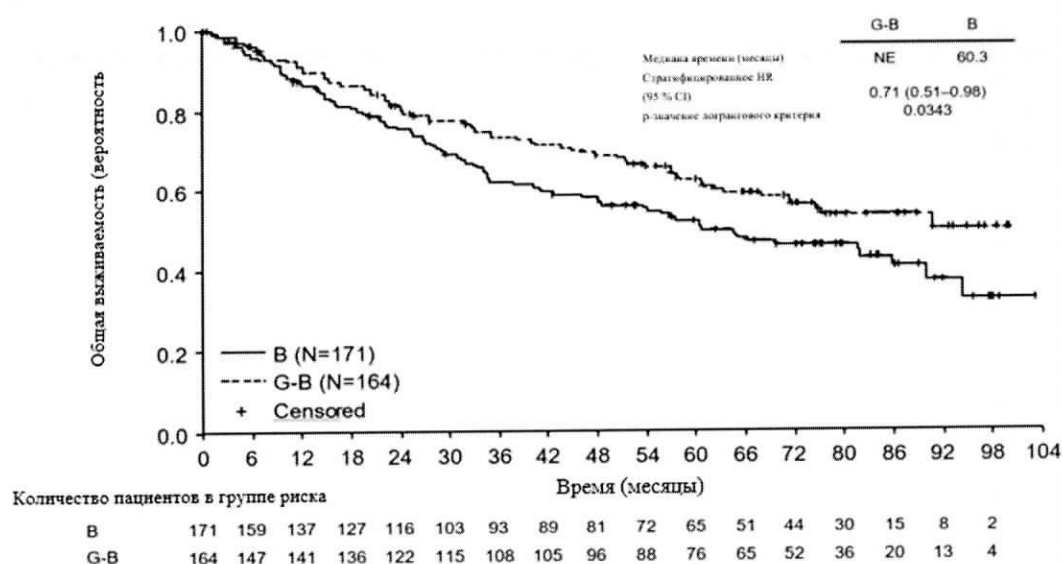
8976 - 2020

Рисунок 66 Кривая Каплана-Мейера ВБП по оценке НКК у пациентов с ФЛ# (исследование GAO4753g/GADOLIN)



* Пациенты с ФЛ, не отвечающие на лечение, или с прогрессированием в ходе лечения или в течение периода до 6 месяцев после лечения ритуксимабом или схемой, включающей ритуксимаб

Рисунок 77 Кривая Каплана-Мейера общей выживаемости среди пациентов с ФЛ при финальном анализе (исследование GAO4753g/GADOLIN)



НД - не достигнуто; СО - соотношение рисков; ДИ - доверительный интервал; ВБП - выживаемость без прогрессирования; В - бендамустин; G-B - обинутузумаб плюс бендамустин.

Результаты анализов по подгруппам

Результаты анализов по подгруппам были в целом сопоставимы с результатами, наблюдаемыми для популяции с ФЛ, подтверждая стабильность общих результатов.

8976 - 2020

Рисунок 88 ВБП по оценке ННК по подгруппам пациентов с ФЛ*#
(исследование GAO4753g/GADOLIN)

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ОДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

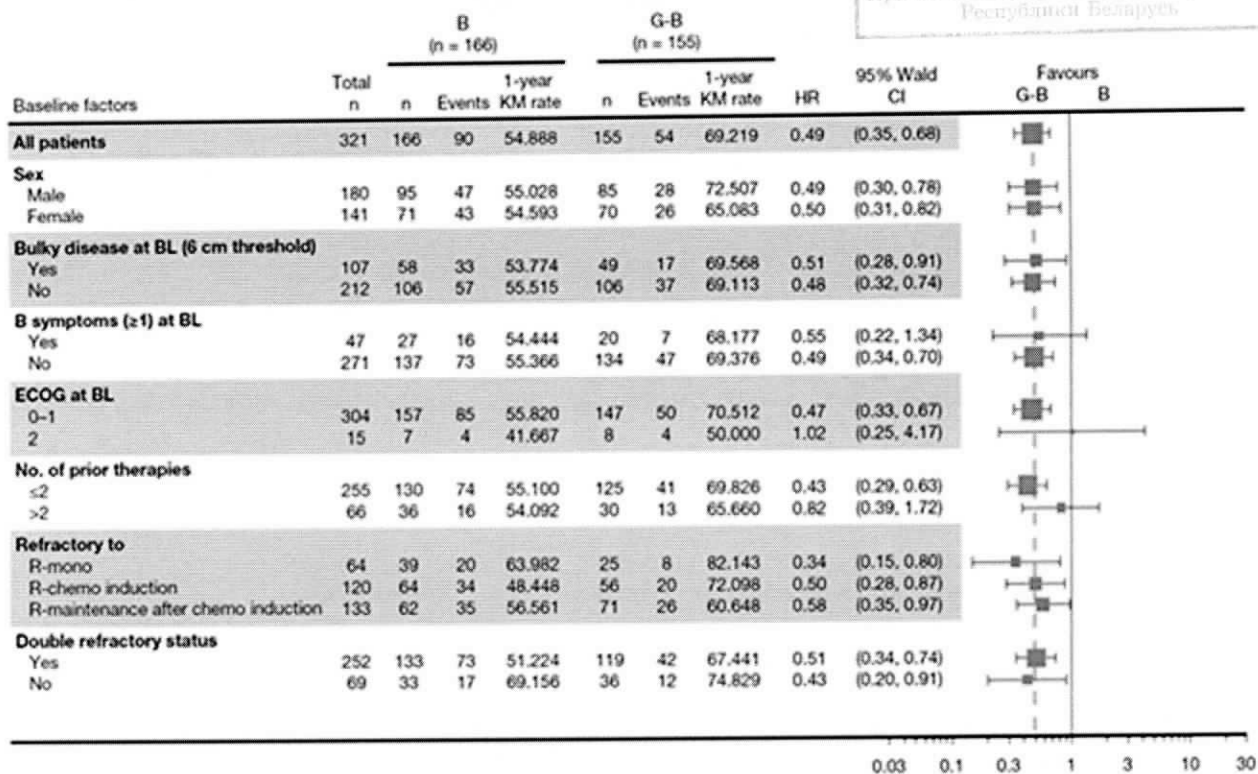


Таблица соответствий:

N	Количество
Baseline Factors	Исходные факторы
Total	Всего
Events	События
1 year	1 год
KM rate	Значение КМ
HR	ОР
95% Wald CI	95% Вальд ДИ
Favours	Положительное влияние
All patients	Все пациенты
Sex	Пол
Male	Мужчины
Female	Женщины
Bulky disease at BL (6 cm threshold)	Массивное поражение на Исходном Уровне (порог 6 см)
Yes	Да
No	Нет
B symptoms at BL	Симптомы на ИУ
ECOG at BL	ECOG статус на ИУ
No. of prior therapies	Количество предыдущих терапий
Refractory to	Рефракторный к
R-mono	R-моно
R-chemo induction	R- химио индукционная терапия
R-maintenance after chemo induction	R-поддерживающая терапия после химио-индукционной терапии
Double refractory status	Двойной рефрактерный статус

Unstratified HR is displayed. X-axis with logarithmic scale. B, Bendamustine: BL, baseline, chemo, chemotherapy, CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; G+B, obinutuzumab+btndamustine; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier; R-chemo, rituximab+chemotherapy; R-maintenance, rituximab maintenance; R-mono, rituximab - monotherapy	Отражено нестратифицированное ОР. Ось X с логарифмической шкалой. В - бендамустин; ИУ - исходный уровень, химиотерапия, ДИ - доверительный интервал; ECOG - Восточная объединенная группа онкологов; G+B - обинутузамаб плюс бендамустин; ОР - отношение рисков, КМ - Каплан-Мейер, R - химиотерапия; Ритуксимаб+химиотерапия; R-поддерживающая терапия, Ритуксимаб-поддерживающая терапия, R-моно, монотерапия ритуксимабом.
---	--

*Анализы по заранее предусмотренным переменным, выполнявшиеся для популяции назначенного лечения (ITT), повторяли для популяции с ФЛ; анализ двойного рефрактерного статуса (т.е. пациенты, не ответившие на схему лечения с алкилирующим средством либо с прогрессированием заболевания во время лечения или пределах шести месяцев после последней дозы) носил исследовательский характер.

Пациенты с ФЛ, которые не ответили на лечение или у которых развилось прогрессирование заболевания во время лечения или в течение 6 месяцев после завершения лечения ритуксимабом или по схеме, включающей ритуксимаб.

Исследование кратковременной инфузии MO40597 (GAZELLE)

В рамках открытого многоцентрового исследования в одной группе с участием 113 пациентов с ранее не леченной распространенной фолликулярной лимфомой (исследование MO40597/GAZELLE) оценивали безопасность кратковременной (приблизительно 90 минут) инфузии (SDI) обинутузамаба, вводимого в сочетании с химиотерапией по режиму CHOP, CVP или бендамустином.

Пациенты получали первый цикл обинутузамаба в дни 1, 8 и 15 цикла 1 со стандартной скоростью инфузии. Пациенты, у которых не было зарегистрировано развития инфузионных реакций (IRR) ≥ 3 -й степени во время первого цикла лечения, получали препарат путем коротковременных инфузий, начиная с цикла 2.

Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов, у которых возникали IRR ≥ 3 -й степени, связанных с SDI, в цикле 2, среди тех, кто ранее получил три инфузии обинутузамаба при стандартной скорости введения во время цикла 1 без развития IRR ≥ 3 -й степени тяжести.

Ни одного случая IRR ≥ 3 -й степени среди пациентов, получавших SDI в цикле 2, зарегистрировано не было. После завершения цикла 2 только у одного пациента возникла IRR 3-й степени (артериальная гипертензия во время цикла 5). См. раздел 4.8 «Нежелательные эффекты».

Результаты, предоставленные пациентами

На основании анкеты функциональной оценки терапии рака-лимфомы (FACT-Lym) и значений шкалы EQ-5D, собранных во время лечения и в течение периодов наблюдения, качество жизни в отношении здоровья в целом поддерживалось в рамках регистрационного исследования и не имело значимых отличий между группами. Однако у пациентов с ФЛ добавление препарата Газива® к бендамустину отсрочило период наступления ухудшения качества жизни в отношении здоровья согласно результатам FACT-Lym на 2.2 месяца (среднее значение 5.6 против 7.8 месяца для В и G+B, соответственно CO = 0.83; 95% ДИ 0.60-1.13).

Иммуногенность

Оценка иммуногенности в большой степени зависит от нескольких факторов, включая чувствительность и специфичность анализа, методологию, уровень резистентности к препарату Газива®, обработку образцов, время забора образцов,

сопутствующие препараты и сопутствующее заболевание. Исходя из этого, сравнение частот образования антител к данному и к другим препаратам может быть неверным.

Пациенты с ХЛЛ в ключевом исследовании BO21004/CLL11 были многократно протестированы в различных временных точках на предмет обнаружения анти-терапевтических антител (АТА) к препарату Газива®. Из пациентов, получавших лечение препаратом Газива®, у 8 из 140 пациентов в фазе рандомизации и у 2 из 6 в активной фазе были позитивными в отношении АТА на момент 12 месяцев периода последующего наблюдения. Ни у одного из этих пациентов не развились анафилактические реакции или реакции гиперчувствительности, которые бы могли рассматриваться как связанные с АТА, а также не было отрицательного влияния на клинический ответ на лечение.

У пациентов с иНХЛ, получавших лечение в исследовании GAO4753g/GADOLIN, НАНА (Антитела человека к антителам человека) после исходного уровня не наблюдалось. В исследовании BO21223/GALLIUM у пациента 1/565 (0.2% пациентов с оценкой после исходного уровня) был обнаружен НАНА при завершении индукции. Несмотря на то, что клиническая значимость НАНА неизвестна, нельзя исключить потенциальную корреляцию между НАНА и клиническим течением.

Дети и подростки

Европейское агентство по лекарственным средствам отозвало обязательство предоставлять результаты исследований лекарственного средства Газива® у всех групп детей с ХЛЛ и ФЛ (см. раздел 4.2 для информации об использовании препарата у детей).

5.2. Фармакокинетика

Популяционная фармакокинетическая (ФК) модель была разработана на основании анализа ФК данных 469 пациентов с иНХЛ, 342 пациентов с ХЛЛ и 130 пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), которые получали обинутузумаб в монотерапии или в комбинации с химиотерапией в исследованиях фазы I, фазы II и фазы III.

Всасывание

Обинутузумаб вводится внутривенно, поэтому термин абсорбция в данном случае не применим. Исследований по другим способам введения не проводилось. Основываясь на данных популяционной ФК модели, после инфузии в День 1 Цикла 6 у пациентов с ХЛЛ медиана $C_{\max}$ составила 465.7 мкг/мл и значение $AUC(\tau)$ составило 8961 мкг•день/мл и у пациентов с иНХЛ расчетное значение медианы $C_{\max}$ было 539.3 мкг/мл и значение $AUC(\tau)$ было 10956 мкг•день/мл.

Распределение

После внутривенного введения препарата центральный объем распределения (2.98 л у пациентов с ХЛЛ и 2.97 у пациентов с иНХЛ), приблизительно равен объему сыворотки крови, что указывает на значительное его ограничение объемами плазмы и интерстициальной жидкости.

Биотрансформация

Метаболизм обинутузумаба не изучался. Антитела в основном выводятся путем катаболизма.

Выведение

8976 - 2020

СОГЛАСОВАНО

Клиренс обинутумаба у пациентов с ХЛЛ составлял примерно 0.11 л/день и у пациентов с иНХЛ примерно 0.08 л/день с медианой периода полувыведения $T_{1/2}$ 26.4 дня при ХЛЛ и 36.8 дня для иНХЛ.

Выведение обинутумаба включает в себя два параллельных пути, которые описывают клиренс: путь линейного клиренса и путь нелинейного клиренса, который изменяется в зависимости от периода. Во время начального лечения, нелинейный путь клиренса с вариацией по времени является доминирующим и, следовательно, главным путем клиренса. По мере продолжения лечения влияние данного пути ослабевает и доминирующим становится линейный путь клиренса. Это указывает на мишень-опосредованное распределение препарата (МОРП), при котором первичное обилие CD20 клеток приводит к удалению обинутумаба из кровотока. Однако большинство CD20 клеток связываются с обинутумабом, и влияние МОРП на ФК минимизируется.

Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики

В популяционном ФК анализе было показано, что пол является ковариантной, что объясняет вариабельность у некоторых пациентов и увеличение клиренса в стационарном состоянии (CLss) и объема распределения у мужчин на 22% и 19%, соответственно. Однако, результаты популяционного анализа выявили, что разница в концентрации незначительна (с расчетной средней AUC и C_{max} у пациентов с ХЛЛ в 11282 мкг•день/мл и 578.9 мкг/мл у женщин и 8451 мкг•день/мл и 432.5 мкг/мл у мужчин, соответственно, на цикле 6), и AUC и C_{max} у пациентов с иНХЛ в 13172 мкг•день/мл и 635.7 мкг/мл у женщин и 9769 мкг•день/мл и 481.3 мкг/мл у мужчин, соответственно), что указывает на отсутствие необходимости в коррекции дозы по гендерным соображениям.

Пациенты пожилого возраста

Популяционный ФК анализ обинутумаба продемонстрировал, что возраст не влияет на ФК свойства обинутумаба. Не было обнаружено значительной разницы в ФК обинутумаба у пациентов моложе 65 лет ($n=375$), пациентов 65-75 лет ($n=265$) и пациентов старше 75 лет ($n=171$).

Дети и подростки

Исследований у детей по изучению ФК обинутумаба не проводилось.

Пациенты с нарушением функции почек

Популяционный ФК анализ обинутумаба продемонстрировал, что клиренс креатинина не влияет на ФК обинутумаба. ФК обинутумаба у пациентов с легкой (КК 50-89 мл/мин, $n=464$) или умеренной почечной недостаточностью (КК 30-49 мл/мин, $n=106$) была сходной с показателями у пациентов с нормальной функцией почек (КК 90 мл/мин и выше, $n=383$). Данные по ФК у пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности (КК 15-29 мл/мин) ограничены ($n=8$), поэтому рекомендации по дозированию даны быть не могут.

Пациенты с нарушением функции печени

ФК исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

5.3. Доклинические данные

Исследований по установлению канцерогенного потенциала обинутумаба не проводилось.

Целевых исследований на животных по оценке влияния обинутузумаба на фертильность не проводилось. В исследованиях токсичности многократных доз на яванских макаках обинутузумаб не вызывал нежелательных явлений со стороны репродуктивных органов самок и самцов.

Углубленное изучение токсичности препарата в пре- и постнатальном периоде развития на беременных яванских макаках не выявило тератогенных эффектов. Тем не менее, еженедельное применение обинутузумаба с 20 дня после оплодотворения до родов обусловило полное истощение В-клеток у младенцев обезьян при внутривенном введении обинутузумаба в дозах 25 и 50 мг/кг еженедельно (в 2-5 раз выше клинической концентрации, основанной на C_{max} и AUC). Уровень концентрации у потомства на 28 день после родов наводит на мысль о том, что обинутузумаб может пересекать гемато-плацентарный барьер. Уровень концентрации в сыворотке крови ребенка на 28 день после родов был в пределах концентрации в материнской сыворотке, в то время как концентрация в молоке в этот же день была очень низкой (менее 0.5% от соответствующего уровня в материнской сыворотке), наводя таким образом на мысль, что воздействие на детей, должно быть, произошло в утробе. Количество В-клеток вернулось к нормальному уровню, а иммунологическая функция была восстановлена в течение 6 месяцев после родов.

При 26-недельном исследовании на яванских макаках были отмечены реакции гиперчувствительности, что было обусловлено распознаванием у яванских макак гуманизированного антитела как чужеродного (в 0.7-6 раз больше клинической концентрации, основанной на C_{max} и AUC в равновесном состоянии после введения 5, 25 и 50 мг/кг еженедельно). Полученные данные включали острые анафилактические и анафилактоидные реакции и повышенную распространенность системного воспаления и инфильтрации, указывающих на реакции гиперчувствительности, опосредованные иммунным комплексом, такие как артериит, периартериит, гломерулонефрит, серозное/интерстициальное воспаление. Эти реакции привели к преждевременному прекращению введения обинутузумаба во время лечения и на стадии выздоровления у 6 из 36 животных; эти изменения были частично обратимы. Причинно-следственной связи между нефротоксичностью и приемом обинутузумаба у людей выявлено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин
L-гистидина гидрохлорида моногидрат
Трегалозы дигидрат
Полоксамер 188
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не должен смешиваться с другими препаратами, кроме упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

8976 - 2020

Срок хранения разведенного раствора для инфузий препарата Газива®

После разведения химическая и физическая стабильность была продемонстрирована в растворе хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%) для инъекций с концентрацией от 0.4 мг/мл до 20 мг/мл на протяжении 24 часов при температуре 2-8°C с последующей температурой ≤30°C на протяжении 48 часов (включая время инфузии).

С микробиологической точки зрения, разведенный раствор для инфузий подлежит немедленному введению. Если препарат не введен немедленно, хранение разведенного раствора препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2-8 °C, если разведение не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света месте. Не замораживать.

Флакон хранить в картонной пачке для защиты от света.

Для информации об условиях хранения после разведения лекарственного средства см. раздел 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 40 мл (1000 мг/40 мл) препарата во флаконы, изготовленные из бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренные крышкой из бутилкаучука.

Один флакон вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с нимИнструкции по разведению

Препарат Газива® должен быть подготовлен к введению работником здравоохранения с использованием асептической техники.

Не встряхивайте флакон. Используйте стерильные иглу и шприц при подготовке препарата Газива®.

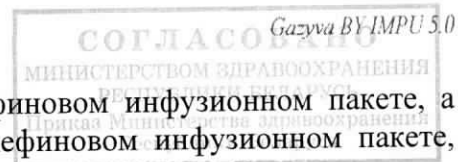
Для ХЛЛ в Циклах 2-6 и для всех циклов ФЛ

Извлечь 40 мл концентрата из флакона и развести в поливинилхлоридном (ПВХ) или не-ПВХ полиолефиновом инфузионном пакете, содержащем раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%) для инъекций.

Только для ХЛЛ – Цикл 1

Чтобы обозначить разницу между двумя инфузионными пакетами для начальной дозы 1000 мг, рекомендуется использовать пакеты разных размеров, чтобы различать дозу 100 мг для Дня 1 Цикла 1 и дозу 900 мг для Дня 1 Цикла 1 (продолжающегося) или Дня 2. Чтобы приготовить 2 инфузионных пакета, следует извлечь 40 мл концентрата из флакона

8976 - 2020



и развести 4 мл в 100 мл ПВХ или не-ПВХ полиолефиновом инфузионном пакете, а оставшиеся 36 мл в 250 мл ПВХ или не-ПВХ полиолефиновом инфузионном пакете, содержащем раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%) для инъекций. Целесообразно пометить каждый инфузионный пакет. Условия хранения инфузионных пакетов см. в разделе 6.3.

Вводимая доза препарата Газива®	Требуемое количество концентрата Газива®	Размер ПВХ и не-ПВХ полиолефинового инфузионного пакета
100 мг	4 мл	100 мл
900 мг	36 мл	250 мл
1000 мг	40 мл	250 мл

Не используйте другие средства для разведения, такие как раствор глюкозы (5%) (см. раздел 6.2).

Для смешивания раствора пакет необходимо аккуратно перевернуть, избегая чрезмерного количества пены. Разведенный раствор нельзя трясти или замораживать.

До введения парентеральные медицинские препараты должны быть осмотрены на наличие твердых частиц или обесцвечивание.

Не наблюдалось несовместимости между препаратом Газива® в концентрациях от 0.4 мг/мл до 20 мг/мл после его разведения раствором хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%) для инъекций, и:

- ПВХ, полиэтиленовым (ПЭ), полипропиленовым и полиолефиновым пакетом
- ПВХ, полиуретановыми (ПУР) или ПЭ инфузионными системами
- дополнительными встроенными фильтрами с поверхностью, контактирующей с продуктом из полиэфирсульфона (ПЭС), трехходовым краном для инфузионной системы из поликарбоната (ПК) и катетерами из полиэфируретана (ПЭУ).

Указания по утилизации

Любые остатки лекарственные препарата, не использованные на момент окончания лечения или окончания срока хранения, должны быть возвращены в оригинальной упаковке на место поставки (лечащему врачу или фармацевту) для надлежащей утилизации

6.7. Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

F. Hoffmann-La Roche Ltd., /Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд,
Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basel, Switzerland / Грензахерштрассе, 124, CH-4070
Базель, Швейцария

Производитель:

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Straße 116, 68305 Mannheim, Germany
Рош Диагностика ГмбХ, Зандхофер Штрассе 116, 68305 Манхайм, Германия

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять по адресу:

8976 - 2020

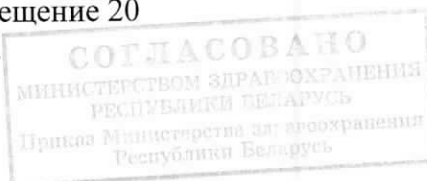
ИООО «Рош Продактс Лимитед»:

Республика Беларусь

220030, г. Минск, ул. Свердлова, 2, 1-й этаж, помещение 20

Тел. +375 740 740 9 741; факс +375 740 740 9 742.

Email: belarus.safety@roche.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

10362/15/17/20

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ):*Дата первичной регистрации:* 28.05.2015*Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):* 16.06.2020**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА:**

Общая характеристика лекарственного препарата Газива® доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – члена Евразийского Союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.rceth.by/>