

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва зареєстрованого лікарського засобу	Тепкінлі
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
2) проведені дослідження	так
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Оцінку первинної фармакодинаміки епкорітамабу провели в низці доклінічних досліджень <i>in vitro</i>, <i>ex vivo</i> та <i>in vivo</i>. Характеристики зв'язування з мішенню та здатність епкорітамабу стимулювати активацію Т-клітин і асоційовану цитотоксичність, опосередковану Т-клітинами, а також функціональні характеристики пригніченої Fc-області епкорітамабу досліджувалися <i>in vitro</i>. Здатність епкорітамабу стимулювати цитотоксичність у пухлинних клітинах пацієнтів із DLBCL (дифузною В-великоклітинною лімфомою), FL (фолікулярною лімфомою) і MCL (лімфомою із клітин мантиї) вивчалася <i>ex vivo</i>. Протипухлинну активність епкорітамабу досліджували <i>in vivo</i> на моделях ксенотрансплантату, отриманого з клітинної лінії В-клітинної лімфоми (CDX), і моделі отриманого в пацієнтів ксенотрансплантату DLBCL на імунодефіцитних мишах, яким вводили клітини РВМС людини, або мишах із людською імунною системою (HIS). Епкорітамаб продемонстрував націлене зв'язування з білком CD3, який експресується на поверхні CD20-негативних Т-клітин, щойно виділених у здорових донорів. Показник EC₅₀ (видима афінність), що визначався методом проточної цитометрії, склав 4,73 ± 2,47 нМ. Епкорітамаб також проявляв залежне від концентрації зв'язування з білком CD20, який експресується на поверхні клітин Daudi. Значення EC₅₀ для такої взаємодії дорівнювало 10,40 ± 12,67 нМ. Аналогічні значення EC₅₀ зафіксовано в CD20-трансфікованих, CD3-негативних клітинах НЕК-CD20. Епкорітамаб активував щойно виділені CD4⁺ та CD8⁺ Т-клітини людини в присутності всіх досліджуваних цільових типів клітин з експресією CD20. Значення EC₂₀ та EC₅₀ для</p>

	<p>активації Т-клітин унаслідок дії епкорітамабу перебували в діапазоні від субнизьких до низьких показників у пікомолях (EC_{20} $0,033 \pm 0,033$ пМ, EC_{50} $0,167 \pm 0,133$ пМ для підвищення експресії CD69 у первинних CD8+ Т-клітинах в присутності клітин Daudi; EC_{20} $0,200 \pm 0,160$ пМ, EC_{50} $0,973 \pm 1,073$ пМ у присутності ендогенних В-клітин у популяції клітин РВМС). Аналізи цитотоксичності на лініях первинних Т- та В-клітин свідчать, що епкорітамаб ініціює залежну від дози опосередковану Т-клітинами цитотоксичність у всіх досліджених клітинах-мішенях з експресією CD20. Значення EC_{20} та EC_{50} для опосередкованої Т-клітинами цитотоксичності, спричиненої епкорітамабом, перебували в субнизькому та низькому пікомолярному діапазоні (EC_{20} $0,033 \pm 0,027$ пМ, EC_{50} $0,260 \pm 0,147$ пМ для клітин Daudi; EC_{20} $0,567 \pm 0,993$ пМ, EC_{50} $3,160 \pm 5,073$ пМ для ендогенних В-клітин). Мутації L234F, L235E та D265A (FEA) ввели у Fc-область батьківських моноклональних антитіл для пригнічення Fc-області. Епкорітамаб стимулював опосередковану Т-клітинну цитотоксичність первинних пухлинних клітин у пацієнтів із DLBCL, FL і MCL <i>ex vivo</i>. Викликана епкорітамабом цитотоксичність <i>ex vivo</i> суттєво залежала від числа локальних Т-клітин у мікросередовищі пухлини. Епкорітамаб продемонстрував протипухлинну дію в усіх моделях CDX для доз від 0,005 мг/кг до 5 мг/кг. При внутрішньовенному введенні епкорітамаб ефективно знижував ріст введених підшкірно DLBCL PDX за найвищої дози (5 мг/кг). Після внутрішньовенного введення епкорітамаб результативно скорочував кількість людських В-клітин у периферичній системі та стимулював активацію людських Т-клітин у мишей із HIS (huNOG, Taconic). Результати доклінічних досліджень указують на високу дієвість епкорітамабу та його селективність щодо активації Т-клітин і опосередкованої Т-клітинної цитотоксичності проти CD20+ В-клітин злоякісного новоутворення.</p>
<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p>Передбачається, що епкорітамаб має низький ризик імуногенності. Дослідження імуногенності не проводилися для варіабельних доменів CD20-специфічної області, оскільки вона повністю належить людському організму. Під час комп'ютерного моделювання епкорітамабу та в експериментах <i>in vitro</i> із залученням варіабельних доменів CD3-специфічної області та Fc-області (за наявності інертності та мутацій DuoBody) продемонстрована низька імуногенність серед інших неімуногенних моноклональних антитіл. Мутації FEA у послідовності CH2 епкорітамабу</p>

	свідчать про низький загальний і специфічний імуногенний потенціал. Мутація F405L у послідовності СН3 3005a свідчить про низький загальний і специфічний імуногенний потенціал. Мутація в K409R в регіоні СН3 3001d націлена на Т-клітинну антигенну детермінанту, але оскільки це стандартна мутація, її вплив на імуногенність вважається незначним. Ці дані узгоджуються з клінічними даними, які демонструють низьку поширеність антитіл до лікарського засобу (ADA), що свідчить про низький ризик імуногенності.
3) фармакологія безпеки	Звіти відсутні. Згідно з положеннями ICH S7A та S6, для продуктів біотехнологій, які визначаються вузьким націлюванням на специфічний рецептор, достатньо оцінити кінцеві точки фармакологічних параметрів безпечності в рамках токсикологічних і/або фармакодинамічних досліджень, тому фармакологічні дослідження безпечності можна скоротити або скасувати для таких препаратів.
4) фармакодинамічні взаємодії	Звіти відсутні. Доклінічні фармакодинамічні дослідження взаємодії лікарських препаратів для епкорітамабу не проводилися. Оскільки продукти біотехнологій характеризуються вузьким націлюванням на специфічний рецептор, установлено, що ризик фармакодинамічної взаємодії низький, тому додаткові дослідження взаємодії лікарських препаратів не проводилися відповідно до положень CPMP/EWP/560/95/Rev.1.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Щоб виміряти концентрацію епкорітамабу в сироватці крові яванських макак під час різноманітних досліджень токсичності / доклінічних досліджень фармакокінетики, використовували три різних методи аналізу: електрохемілюмінесцентний імуноаналіз на типові ФК властивості антитіл IgG людини (ECLIA), метод Impregace [®] і метод вивчення одиничних молекул (SMC). Антитіла до лікарського засобу (ADA) епкорітамабу в зразках плазми у яванських макак визначали за імуноглобуліном G (IgG) та імуноглобуліном M (IgM) методом ECLIA або методом ECLIA з молекулою-перехідником.
2) всмоктування	Звіти відсутні. Фармакокінетичні параметри епкорітамабу визначали в рамках досліджень токсичності разових доз (див. 4.2.3.1)
3) розподіл	Звіти відсутні. Низькі об'єми розподілення, визначені в дослідженнях фармакокінетики, є репрезентативними для

	біологічного препарату. Спеціальні дослідження розподілення препарату (наприклад, зв'язування з білками, розподілення в тканинах) не проводилися.
4) метаболізм	Дослідження відсутні. Прогнозований результат метаболізму біологічних препаратів – це розпад на малі пептиди та амінокислоти. Оскільки шляхи метаболізму добре вивчені, такі дослідження метаболізму для епкорітамабу не проводилися [ICH S6 (R1)].
5) виведення	Дослідження відсутні. Прогнозований результат метаболізму біологічних препаратів – це розпад на малі пептиди та амінокислоти. Оскільки шляхи виведення добре вивчені, такі дослідження виведення для епкорітамабу не проводилися [ICH S6 (R1)].
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Дослідження відсутні. Прогнозований результат метаболізму біологічних препаратів – це розпад на малі пептиди та амінокислоти, що відповідає метаболічним процесам ендогенних білків. Оскільки ці процеси вирізняються високою ефективністю, то ймовірність впливу на них інших препаратів, які пацієнт приймає одночасно, у край низька. Окрім того, будь-який потенційний низькомолекулярний препарат, який вводиться одночасно із цим антитілом, навряд чи матиме аналогічні механізми виведення.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Додаткові фармакокінетичні дослідження епкорітамабу не проводили.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Після внутрішньовенного введення яванським макакам однієї дози епкорітамабу до 10 мг/кг спостерігалися клінічні ознаки (блювання при $\geq 0,1$ мг/кг; зниження активності в однієї тварини при 10 мг/кг), вивільнення цитокінів і зміни параметрів комплемента, аналізів крові та популяції Т-клітин і/або В-клітин у периферичній крові й лімфатичних вузлах. За результати мікроскопічного дослідження виявлено зниження насиченості клітинами зародкових центрів лімфатичних вузлів при дозах 1 мг/кг та 10 мг/кг епкорітамабу через 28 днів після введення. Ці зміни узгоджувалися з передбаченою фармакологічною дією епкорітамабу.

<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Початкові результати дослідження токсичності в яванських макак після повторних доз епкорітамабу включали дані про небажані клінічні прояви (явища блювання, зниження активності, згорбленість і смертність ≥ 1 мг/кг в/в)). Вважалося, що ці результати пов'язані з підвищеними рівнями цитокінів, які початково спостерігалися після першої дози. Підшкірне введення епкорітамабу яванським макакам було пов'язане з нижчими значеннями C_{max} і нижчими піковими рівнями цитокінів, але водночас збігалось з показниками зниження В-клітин, яке досягали за тієї самої в/в дози (мг/кг). Інші дані, пов'язані з епкорітамабом, включали зворотні зміни показників аналізу крові (зміни числа лейкоцитів і лімфоцитів), а також зворотній процес зниження кількості В-клітин у периферичній крові, що узгоджувалося зі зворотнім зменшенням насиченості клітинами тканин лімфатичних вузлів, як свідчать результати мікроскопічних досліджень.</p> <p>Під час дослідження токсичності епкорітамабу в яванських макак імовірність вироблення антитіл до вказаного препарату оцінювали за різних доз і способів застосування. Зазначено, що у яванських макак епкорітамаб показав високий потенціал імуногенності, що призводить до зниження його системного впливу. Варіант введення вищих доз епкорітамабу як спроба подолати реакції із боку ADA обмежений через проблеми переносимості, пов'язані з фармакологічним механізмом дії епкорітамабу. Тому підбір прийнятної дози під час дослідження токсичності на яванських макаках протягом 3 місяців, яка б гарантувала належну експозицію епкорітамабу без проблем зі переносимістю, не вважається здійсненим з практичної точки зору.</p>
<p>3) генотоксичність: in vitro</p>	<p>Звіти відсутні. Згідно з настановою ICH S6(R1), діапазон і тип досліджень генотоксичності, які зазвичай проводяться щодо фармацевтичних препаратів, не застосовуються до лікарських засобів на основі біотехнологій. Дослідження генотоксичності in vitro та in vivo для епкорітамабу не проводили, оскільки не очікується, що цей препарат буде напряму взаємодіяти з дезоксирибонуклеїною кислотою (ДНК) чи іншими хромосомами.</p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Звіти відсутні. Згідно з настановою ICH S6(R1), діапазон і тип досліджень генотоксичності, які зазвичай проводяться щодо фармацевтичних препаратів, не застосовуються до лікарських засобів на основі біотехнологій. Дослідження</p>

	генотоксичності in vitro та in vivo для епкорітамабу не проводили, оскільки не очікується, що цей препарат буде напряду взаємодіяти з дезоксирибонуклеїною кислотою (ДНК) чи іншими хромосомами.
4) канцерогенність:	Звіти відсутні. Згідно з настановами ICH (S1A, S6(R1), S9), дослідження карциногенності не проводили для епкорітамабу, оскільки загалом вони не є релевантними для біофармацевтичних препаратів, як-от моноклональні антитіла чи пов'язані сполуки, і не вимагаються для протипухлинних препаратів, призначених для лікування системних захворювань на пізній стадії.
довгострокові дослідження	Звіти відсутні. Згідно з настановами ICH (S1A, S6(R1), S9), дослідження карциногенності не проводили для епкорітамабу, оскільки загалом вони не є релевантними для біофармацевтичних препаратів, як-от моноклональні антитіла чи пов'язані сполуки, і не вимагаються для протипухлинних препаратів, призначених для лікування системних захворювань на пізній стадії.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Звіти відсутні. Згідно з настановами ICH (S1A, S6(R1), S9), дослідження карциногенності не проводили для епкорітамабу, оскільки загалом вони не є релевантними для біофармацевтичних препаратів, як-от моноклональні антитіла чи пов'язані сполуки, і не вимагаються для протипухлинних препаратів, призначених для лікування системних захворювань на пізній стадії.
додаткові дослідження	Звіти відсутні. Згідно з настановами ICH (S1A, S6(R1), S9), дослідження карциногенності не проводили для епкорітамабу, оскільки загалом вони не є релевантними для біофармацевтичних препаратів, як-от моноклональні антитіла чи пов'язані сполуки, і не вимагаються для протипухлинних препаратів, призначених для лікування системних захворювань на пізній стадії.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження відсутні. Дослідження впливу на репродуктивну функцію та ранній ембріональний розвиток не проводили для епкорітамабу відповідно до положень ICH S9, згідно з якими таке дослідження не вимагається з метою підтримки інших клінічних випробувань або отримання реєстраційного посвідчення для препаратів, призначених для лікування пацієнтів з онкологічним захворюванням на пізній стадії.

вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дослідження відсутні. Дослідження впливу на репродуктивну функцію та ранній ембріональний розвиток не проводили для епкорітамабу відповідно до положень ICH S9, згідно з якими таке дослідження не вимагається з метою підтримки інших клінічних випробувань або отримання реєстраційного посвідчення для препаратів, призначених для лікування пацієнтів з онкологічним захворюванням на пізній стадії.
ембріотоксичність	Дослідження відсутні. Дослідження впливу на розвиток ембріона та плода не проводили для епкорітамабу з огляду на високу імуногенність у яванських макак, що призводила до зниження системної експозиції епкорітамабу. Окрім того, не були визначені інші підходящі види тварин для оцінок токсичності епкорітамабу.
пренатальна і постнатальна токсичність	Дослідження відсутні. Дослідження впливу на розвиток у пре- та постнатальний періоди не проводили для епкорітамабу відповідно до положень ICH S9, згідно з якими таке дослідження не вимагається з метою підтримки інших клінічних випробувань або отримання реєстраційного посвідчення для препаратів, призначених для лікування пацієнтів з онкологічним захворюванням на пізній стадії.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження відсутні. Епкорітамаб має високий імуногенний потенціал у мавп, що призводить до зниження системної експозиції в дослідженні токсичності на основі належної лабораторної практики (GLP). Дослідження токсичності серед молодих особин з метою підтримки програми застосування епкорітамабу в педіатричній популяції не проводили, оскільки аналогічний рівень імуногенності, що впливає на експозицію, очікується в молодих особинах мавп.
б) місцева переносимість	Згідно з міжнародними правилами щодо біофармацевтичних препаратів (ICH S6(R1)), місцеву переносимість епкорітамабу оцінювали в рамках опорного дослідження токсичності на основі GLP у мавп. Окремі дослідження відсутні. За результатами огляду ділянок в/в інфузій і місць підшкірної ін'єкції не виявлено значущих і пов'язаних з епкорітамабом клінічних або мікроскопічних ознак місцевого подразнення. Результати огляду місць введення відповідали процедурі введення.
7) додаткові дослідження токсичності:	

антигенність (утворення антитіл)	Звіти відсутні. Антигенність оцінювали в рамках досліджень токсичності повторних доз на мавпах; у яванських макак спостерігався високий потенціал імуногенності, що призводило до зниження системного впливу епкорітамабу.
імунотоксичність	Звіти відсутні. Спеціальні дослідження імунотоксичності епкорітамабу не проводили, однак різні кінцеві точки імунотоксичності оцінювали в рамках дослідження токсичності повторних доз у мавп.
дослідження механізмів дії	Звіти відсутні. Дослідження механізму дії епкорітамабу не проводили, оскільки він добре вивчений.
лікарська залежність	Звіти відсутні. Окреме дослідження адиктивного потенціалу не проводили.
токсичність метаболітів	Звіти відсутні. Метаболізм біологічного препарату, як-от моноклональні антитіла, полягає в розпаді на малі пептиди й амінокислоти, який аналогічний метаболічним процесам ендогенних білків. Ці пептиди й амінокислоти не чинять жодної токсичної дії.
токсичність домішок	Звіти відсутні. Розроблені спеціальні процеси очищення від домішок і видалення забруднюючих речовин, тому потреба в доклінічній перевірці цього аспекту відсутня (ICH S6R1). Активна речовина / лікарський засіб, що використовується у завершальних фармакологічних і токсикологічних дослідженнях, такі самі, що й у клінічних дослідженнях.
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Програма токсикологічних досліджень епкорітамабу передбачає вивчення характеристик профілю токсичності епкорітамабу, підтримує програму клінічної розробки епкорітамабу та надає обов'язкові дані для процедури отримання цього реєстраційного посвідчення. У яванських макак виявлені токсичні ефекти, які спричиняють обмеження дози. Епкорітамабу притаманні загальні дозозалежні клінічні ознаки, які вважаються побічними ефектами за вищих доз (як-от блювота, знижена активність і смертність), а також такі ефекти, як вивільнення цитокінів, яке розвивається здебільшого після першої дози, зворотні зміни показників аналізу крові, зворотній процес зниження В-клітин у периферичній крові та зворотне зменшення насиченості клітинами зародкових центрів у тканинах лімфатичних вузлів. Після підшкірного введення епкорітамабу в яванських макак не виникало проблем із локальною переносимістю. Беручи до уваги сукупність

	<p>отриманих результатів, вважається, що епкорітамаб може негативно впливати на розвиток, зокрема призводити до В-клітинної лімфоцитопенії та змінення нормальних імунних відповідей організму немовлят унаслідок впливу препарату під час внутрішньоутробного розвитку.</p> <p>Насамкінець зазначимо, що загальний профіль безпеки епкорітамабу належним чином визначено в доклінічних токсикологічних дослідженнях, результати яких підтверджують можливість лікування злоякісних новоутворень із В-клітин шляхом підшкірного введення препарату.</p>
--	---

**Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)**



(підпис)

Менеджер з реєстрації
Галамай Г.А

ЗВІТ
про клінічне випробування № 1

1. Назва зареєстрованого лікарського засобу	Тепкінлі
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмБХ, Швейцарія
3. Виробник	Еббві С.р.л. Генмаб ЮС, Інк.
4. Проведені дослідження	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження епкорітамабу фази 1/2 з етапом підвищення дози серед пацієнтів із рецидивуючою, прогресуючою або рефрактерною В-клітинною лімфомою GCT3013-01 – початковий аналіз даних для етапу підвищення дози Версія 1.0 04 серпня 2022 р.
6. Фаза клінічного випробування	1/2
7. Період проведення клінічного випробування	26 червня 2018 р. – 31 січня 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Данія, Нідерланди, Іспанія, Сполучене Королівство
9. Кількість досліджуваних	Максимальна кількість вибірки для етапу підвищення дози складала 70 учасників. Загалом 68 учасників отримували епкорітамаб у повній дозі в діапазоні від 0,0128 мг до 60 мг.
10. Мета та вторинні цілі клінічного	Первинна ціль цього дослідження: <ul style="list-style-type: none"> • Визначити максимальну стерпну дозу (MTD) і

випробування	<p>рекомендовану дозу фази 2 (RP2D)</p> <p>Другорядні цілі цього дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Визначити переносимість епкорітамабу • Визначити профіль ФК після однієї та множинних доз • Оцінити імуногенність • Оцінити ефективність для лікування лімфоми
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це відкрите дослідження GCT3013-01 фази 1/2, яке вперше проводиться за участі людини (FII) та включає осіб віком від 18 років із рецидивуючою, прогресуючою та/або рефрактерною лімфомою зі зрілих В-клітин. Дослідження передбачає 2 етапи: підвищення дози й розширення популяції. У цьому звіті виключно описано результати початкового аналізу для етапу підвищення дози. Етап розширення популяції досі триває, а його результати містяться в окремому звіті.</p> <p>Епкорітамаб вводили у вигляді підшкірної (SC) ін'єкції циклами по 28 днів. На етапі підвищення дози епкорітамаб вводили один раз на тиждень (QW) під час циклів 1 та 2, один раз кожні 2 тижні (Q2W) упродовж циклів 3–6 та один раз кожні 4 тижні (Q4W) від циклу 7 і надалі (до виникнення неприйнятної токсичності, прогресування захворювання [PD] або відкликання згоди).</p> <p>Етап підвищення дози проводився згідно з дизайном mBOIN. Оцінювали всі 12 повних (фіксованих) рівнів доз від 0,0128 мг до 60 мг (0,0128; 0,04; 0,12; 0,38; 0,76; 1,5; 3; 6; 12; 24; 48 і 60 мг). У когортах 1–5 учасники отримували початкову дозу (0,004; 0,0128; 0,04 або 0,12 мг), а потім повну дозу епкорітамабу (0,0128; 0,04; 0,12; 0,38 або 0,76 мг). Починаючи з когорти 6 (повна доза 1,5 мг) після початкової дози запровадили проміжну дозу, яка передувала повній дозі. У такий спосіб планувалося звузити значну прогалину між початковою дозою та повною дозою, яку постійно підвищували, а також мінімізувати ймовірність синдрому вивільнення цитокінів (CRS). Проміжні дози досліджувалися в діапазоні від 0,25 мг до 1,6 мг (0,25; 0,5; 0,8 або 1,6 мг) після початкових доз від 0,04 мг до 0,16 мг. На етапі підвищення дози вивчалися 17 режимів дозування.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Характеристики учасників, набраних для етапу підвищення дози:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вік 18 років і більше. • Бал 0, 1 або 2 загального стану пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою Східної кооперативної групи вивчення раку (ECOG).

	<ul style="list-style-type: none"> • Наявність підтверджених ознак CD20-позитивного новоутворення зі зрілих В-клітин відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2016 року або класифікації ВООЗ 2008 року на основі репрезентативного звіту з результатами гістопатологічного дослідження; до передбачених дослідженням підтипів неходжкінської лімфоми належали дифузна В-великоклітинна лімфома (DLBCL; вперше виявлена або змінена), В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності, первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома (PMBCL), фолікулярна лімфома (FL), лімфома з клітин мантиї, мала лімфоцитарна лімфома та лімфома з клітин маргінальної зони (з клітин вузла, клітин поза вузлом або клітин слизової оболонки). • Наявність діагнозу рецидивуючої, прогресуючої або рефрактерної В-клітинної лімфоми після терапії моноклональними антитілами до CD20 (наприклад, рітуксімабом), можливо, у комбінації з хіміотерапією, та/або рецидив після трансплантації аутологічних стовбурових клітин та за умови неприйнятності чи неефективності стандартних методів лікування. • Принаймні 1 осередок захворювання, який можна кількісно оцінити, зокрема за результатами комп'ютерної томографії (КТ) / магнітно-резонансної томографії (МРТ).
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Епкорітамаб постачався у вигляді концентрату для приготування розчину у 2 концентраціях: 5 мг/мл і 60 мг/мл. Розведені дози готували за допомогою розчину для розведення в асептичних умовах відповідно до вимог аптеки на базі центру. Для етапу підвищення дози в рамках дослідження були надані партії препаратів із зазначеними нижче номерами.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Епкорітамаб 5 мг/мл (флакон об'ємом 1 мл): B2575-01, B2672-01, B2700-01, B2932-01, B3020-01, B3103-01, B3189, B3211, B3303, B3471, B3543, B3630, B3643 та B376 • Епкорітамаб 5 мг/мл (флакон об'ємом 0,8 мл): B3573, B3759 і B3870 • Епкорітамаб 60 мг/мл (флакон об'ємом 1 мл): B3024, B3148, B3166, B3212, B3299, B3397, B3403, B3472, B3544, B3574, B3650 і B3729 • Епкорітамаб 60 мг/мл (флакон об'ємом 0,8 мл): B3760,

	B3871 і B3872
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	<p>Супутня терапія дозволялася з метою забезпечення належної медичної допомоги учасникам і може призначатися за медичними показаннями, за винятком протипухлинних препаратів для лікування лімфоми. Фіксували дані про всі варіанти супутньої терапії, окрім вітамінів і харчових добавок. Підтримувальна терапія, як-от премедикація, противірусні лікарські засоби, антитіла до рецептора інтерлейкіна-6 (IL-6R), забезпечувалася дослідницьким центром.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для лікування CRS учасникам дозволяли отримувати підтримувальну терапію, зокрема інфузії фізіологічного розчину, системні глюкокортикостероїди, протиалергічні препарати, жарознижувальні лікарські засоби, препарати для підтримки артеріального тиску (вазопресин, вазопресори), моноклональні антитіла до IL-6R (наприклад, внутрішньовенні інфузії тоцилізумабу) і доступ до систем низькопотокової та високопотокової оксигенації та неінвазивної вентиляції легень із позитивним тиском. • Учасники, які належать до групи підвищеного ризику клінічного синдрому лізису пухлини (CTLS), отримували за потреби належну гідратацію та профілактичний прийом препарату для зниження рівня сечової кислоти. Для усунення ознак CTLS призначали підтримувальну терапію, зокрема препарат расбуриказу. • Прийом антибіотиків, противірусних і протигрибкових лікарських засобів дозволяли за відсутності медичних протипоказань. Під час терапії епкорітамабом дозволяли лікування факторами росту при нейтропенії, зокрема й гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором. Якщо нейтропенія ступеня тяжкості 3 і вище розвивалася повторно, застосування факторів росту було обов'язковим.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність оцінювали за такими параметрами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ефективність лікування лімфоми, тобто. зникнення симптомів, що підтверджують генералізацію патологічного

	<p>процесу, зменшення розміру пухлини, об'єктивна та найкраща відповідь (частота загальної відповіді [ORR], повна відповідь [CR] та часткова відповідь [PR])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тривалість відповіді (DOR) • Вживаність без прогресування захворювання (PFS) • Час до наступної протилімфомної терапії (TTNT) • Загальна виживаність (OS)
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпечність і переносимість на етапі підвищення дози оцінювали за побічними ефектами, результатами фізикальних оглядів, клінічних лабораторних аналізів, основними показниками життєдіяльності, електрокардіограмами (ЕКГ), загальним станом пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою ECOG, неврологічним оглядом, симптомами, що підтверджують генералізацію патологічного процесу, статусом виживаності, оцінками імуногенності й оцінками безпечності на основі біомаркерів.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Для участі в етапі підвищення дози планувалося набрати не більше 70 осіб. Дані цих учасників вважалися достатніми для планування та дизайну етапу розширення популяції.</p> <p>Для етапу підвищення дози не були передбачені первинні кінцеві точки ефективності; ефективність вбачалася як другорядна ціль для цього етапу дослідження.</p> <p>Для етапу підвищення дози аналізувалися наведені нижче вторинні кінцеві точки.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ефективність лікування лімфоми. Дані зменшення розміру пухлини (на основі процентної зміни суми діаметрів, отриманих на вихідному рівні за результатами КТ або МРТ) збирали, підсумовували та показували на графіках із розподілом за часом і у вигляді оптимальних показників зменшення з розподілом за учасниками (каскадна діаграма). Об'єктивну та найкращу відповідь (ORR, PR і CR) класифікували відповідно до рекомендацій для початкового оцінювання, визначення стадії та відповіді на лікування ходжкінської та неходжкінської лімфоми: за критеріями Лугано. • Тривалість відповіді визначили як час від моменту першого документування повної або часткової відповіді (CR або PR) до дати прогресування хвороби (PD) або смерті залежно від того, що настало раніше. Тривалість відповіді аналізували

	<p>статистичними методами, які застосовували для показника виживаності без прогресування захворювання (PFS).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Виживаність без прогресування захворювання визначили як час від дня 1 циклу 1 до дати прогресування захворювання (PD) або смерті залежно від того, що настало раніше. Значення PFS отримували для всіх учасників і репрезентували графічними способами, а також підсумовували на основі метода Каплана – Майєра. Дані PFS цензурували на дату останнього оцінювання захворювання перед початком наступної терапії протипухлинними препаратами для лікування лімфоми в учасників, у яких не реєстрували прогресування захворювання та які були живі на дату припинення збору клінічних даних. Якщо для живого учасника не проводили оцінювання стану пухлини після вихідного рівня, показник PFS цензурували на дату введення першої дози. • Час до наступної терапії протипухлинними препаратами для лікування лімфоми (TTNT) визначили як період від дня 1 циклу 1 до першого офіційно зареєстрованого початку подальшої терапії протипухлинними препаратами для лікування лімфоми або до настання смерті з будь-якої причини залежно від того, яка подія станеться першою. TTNT аналізували за допомогою статистичних методів, які застосовували для показника PFS. • Загальну виживаність (OS) визначили як час від дня 1 циклу 1 до настання смерті з будь-якої причини. OS аналізували за допомогою статистичних методів, які застосовували для показника PFS. Якщо учасник помер, але відомості про такий факт були відсутні, то OS цензурували на найближчу дату, коли точно було відомо, що учасник був іще живий. <p>Гіпотези для цього клінічного випробування відсутні, а статистичний аналіз не проводили.</p> <p><u>Змінення початково запланованих аналізів</u></p> <p>Оскільки підтверджений аналіз іще не розроблено, оцінки нейтралізуючих антитіл не виконували, хоча така процедура описана в протоколі.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної</p>	<p>У всій групі 45 [66,2%] учасників були чоловічої статі. Медіана віку склала 67,5 року (діапазон: 21, 84). Шістдесят шість (97,1%) учасників належали до європеїдної раси, а за етнічним</p>

популяції (стать, вік, раса, тощо)	походженням 58 (85,3%) учасників не були вихідцями з країн Латинської Америки або іспаномовних країн.
20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Дані ефективності для етапу підвищення дози продемонстрували залежність «доза – відповідь», тобто за вищих доз показники ORR і CR покращувалися. • У всіх учасників, які отримували повну дозу 48 мг (N=12), значення ORR (CR + PR) за критеріями Лугано було 66,7% (95% СІ: 34,9; 90,1). Найкраща загальна відповідь для рівня дози 48 мг включала 3 випадки (25%) CR і 5 випадків (41,7%) PR. Для одного учасника (8,3%) повідомлено про прогресування хвороби (PD). • Для рівня дози 48 мг після медіани подальшого спостереження, яка склала 12,4 місяця (діапазон: 1, 21), медіана DOR була 6,0 місяця (діапазон: 1,3; НВ). Медіана PFS склала 2,8 місяця (95% СІ: 1,0; 11,8). Вісім (66,7%) учасників померли. • Для дев'яти (75,0%) учасників із когорти, яка отримувала повну дозу 48 мг, зареєстровано подію TTNT (подальшу терапію протипухлинними препаратами для лікування лімфоми або смерть). Медіана TTNT склала 3,8 місяця (95% СІ: 1,0; 13,5).
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • На жодному рівні дози не виявлено токсичності, яка вимагала б обмежити дозу (DLT), зокрема для найвищої дози 60 мг. • На дату припинення збору даних у всіх 68 учасників на етапі підвищення дози зафіксовано щонайменше 1 побічний ефект, який виник під час лікування (TEAE). TEAE, про які найчастіше повідомляли (загалом $\geq 25\%$ учасників), були CRS (40 [58,8%] учасників), реакція в місці ін'єкції (33 [48,5%] учасники), втома (32 [47,1%] учасники), пірексія (включно з подіями, які вважалися симптомом супутнього CRS; 20 [29,4%] учасників) і діарея (18 [26,5%] учасників). • Загалом 65 (95,6%) учасників мали TEAE, які, на думку дослідника, були пов'язані з епкорітамабом. TEAE, пов'язані з лікуванням, про які найчастіше повідомляли, були CRS (40 [58,8%] учасників), реакція в місці ін'єкції (33 [48,5%] учасники), втома (21 [30,9%] учасник) і нейтропенія (15 [22,1%] учасників). • Загалом у 52 (76,5%) учасників виникли TEAE ступеня тяжкості 3 або вище, а в 31 (45,6%) учасника зафіксовано TEAE ступеня тяжкості 3 або вище, які дослідник уважав пов'язаними з епкорітамабом. TEAE ступеня тяжкості 3 або вище, про які найчастіше повідомляли (загалом у $\geq 10\%$ учасників), були

	<p>нейтропенія (14 [20,6%] учасників), пневмонія, гіпофосфатемія та прогресування злоякісного новоутворення (по 10 [14,7%] учасників на кожен випадок) і анемія (8 [11,8%] учасників).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ТЕАЕ ступеня тяжкості 3 або вище, про які найчастіше повідомляли та які дослідник пов'язав із епкорітамабом, були гіпофосфатемія та нейтропенія (по 7 [10,3%] учасників на кожен випадок), анемія (4 [5,9%] учасники), втома, тромбоцитопенія, зниження числа CD4-лімфоцитів, гіпокаліємія та неврологічний симптом (по 2 [2,9%] учасники на кожен випадок). Решта ТЕАЕ, зокрема лімфопенія, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня АСТ, зниження числа тромбоцитів, зниження числа нейтрофілів, синдром лізису пухлини й інфекція дихальних шляхів, зафіксовані в 1 (1,5%) учасника на кожен випадок. • До ТЕАЕ ступеня тяжкості 4, які, на думку дослідника, мали стосунок до епкорітамабу, належали нейтропенія (5 [7,4%] учасників), а також тромбоцитопенія, лімфопенія, зниження числа лімфоцитів і гіпофосфатемія (по 1 (1,5%) учаснику на випадок). • Серйозні ТЕАЕ документували в 45 (66,2%) із 68 учасників. Серйозні ТЕАЕ за переважним терміном, про які найчастіше повідомляли, були CRS (20 [29,4%] учасників), пневмонія і прогресування злоякісного новоутворення (по 10 [14,7%] учасників на кожен випадок). Серйозними побічними ефектами (АЕ), пов'язаними з епкорітамабом, були CRS (20 [29,4%] учасників), неврологічний симптом (3 [4,4%] учасники) та інфекція дихальних шляхів (1 [1,5%] учасник). • ТЕАЕ, що призвели до смерті, зафіксовані в 13 (19,1%) учасників. Більшість смертей було спричинено прогресуванням злоякісного новоутворення (ТЕАЕ) (10 [14,7%] учасників). По одному учаснику померли в результаті евтаназії, унаслідок погіршення загального стану здоров'я (в обох випадках на фоні прогресування захворювання) та пневмонії через COVID-19. Жоден випадок ТЕАЕ, який призвів до смерті, не вважається пов'язаним із прийомом епкорітамабу. Загалом 12 (17,6%) учасників померли впродовж 30 днів після останньої дози препарату, а смерть 24 (35,3%) учасників настала впродовж 60 днів після прийому останньої дози. • Про ТЕАЕ, що призвели до припинення лікування, і ТЕАЕ, у результаті яких введення дози відклали, повідомляли в 11 (16,2%) і 33 (48,5%) учасників відповідно. Жоден випадок ТЕАЕ,
--	--

	<p>який призвів до припинення лікування, не вважається пов'язаним із прийомом епкорітамабу.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Під час дослідження загалом 40 (58,8%) учасників мали CRS. Усі ці випадки вважаються пов'язаними з лікуванням; 20 (29,4%) учасників мали CRS максимального ступеня тяжкості 1 або 2. Про випадки CRS ступеня тяжкості 3 і вище не повідомлялося. • Найпоширенішими симптомами CRS були пірексія (40 [58,8%] учасників), гіпотензія (16 [23,5%] учасників), гіпоксія (12 [17,6%] учасників), тахікардія (10 [14,7%] учасників) і застуда (7 [10,3%] учасників). Серед 40 учасників із CRS: 17 (42,5%) учасників отримували тоцилізумаб і 5 (12,5%) учасників – кортикостероїди для контролю CRS. • Під час дослідження в одного (1,5%) учасника зареєстровано синдром лізису пухлини (CTLS). Цей випадок дослідник уважав пов'язаним із епкорітамабом. CTLS діагностували на фоні підвищення рівня креатиніну в крові та гострого ураження нирок. У цього учасника PMBCL різко прогресувала. • У чотирьох (5,9%) учасників виникли неврологічні симптоми, які дослідник уважав узгодженими з імуноопосередкованою нейротоксичністю під час дослідження (у 2 учасників неврологічний симптом мав ступінь тяжкості 1, а ще у 2 учасників – ступінь тяжкості 3). Упродовж дослідження сповіщали про такі події: аграфія, гіперсомнія, фокальний напад, пригнічений рівень свідомості, дисграфія, тремор і делірій. • Лікування епкорітамабом не мало клінічно релевантного впливу на основні показники життєдіяльності, дані клінічних лабораторних аналізів і параметри електрокардіограми. • Загалом профіль безпечності для нижчих і вищих доз узгоджувався, зокрема з огляду на частоту випадків CRS.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • У відповідний період оцінювання на етапі підвищення дози в рамках дослідження F1H випадки DLT не спостерігалися, а дози MTD не було досягнуто. Рекомендований режим дозування епкорітамабу – 0,16 мг початкова доза (Ц1Д1), 0,8 мг проміжна доза (Ц1Д8) і 48 мг повна доза (Ц1Д15 й надалі) – ґрунтується на всіх доступних даних, зокрема щодо клінічної безпечності й ефективності, отриманих на етапі підвищення дози дослідження GCT3013-01, сукупно з попереднім ФК популяційним моделюванням, ФК/фармакодинамічним моделюванням, аналізом залежності «експозиція – відповідь» і «експозиція –

	<p>безпе́чність».</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клінічно значущі та тривалі відповіді спостерігалися в популяції на рівні повної дози 48 мг. До цієї популяції належали учасники з несприятливим прогнозом через наявні попередні фактори, зокрема інтенсивне попереднє лікування та рефрактерність щонайменше до 1 з найефективніших терапій у попередніх лініях. • Значення C_{max}, $AUC_{0-\infty}$ та AUC_{0-last} підвищувалися залежно від рівня дози від 24 мг до 60 мг. Очевидного зв'язку між рівнем дози та значенням $t_{1/2}$ не спостерігалось. • Загалом профіль безпе́чності епкорітамабу відзначався переносимістю та контрольованістю й узгоджувався з профілем для біспецифічного CD3/CD20-спрямованого активатора Т-клітин. До побічних ефектів, що представляють інтерес, належали CRS, CTLS і явища з боку нервової системи, пов'язані з імуноопосередкованою нейротоксичністю (згідно із судженням дослідника); більшість явищ мала ступінь тяжкості 1 або 2 та контролювалася завдяки відкладенню доз і/або профілактичним заходам чи симптоматичній терапії.
--	---

**Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)**



(підпис)

Менеджер з реєстрації
Галамай Г.А

ЗВІТ
про клінічне випробування № 2

1. Назва зареєстрованого лікарського засобу	Тепкінлі
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	Еббві С.р.л. Генмаб ЮС, Інк.
4. Проведені дослідження	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження лікарського засобу GEN3013 фази 1/2 з етапом підвищення дози серед пацієнтів із рецидивуючою, прогресуючою або рефрактерною В-клітинною лімфомаю GCT3013-01: початковий аналіз даних етапу розширення популяції – когорти aNHL Версія 1.0 11 серпня 2022 р.
6. Фаза клінічного випробування	1/2
7. Період проведення клінічного випробування	19 червня 2020 р. – 31 січня 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Південна Корея, США, Франція, Нідерланди, Іспанія, Данія, Німеччина, Сполучене Королівство, Польща, Сингапур, Канада й Італія.
9. Кількість досліджуваних	Запланований максимальний розмір вибірки для когорти розширення популяції aNHL складав 158 учасників. Загалом 157 учасників, включно зі 139 особами з дифузною В-великоклітинною лімфомаю (DLBCL) і 18 особами з іншими підтипами В-

	великоклітинної лімфоми (LBCL) отримували лікування Епкорітамабом у режимі з рекомендованою дозою фази 2 (RP2D).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна ціль цього дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити клінічну ефективність за критеріями Лугано. <p>Другорядні цілі цього дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Додатково оцінити клінічну ефективність за критеріями Лугано. • Оцінити клінічну ефективність за критеріями відповіді лімфоми на імунотерапію (LYRIC). • Додатково оцінити клінічну ефективність. • Оцінити статус мінімальної залишкової хвороби (MRD) як кінцевої точки клінічної ефективності. • Оцінити безпечність і переносимість Епкорітамабу. • Оцінити фармакокінетику (ФК) та імуногенність Епкорітамабу. • Оцінити висліди, про які сповіщають пацієнти (PRO), у зв'язку із симптомами лімфоми.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це відкрите, багатоцентрове, непорівняльне дослідження GCT3013-01 фази 1/2 із етапом підвищення дози та розширення популяції, яке вперше проводиться за участі людини (FII) у кількох когортах та включає осіб віком від 18 років із рецидивуючою, прогресуючою та/або рефрактерною лімфомою зі зрілих В-клітин. Дослідження передбачає етап підвищення дози й етап розширення популяції.</p> <p>Режим на основі рекомендованої дози фази 2 (RP2D) для Епкорітамабу вибрали за результатами етапу підвищення дози, і він складався з початкової дози 0,16 мг (цикл [Ц]1 день [Д]1), проміжної дози 0,8 мг (Ц1Д8) і повної дози 48 мг (Ц1Д15, Ц1Д22 й надалі). Початковий аналіз результатів етапу підвищення дози в рамках дослідження буде надано в окремому звіті про клінічне дослідження.</p> <p>На етапі розширення популяції Епкорітамаб вводили як монотерапію у вигляді підшкірної (SC) ін'єкції один раз на тиждень (QW) під час циклів 1–3, один раз кожні 2 тижні (Q2W) упродовж циклів 4–9 та один раз кожні 4 тижні (Q4W) від циклу 10 і надалі (до виникнення неприйнятної токсичності, прогресування захворювання [PD] або відкликання згоди).</p> <p>Етап розширення популяції запустили з паралельним набором у 3 когорти учасників, які отримували Епкорітамаб у режимі RP2D. У</p>

	<p>когорти включали учасників з aNHL (тобто В-великоклітинною лімфомою [LBCL]), В-клітинною неходжкінською лімфомою, що повільно росте, (iNHL) і лімфомою з клітин мантії (MCL). У цьому звіті про клінічне дослідження виключно наведено початковий аналіз результатів для когорти aNHL (тобто LBCL) етапу розширення популяції (набір завершено).</p> <p>Когорта aNHL етапу розширення популяції формувалася у 2 кроки. Під час кроку 1 набирали учасників із дифузною В-великоклітинною лімфомою (DLBCL). Після проміжного аналізу на предмет недоцільності на кроці 2 набирали додаткових учасників із DLBCL та іншими підтипами LBCL. Див. підсумок нижче.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Когорта aNHL: від 128 до 158 учасників з рецидивуючою або рефрактерною (P/P) aNHL (також називається LBCL) <ul style="list-style-type: none"> ○ Крок 1: 28 учасників із DLBCL ○ Крок 2: додатково 100 учасників із DLBCL та ≤ 30 учасників з іншими підтипами LBCL (В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності [HGBCL], первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома [PMBCL], фолікулярна лімфома [FL] ступеня злоякісності 3В)
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Характеристики учасників, набраних у когорту aNHL на етапі розширення популяції:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вік 18 років і більше. • Бал 0, 1 або 2 загального стану пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою Східної кооперативної групи вивчення раку (ECOG). • Підтвержені ознаки CD20+ новоутворення зі зрілих В-клітин відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2016 року або класифікації ВООЗ 2008 року на основі репрезентативного звіту з результатами гістопатологічного дослідження. • Обов'язкова наявність принаймні 1 осередку захворювання, який можна кількісно оцінити за результатами комп'ютерної томографії (КТ) / магнітно-резонансної томографії (МРТ). Виключно для учасників із лімфомою з підвищеним накопиченням ФДГ вимагалось підтвердження наявності осередків за даними позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) із використанням фтордезоксиглюкози (ФДГ).

	<ul style="list-style-type: none"> • Діагноз DLBCL (уперше виявлена або змінена на основі будь-якого субтипу пухлини, що повільно росте, зокрема внаслідок трансформації Ріхтера), включно з учасниками, у яких діагностована лімфома DLBCL із двома (DH) або трьома транслокаціями (TH), перебудовами в генах MYC та BCL2 і/або BCL6, а також учасниками з іншими підтипами LBCL (як-от PMBCL, HGBCL або FL3B). • Наявність рецидивуючого або рефрактерного захворювання, у зв'язку з яким учасники вже отримали лікування щонайменше 2 лініями системної протипухлинної терапії, зокрема принаймні 1 лінію моноклональних антитіл до CD20. • Обов'язково незадовільні результати виконаної трансплантації аутологічних стовбурових клітин (ASCT) або невідповідність критеріям для проходження процедури ASCT через вік, загальний стан пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою ECOG, супутні захворювання та/або недостатню відповідь на попередню терапію.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Епкорітамаб постачався у вигляді концентрату для приготування розчину у 2 концентраціях: 5 мг/мл і 60 мг/мл. Розведені дози готували за допомогою розчину для розведення в асептичних умовах відповідно до вимог аптеки на базі центру.</p> <p>Режим дозування Епкорітамабу складався з початкової дози 0,16 мг (Ц1Д1), проміжної дози 0,8 мг (Ц1Д8) і повної дози 48 мг Ц1Д15, Ц1Д22 й надалі. Як спосіб введення була вибрана підшкірна ін'єкція.</p> <p>Для етапу розширення популяції в рамках дослідження були надані партії препарату із зазначеними далі номерами.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Епкорітамаб 5 мг/мл: В3189, В3211, В3303, В3471, В3543, В3573, В3630, В3643, В3762 • Епкорітамаб 60 мг/мл: В3299, В3397, В3403, В3472, В3544, В3574, В3650, В3729, В3760
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Не застосовується</p>
15. Супутня терапія	<p>Супутня терапія дозволялася з метою забезпечення належної медичної допомоги учасникам і може призначатися за медичними показаннями, за винятком протипухлинних препаратів для лікування</p>

	<p>лімфоми. Фіксували дані про всі варіанти супутньої терапії, окрім вітамінів і харчових добавок. Підтримувальна терапія, як-от премедикація, противірусні лікарські засоби, антитіла до рецептора інтерлейкіна-6 (IL-6R), забезпечувалася дослідницьким центром.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для лікування CRS учасникам рекомендували підтримувальну терапію, зокрема інфузії фізіологічного розчину, системні глюкокортикостероїди, протиалергічні препарати, жарознижувальні лікарські засоби, препарати для підтримки артеріального тиску (вазопресин, вазопресори), моноклональні антитіла до IL-6R (наприклад, внутрішньовенні інфузії тоцилізумабу) і доступ до систем низькопотокової та високопотокової оксигенації та неінвазивної вентиляції легень із позитивним тиском. • Учасникам, які належать до групи підвищеного ризику клінічного синдрому лізису пухлини (CTLS), рекомендували належну гідратацію та профілактичний прийом препарату для зниження рівня сечової кислоти. Для усунення ознак CTLS призначали підтримувальну терапію, зокрема препарат расбуриказу. • Прийом антибіотиків, противірусних і протигрибкових лікарських засобів дозволяли за відсутності медичних протипоказань. Під час терапії Епкорітамабом дозволяли лікування факторами росту при нейтропенії, зокрема й гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором. Якщо нейтропенія ступеня тяжкості 3 і вище розвивалася повторно, застосування факторів росту було обов'язковим.
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Ефективність оцінювали за такими параметрами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первинною кінцевою точкою ефективності була частота загальної відповіді (ORR) за критеріями Лугано відповідно до оцінки незалежного наглядового комітету (ННК). • Тривалість відповіді (DOR) за оцінкою ННК на основі критеріїв Лугано. • Повна відповідь (CR) за оцінкою ННК на основі критеріїв Лугано. • Тривалість повної відповіді (DOCR) за оцінкою ННК на основі критеріїв Лугано. • Вживаність без прогресування захворювання (PFS) за оцінкою ННК на основі критеріїв Лугано.

	<ul style="list-style-type: none"> • Час до відповіді (TTR) за оцінкою ННК на основі критеріїв Лугано. • Показник ORR за оцінкою ННК на основі критеріїв LYRIC. • Частота CR за оцінкою ННК на основі критеріїв LYRIC. • Показник PFS за оцінкою ННК на основі критеріїв LYRIC. • Показник DOR за оцінкою ННК на основі критеріїв LYRIC. • Показник DOCR за оцінкою ННК на основі критеріїв LYRIC. • Показник TTR за оцінкою ННК на основі критеріїв LYRIC. • Загальна виживаність (OS). • Час до наступної (протилімфомної) терапії (TTNT). • Частота MRD-негативного статусу.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпечність оцінювали за такими параметрами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Побічні ефекти [AE] • Клінічні лабораторні аналізи [біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, зокрема визначення імунофенотипу для абсолютного числа Т-клітин і В-клітин, а також активації Т-клітин і маркерів виснаження] • Госпіталізації • Вимірювання цитокінів
18. Статистичні методи	<p>У когорті aNHL на етапі розширення популяції не перевіряли жодної формальної гіпотези. Дані учасників і показники ефективності вивчали в усій аналізованій сукупності (FAS), до якої належали всі учасники, які отримували Епкорітамаб. Аналіз безпечності здійснювали у вибірці безпечності (SAF), котра збігалася з FAS. Аналізи чутливості виконували в додаткових попередньо визначених популяціях.</p> <p><u>Розмір вибірки</u></p> <p>На кроці 1 до когорти aNHL на етапі розширення популяції набрали 28 учасників із DLBCL. За умови відповідності критеріям перевірки на недоцільність (не більше 7 із 25 учасників, дані яких придатні для аналізу, і до 12 тижнів подальшого спостереження) розширення популяції не планували. За результатами проміжного аналізу на предмет недоцільності додатково набрали 100 учасників із DLBCL під час кроку 2, а також до 30 учасників з іншими підтипами aNHL (HGBCL, PMBCL і FL3B). Загалом когорта aNHL на етапі розширення популяції налічувала 157 учасників.</p> <p>Припускаючи, що 10% даних не підлягатимуть оцінюванню, уважалося, що розмір вибірки в 128 учасників із DLBCL забезпечить</p>

приблизно 90% статистичної потужності, щоб визначити альтернативну гіпотезу про щонайменше 50% частоти загальної відповіді (ORR) за умови 2-стороннього рівня значущості 0,05 та застосування одновибіркового біноміального критерію за нульової гіпотези про щонайбільше 35% ORR. Імовірність недоцільності в кінці кроку 1 складала десь 30% за нульової гіпотезою та 2,1% за альтернативною.

Ефективність і безпечність

На додаток до оцінки дослідника, відповідь на лікування досліджуваним засобом і дані про прогресування захворювання централізовано вивчав ННК.

Безперервні дані підсумовували методами описової статистики та визначали середнє значення, стандартне відхилення, медіану й діапазон. Категоріальні дані підсумовували за допомогою підрахунку частотності подій, а також довірчого інтервалу 95% (CI), якщо він застосовувався. За методом Каплана – Майєра отримували підсумкові описові висновки на основі даних про час до настання події.

Змінення початково запланованих аналізів

Лісові діаграми не формували для показників виживаності без прогресування захворювання (PFS) та загальної виживаності (OS), як спочатку планувалося. Натомість результати аналізу PFS та OS у підгрупах були представлені в табличному форматі для цієї непорівняльної когорти aNHL.

З огляду на відсутність даних біопсії пухлини на вихідному рівні, необхідність отримання згоди пацієнта та/або непридатність результатів для оцінки, усі пошукові аналізи MRD виконувалися в підвибірці MRD на основі придатних для оцінювання даних. Ця підвибірка включала учасників зі щонайменше одним зразком MRD на вихідному рівні та під час лікування, які мали MRD-позитивний статус чи дані яких за цим критерієм не оцінювали на вихідному рівні.

Централізований ретроспективний аналіз даних флуоресцентної гібридизації in situ (FISH) проводили на доступних діагностичних зрізах тканин пухлини (вихідний рівень), щоб визначити перебудови в генах MYC, BCL2 та/або BCL6 (тобто лімфому DH/TH далі в тексті позначаються як HGBCL методом FISH). При цьому використовували одну й ту саму методику.

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Більше половини учасників із LBCL (94 [59,9%]) були чоловічої статі. Медіана віку склала 64,0 року (діапазон: 20, 83), де вік 48 (30,6%) учасників варіювався від 65 до понад 75 років, а 29 (18,5%) учасникам було 75 років і менше. Більше половини учасників (96 [61,1%]) належали до європеоїдної раси, а 30 (19,1%) учасників були представниками монголоїдної раси.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати в цьому розділі переважно ґрунтуються на оцінці ННК за критеріями Лугано.</p> <p>Учасники з LBCL (N=157)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Показник ORR (повна відповідь (CR) + часткова відповідь [PR]) був 63,1% (95% CI: 55,0; 70,6), а частота CR дорівнювала 38,9% (95% CI: 31,2; 46,9). • Показники ORR і частота CR загалом узгоджувалися в попередньо визначених підгрупах, зокрема субпопуляціях, які зазвичай складно піддаються лікуванню, як-от учасники похилого віку, учасники з попередньою ASCT, учасники, у яких відбулася трансформація злоякісної пухлини чи захворювання є первинним рефрактерним, або ті, що продемонстрували рефрактерність до попередньої CAR T-клітинної терапії. Варто зауважити таке: <ul style="list-style-type: none"> ○ В учасників із LBCL віком 65 – <75 років (n=48) показник ORR склав 69% (95% CI: 54; 81), а частота CR дорівнювала 40% (95% CI: 26; 55). В учасників із LBCL віком ≥75 років (n=29) показник ORR був 72% (95% CI: 53; 87), а частота CR дорівнювала 48% (95% CI: 29; 67). ○ В учасників із LBCL, які отримували попередню CAR T-клітинну терапію (n=61), значення ORR дорівнювало 54% (95% CI: 41; 67), а частота CR дорівнювала 34% (95% CI: 23; 48), тоді як значення ORR було 69% (95% CI: 58; 78), а частота CR дорівнювала 42% (95% CI: 32; 52) в учасників, які не отримували CAR T-клітинну терапію (n=96). • Після медіани спостереження, тобто протягом 10,7 місяця (діапазон: 0,3; 17,9), медіана DOR в учасників, які продемонстрували PR або CR, склала 12,0 місяця (95% CI: 6,6; не виконано [НВ]). Медіани DOR в учасників, які досягли CR, не було досягнуто (95% CI: 12,0; НВ), а медіана DOCR була 12,0 місяця (95% CI: 9,7; НВ). Розрахований відсоток учасників, які продовжували демонструвати відповідь через 9 місяців, склав

	<p>60,6% (усі учасники з відповіддю на лікування) і 88,7% (учасники з повною відповіддю).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Медіана часу до відповіді (TTR) склала 1,4 місяця (діапазон: 1,0; 8,4) для всіх учасників, які продемонстрували відповідь, а медіана часу до повної відповіді (TTCR) дорівнювала 2,7 місяця (діапазон: 1,2; 11,1) для учасників із повною відповіддю. • Медіана PFS (початковий метод) була 4,4 місяця (95% CI: 3,0; 7,9). Учасники із CR не досягли медіани PFS. Медіана PFS була довшою серед учасників із PR і складала 4,0 місяця (95% CI: 3,0; 4,6) порівняно з учасниками без відповіді, у яких цей показник був 1,2 місяця (95% CI: 1,1; 1,4). • Вимоги щодо медіани OS не виконали (95% CI: 11,3; НВ). Попередньо розраховане значення у відсотках учасників, які через 9 місяців залишалися живими, дорівнювало 63,9% (95% CI: 55,6; 71,1). • Оцінка MRD за мононуклеарними клітинами в периферичному руслі (PBMC) показала недостатність цього аналізу, тож виконали додатковий аналіз за ДНК, що виділяється пухлинами та циркулює в крові (ctDNA). За результатами аналізу ctDNA загальна частота MRD-негативного статусу (у будь-якій точці часу) серед учасників із LBCL та даними MRD, придатними для оцінки (n=107), дорівнювала 45,8% (95% CI: 36,1; 55,7). Вимоги щодо медіани тривалості MRD-негативного статусу не було виконано, а за розрахунками 78,7% учасників (95% CI: 62,4; 88,5) зберігали негативний MRD-статус через 6 місяців. В учасників із негативним MRD-статусом показники PFS та OS були вищими порівняно з учасниками, які мали позитивний MRD-статус. <p><u>Учасники з DLBCL (N=139)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Показник ORR (CR + PR) був 61,9% (95% CI: 53,3; 70,0), а частота CR дорівнювала 38,8% (95% CI: 30,7; 47,5). • Показники ORR і частота CR загалом узгоджувалися в попередньо визначених підгрупах учасників із DLBCL, зокрема субпопуляціях, які зазвичай важко піддаються лікуванню, як-от учасники похилого віку, учасники з попередньою ASCT, учасники, у яких відбулася трансформація злоякісної пухлини чи захворювання є первинним рефрактерним, або ті, що продемонстрували рефрактерність до попередньої CAR T-клітинної терапії. Варто зауважити таке: <ul style="list-style-type: none"> ○ В учасників із DLBCL віком 65 – <75 років (n=44) показник ORR склав 66% (95% CI: 50; 80), а частота CR
--	--

	<p>дорівнювала 39% (95% CI: 24; 55). В учасників із DLBCL віком ≥ 75 років (n=29) показник ORR був 72% (95% CI: 53; 87), а частота CR дорівнювала 48% (95% CI: 29; 67).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ В учасників із DLBCL, які отримували попередню CAR T-клітинну терапію (n=53), значення ORR дорівнювало 53% (95% CI: 39; 67), а частота CR дорівнювала 34% (95% CI: 22; 48), тоді як значення ORR було 67% (95% CI: 56; 77), а частота CR дорівнювала 42% (95% CI: 31; 53) в учасників, які не отримували CAR T-клітинну терапію (n=86). <ul style="list-style-type: none"> ● За результатами ретроспективного центрального аналізу FISH учасники з HGBCL та перебудовами в генах MYC та BCL2 і/або BCL6 (також називається HGBCL методом FISH; n=12) мали ORR на рівні 50,0% (95% CI: 21,1; 78,9), а частоту CR – 33,3% (95% CI: 9,9; 65,1). ● Після медіани спостереження, тобто протягом 11,0 місяця (діапазон: 0,3; 17,9), медіана DOR в учасників, які продемонстрували PR або CR, склала 12,0 місяця (95% CI: 6,6; НВ). Медіани DOR в учасників, які досягли CR, не було досягнуто (95% CI: 12,0; НВ), а медіана DOCR була 12,0 місяця (95% CI: 9,7; НВ). Розрахований відсоток учасників, які продовжували демонструвати відповідь через 9 місяців, склав 61,6% (усі учасники з відповіддю на лікування) і 87,8% (учасники з повною відповіддю). ● Медіана часу до відповіді (TTR) склала 1,4 місяця (діапазон: 1,0; 8,4) для всіх учасників, які продемонстрували відповідь; медіана часу до повної відповіді (TTCR) дорівнювала 2,7 місяця (діапазон: 1,2; 11,1) для учасників із повною відповіддю. ● Медіана PFS (початковий метод) була 4,4 місяця (95% CI: 3,0; 8,2). ● Вимоги щодо медіани OS не виконали (95% CI: 11,3; НВ). Попередньо розраховане значення у відсотках учасників, які через 9 місяців залишалися живими, дорівнювало 63,4% (95% CI: 54,6; 71,0). <p><u>Учасники з іншими підтипами LBCL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Загалом результати когорти, що складалася з 18 учасників з іншими підтипами LBCL (зокрема, HGBCL, FL ступеня злоякісності 3В та PMBCL), збігалися з даними когорти LBCL і DLBCL.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> Серед 30 учасників із HGBCL методом FISH (n=12) + іншими підтипами LBCL (n=18) показник ORR склав 63,3% (95% CI: 43,9; 80,1), а частота CR дорівнювала 36,7% (95% CI: 19,9; 56,1).
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Учасники з LBCL (N=157)</p> <ul style="list-style-type: none"> Побічні ефекти, які виникли під час лікування (TEAE) (незалежно від ступеня тяжкості), реєстрували в 156 (99,4%) учасників із LBCL. Найпоширенішими TEAE ($\geq 20\%$) були синдром вивільнення цитокінів (CRS) (78 [49,7%] учасників), пірексія (37 [23,6%] учасників), втома (36 [22,9%] учасників), нейтропенія (34 [21,7%] учасники) і діарея (32 [20,4%] учасники). Загалом 130 (82,8%) учасників із LBCL мали TEAE, які дослідник уважав пов'язаними з прийомом Епкорітамабу. Найчастішими TEAE, пов'язаними з лікуванням, ($\geq 10\%$) були CRS (78 [49,7%] учасників), реакція в місці ін'єкції (31 [19,7%] учасник), нейтропенія (28 [17,8%] учасників), втома (21 [13,4%] учасник) і пірексія (19 [12,1%] учасників). TEAE ступеня тяжкості 3 або 4 зареєстрували в 93 (59,2%) учасників із LBCL. Найпоширенішими TEAE ступеня тяжкості 3 або 4 ($\geq 5\%$) були нейтропенія (23 [14,6%] учасники), анемія (16 [10,2%] учасників), зниження числа нейтрофілів (10 [6,4%] учасників) і тромбоцитопенія (9 [5,7%] учасників). Серйозні TEAE зареєстрували у 89 (56,7%) учасників із LBCL. Найпоширенішими серйозними TEAE ($\geq 2\%$) були CRS (46 [29,3%] учасників), плевральний випіт (7 [4,5%] учасників), сепсис, синдром нейротоксичності, асоційований з імунними ефекторними клітинами (ICANS), фебрильна нейтропенія і пірексія (по 4 [2,5%] учасники на кожен випадок). Загалом у 9 (5,7%) учасників із LBCL задокументували TEAE, що призвів до смерті. Лише 1 TEAE, що призвів до смерті, дослідник уважав пов'язаним з Епкорітамабом (подія ICANS); 4 учасники мали TEAE, які спричинили смерть, у зв'язку з прогресуванням хвороби, 2 учасники мали TEAE, які спричинили смерть, у зв'язку з COVID і 1 мав TEAE, що призвів до смерті, у зв'язку з прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією та інфарктом міокарду. У 54 (34,4%) учасників із LBCL розвинулися TEAE, через які введення дози відклали; у 27 (17,2%) учасників до такої дії призвело явище, пов'язане з лікуванням. В учасників із LBCL найпоширенішими TEAE (загалом $\geq 2\%$), унаслідок яких

	<p>введення дози відклали, були CRS (11 [7,0%] учасників), нейтропенія (7 [4,5%] учасників), тромбоцитопенія, пірексія та плевральний випіт (по 4 [2,5%] учасники на кожен випадок).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ТЕАЕ, через які лікування припинили, зафіксували у 12 (7,6%) учасників із LBCL. Найпоширенішими ТЕАЕ (2 учасники або більше), унаслідок яких лікування припинили, були мієлодиспластичний синдром (2 [1,3%] учасники) та інфекція COVID-19 (2 [1,3%] учасники). Жодну із цих подій дослідник не пов'язав з Епкорітамабом. Три учасники припинили лікування через ТЕАЕ, які вважали пов'язаними з досліджуваным лікарським засобом; до них належали епізоди хронічного лімфоцитарного запалення з ураженням моста, контрастним підсиленням периваскулярних просторів, що відповідає за терапію глюкокортикостероїдами (CLIPPERS), CRS та ICANS. • Синдром вивільнення цитокінів (CRS), який позначили як побічний ефект, що представляє інтерес (AESI), задокументували у 78 (49,7%) учасників із LBCL. CRS найчастіше виникав після першої повної дози Епкорітамабу в Ц1Д15 (63 [42,9%] учасники). CRS мав ступінь тяжкості не вище 1 у 50 (31,8%) учасників, ступінь 2 – у 24 (15,3%) учасників і ступінь 3 – в 4 (2,5%) учасників. Медіану часу до настання події (16,0 дня) фіксували після першої повної дози Епкорітамабу в Ц1Д15. Медіана часу до усунення CRS (на рівні події) становила 2,0 дня (діапазон: 1, 27). В одного учасника (0,6%) явище CRS ступеня тяжкості 1 призвело до припинення лікування, а 22 учасники отримували тоцилізумаб для усунення CRS. • Синдром ICANS, який віднесли до категорії AESI, зареєстровано в 10 (6,4%) учасників із LBCL. Медіану часу до настання випадку (16,5 дня) фіксували після першої повної дози Епкорітамабу в Ц1Д15, а медіана часу до усунення дорівнювала 5,0 дня. В одного учасника (0,6%) розвинувся синдром ICANS ступеня тяжкості 5 (із настанням смерті). • Синдром лізису пухлини (CTLS), що належав до категорії AESI, мав місце у 2 (1,3%) учасників із LBCL. В обох випадках явища були пов'язані з лікуванням і мали ступінь тяжкості 3. • Загалом 61 (38,9%) учасник із LBCL помер під час дослідження, зокрема 33 (21,0%) учасники померли протягом 60 днів після останньої дози досліджуваного препарату. Більшість смертей було спричинено прогресуванням захворювання (51 [32,5%] учасник).
--	--

Учасники з DLBCL (N=139)

- ТЕАЕ (незалежно від ступеня тяжкості) реєстрували в 138 (99,3%) учасників із DLBCL. Найпоширенішими ТЕАЕ ($\geq 20\%$) були CRS (68 [48,9%] учасників), втома (33 [23,7%] учасники), пірексія (32 [23,0%] учасники), нейтропенія (32 [23,0%] учасники), реакція в місці ін'єкції (29 [20,9%] учасників), діарея (29 [20,9%] учасників) і нудота (29 [20,9%] учасників).
- Загалом 115 (82,7%) учасників із DLBCL мали ТЕАЕ, які дослідник уважав пов'язаними з прийомом Елкорітамабу. Найчастішими ТЕАЕ, пов'язаними з лікуванням, ($\geq 10\%$) були CRS (68 [48,9%] учасників), реакція в місці ін'єкції (29 [20,9%] учасників), нейтропенія (26 [18,7%] учасників), втома (19 [13,7%] учасників) і пірексія (15 [10,8%] учасників).
- ТЕАЕ ступеня тяжкості 3 або 4 зареєстрували в 83 (59,7%) учасників із DLBCL. Найпоширенішими ТЕАЕ ступеня тяжкості 3 або 4 ($\geq 5\%$) були нейтропенія (22 [15,8%] учасники), анемія (16 [11,5%] учасників), тромбоцитопенія (8 [5,8%] учасників) і зниження числа нейтрофілів (7 [5,0%] учасників).
- Серйозні ТЕАЕ зареєстрували в 80 (57,6%) учасників із DLBCL. Найпоширенішими серйозними ТЕАЕ ($\geq 2\%$) були CRS (40 [28,8%] учасників), плевральний випіт (5 [3,6%] учасників), сепсис, ICANS, фебрильна нейтропенія та пірексія (4 [2,9%] учасники), COVID-19 і пневмонія (по 3 [2,2%] учасники на подію).
- Загалом у 9 (6,5%) учасників задокументували ТЕАЕ, що призвів до смерті. Лише 1 ТЕАЕ, що призвів до смерті, дослідник уважав пов'язаним з Елкорітамабом (подія ICANS); 4 учасники мали ТЕАЕ, які спричинили смерть, у зв'язку з прогресуванням хвороби, 2 учасники мали ТЕАЕ, які спричинили смерть, у зв'язку з COVID і 1 мав ТЕАЕ, що призвів до смерті, у зв'язку з прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією та інфарктом міокарду.
- У 46 (33,1%) учасників із DLBCL розвинулися ТЕАЕ, через які введення дози відклали; у 22 (15,8%) учасників до такої дії призвело явище, пов'язане з лікуванням. В учасників із DLBCL найпоширеніші ($\geq 2\%$) ТЕАЕ, через які введення дози відклали, були CRS (7 [5,0%] учасників), нейтропенія (7 [5,0%] учасників), тромбоцитопенія (4 [2,9%] учасники), пірексія (4 [2,9%] учасники), плевральний випіт (3 [2,2%] учасники) та ICANS (3 [2,2%] учасники).

- ТЕАЕ, через які лікування припинили, зафіксували в 11 (7,9%) учасників із DLBCL. Найпоширенішими ТЕАЕ (2 учасники або більше), унаслідок яких лікування припинили, були мієлодиспластичний синдром (2 [1,4%] учасники) та інфекція COVID-19 (2 [1,4%] учасники); жодну із цих подій дослідник не пов'язав з Епкорітамабом. Три учасники припинили лікування через ТЕАЕ, які вважали пов'язаними з досліджуванним лікарським засобом; до них належали епізоди CLIPPERS, CRS та ICANS.
- CRS як явище з категорії AESI задокументували у 68 (48,9%) учасників із DLBCL. CRS найчастіше виникав після першої повної дози Епкорітамабу в Ц1Д15 (54 [41,5%] учасники). CRS мав ступінь тяжкості не вище 1 у 43 (30,9%) учасників, ступінь 2 – у 21 (15,1%) учасника і ступінь 3 – в 4 (2,9%) учасників. Медіану часу до настання події (16,0 дня) фіксували після першої повної дози Епкорітамабу в Ц1Д15. Медіана часу до усунення CRS (на рівні події) становила 2,0 дня (діапазон: 1, 15). В одного учасника (0,7%) явище CRS ступеня тяжкості 1 призвело до припинення лікування, а 19 учасників отримували тоцилізумаб для усунення CRS.
- Синдром ICANS, який віднесли до категорії AESI, зареєстровано в 9 (6,5%) учасників із DLBCL. Медіану часу до настання випадку (17,0 дня) фіксували після першої повної дози Епкорітамабу в Ц1Д15, а медіана часу до усунення дорівнювала 3,5 дня. В одного учасника (0,7%) розвинувся синдром ICANS ступеня тяжкості 5 (із настанням смерті).
- Синдром CTLS, який віднесли до категорії AESI, зареєстровано у 2 (1,4%) учасників із DLBCL. В обох випадках явища були пов'язані з лікуванням і мали ступінь тяжкості 3.
- Загалом 56 (40,3%) учасників із DLBCL померли під час дослідження, зокрема 30 (21,6%) учасників померли протягом 60 днів після останньої дози досліджуваного препарату. Більшість смертей було спричинено прогресуванням захворювання (47 [33,8%] учасників).

Учасники з іншими підтипами LBCL (N=18)

- Про ТЕАЕ (усі ступені тяжкості) повідомляли у 18 (100%) учасників з іншими підтипами LBCL; найпоширенішими ТЕАЕ були CRS (10 [55,6%] учасників), пірексія (5 [27,8%] учасників) і головний біль (4 [22,2%] учасники). Десять (55,6%) учасників мали ТЕАЕ ступеня тяжкості 3 або 4; за переважним терміном

	<p>лише зниження числа нейтрофілів (n=3) задокументували в більше ніж 1 учасника. Серйозні TEAE зафіксували в 9 (50,0%) учасників; за переважними термінами лише CRS (n=6) і плевральний випіт (n=2) задокументували в більше ніж одного учасника. TEAE, через який лікування припинили, зафіксували в 1 (5,6%) учасника. Для цих учасників не повідомляли про TEAE, які призвели до смерті.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром CRS зафіксували в 10 (55,6%) учасників з іншими підтипами LBCL: зі ступенем тяжкості 1 для цього явища – у 7 (38,9%) учасників, ступенем тяжкості 2 – в 3 (16,7%) учасників. Синдром CRS зі ступенем тяжкості 3 або вище був відсутній. Три (16,7%) учасники отримували тоцилізумаб для усунення CRS. В одного учасника розвинувся такий TEAE, як ICANS ступеня тяжкості 1. Ні в одного учасника із цієї когорти не розвинувся синдром CTLS. • Зважаючи на малий розмір вибірки для цих підтипів, TEAE, про які повідомляли, загалом узгоджувалися з TEAE в учасників із підтипом DLBCL.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом 157 учасників із LBCL (зокрема, 139 учасників із DLBCL) отримували Елкорітамаб у когорті aNHL на етапі розширення популяції та демонстрували широке різноманіття характеристик. Наприклад, значна кількість учасників були похилого віку (75 років і більше), проходили процедуру ASCT, їхнє захворювання було первинним і рефрактерним, вони продемонстрували рефрактерність до ≥ 2 послідовних ліній терапії або проходили попередню CAR T-клітинну терапію. • Клінічно значущі, суттєві та тривалі відповіді на лікування спостерігалися в учасників із LBCL та DLBCL. Окрім того, показники ефективності були аналогічними в попередньо визначених підгрупах учасників. <ul style="list-style-type: none"> ○ На основі оцінки, проведеної ННК, з урахуванням критеріїв Лугано показник ORR серед учасників із LBCL склав 63,1%, а частота CR – 38,9%. Після медіани подальшого спостереження (тобто 10,7 місяця) медіана DOR у всіх учасників, які продемонстрували відповідь, дорівнювала 12 місяців. ○ На основі оцінки, проведеної ННК, з урахуванням критеріїв Лугано показник ORR серед учасників із DLBCL склав 61,9%, а частота CR – 38,8%. Після медіани подальшого спостереження (тобто 11,0 місяця) медіана

abbvie

Епкорітамаб
Звіт про клінічне випробування № 2

	<p>DOR у всіх учасників, які продемонстрували відповідь, дорівнювала 12 місяців.</p> <ul style="list-style-type: none"> Профіль безпеки Епкорітамабу вважається прийнятним з точки зору контролю за умови належного моніторингу та застосування заходів для ослаблення негативних наслідків, зокрема завдяки відкладенню доз і/або симптоматичній терапії, а також він узгоджується з профілем, притаманним біспецифічному CD3/CD20-спрямованому активатору Т-клітин. До AESI належали CRS, ICANS і CTLS; усі ці явища мали ступінь тяжкості не вище рівня 1 або 2. Загальний профіль безпеки Епкорітамабу є прийнятним у цій популяції пацієнтів із рецидивуючою / рефрактерною LBCL із обмеженими варіантами лікування.
--	--

**Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)**



Менеджер з реєстрації
Галамай Г.А

ЗВІТ
про клінічне випробування № 3

1. Назва зареєстрованого лікарського засобу	Тепкінлі
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	Еббві С.р.л. Генмаб ІОС, Інк.
4. Проведені дослідження	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	ЕPCORE™ NHL-3 Безпека і попередня ефективність Елкорітамабу (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) серед учасників із Японії з рецидивуючою або рефрактерною (P/P) В-клітинною неходжкінською лімфомою (В-НХЛ) – відкрите клінічне випробування фази 1/2 з підвищенням дози та застосуванням препарату в розширених когортах Первинний аналіз частини ескалації дози та когорти ДВБКЛ з частини розширення монотерапії GCT3013-04 Версія 1.0 08 серпня 2022 р.
6. Фаза клінічного випробування	1/2
7. Період проведення клінічного випробування	Етап підвищення дози: 20 серпня 2020 р. – 31 січня 2022 р. Етап розширення популяції для дозування: 06 січня 2021 р. – 31 січня 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	<u>Етап підвищення дози</u> Для етапу підвищення дози цього дослідження планувалася вибірка в розмірі 18 учасників із даними, придатними для оцінки токсичності, яка вимагає обмежити дозу (DLT). Загалом

	<p>9 учасників отримували Епкорітамаб у повній дозі 24 мг (n=3) і 48 мг (n=6).</p> <p><u>Етап розширення популяції для дозування</u></p> <p>Вибірка з 35 учасників планувалася як когорта DLBCL етапу розширення популяції. Загалом 36 учасників отримали Епкорітамаб у такому режимі дозування: 0,16 мг початкової дози, 0,8 мг проміжної дози та 48 мг повної дози.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><u>Етап підвищення дози</u></p> <p>Первинна ціль цього дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Визначити максимальну переносиму дозу (MTD) і/або рекомендовану дозу фази 2 (RP2D) <p>Другорядні цілі цього дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Визначити переносимість Епкорітамабу • Визначити профіль ФК після однієї та множинних доз • Оцінити імуногенність • Оцінити попередню ефективність лікування лімфоми за критеріями Лугано • Оцінити попередню ефективність лікування лімфоми за критеріями відповіді лімфоми на імунотерапію (LYRIC) • Оцінити попередню ефективність лікування лімфоми <p><u>Етап розширення популяції для дозування</u></p> <p>Первинна ціль цього дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити ефективність лікування лімфоми за критеріями Лугано <p>Другорядні цілі цього дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Додатково оцінити ефективність лікування лімфоми за критеріями Лугано • Додатково оцінити ефективність лікування лімфоми за критеріями LYRIC • Додатково оцінити ефективність лікування лімфоми • Оцінити безпечність і переносимість Епкорітамабу • Оцінити параметри ФК та імуногенність Епкорітамабу • Додатково оцінити попередню протипухлинну активність Епкорітамабу

11. Дизайн клінічного випробування

Це відкрите, інтервенційне, багатокогортне дослідження GCT3013-04 фази 1/2, яке проводиться в одній країні серед учасників-японців із рецидивуючою / рефрактерною (P/P) В-клітинною неходжкінською лімфомою (B-NHL). Дослідження передбачає 2 етапи: етап підвищення дози й етап розширення популяції, який у свою чергу складається з монотерапії та комбінованої терапії.

Елкорітамаб вводили як підшкірну (SC) ін'єкцію циклами по 28 днів. Режим дозування Елкорітамабу складався з початкової дози 0,16 мг у циклі 1 день 1 (Ц1Д1), проміжної дози 0,8 мг у циклі 1 день 8 (Ц1Д8) і повної дози в циклі 1 день 15 (Ц1Д15), циклі 1 день 22 (Ц1Д22) і надалі та реалізовувався за такою схемою:

- Цикли 1–3: дні 1, 8, 15 і 22 (один раз на тиждень [QW])
- Цикли 4–9: дні 1–15 (раз на 2 тижні [Q2W])
- Цикл 10 і наступні до настання неприйнятної токсичності, прогресування захворювання або закінчення клінічного випробування: день 1 (раз на 4 тижні [Q4W])

Щоб мінімізувати частоту виникнення та тяжкість синдрому вивільнення цитокінів (CRS), використовувався метод поетапного підвищення дози. Профілактичний прийом кортикостероїдів у зв'язку з імовірністю розвитку CRS був обов'язковим під час циклу 1 на обох етапах дослідження.

Щоб визначити максимальну переносиму дозу (MTD) і повну дозу Елкорітамабу в учасників японського походження та на основі цих даних вибрати рекомендовану дозу фази 2 (RP2D), етап підвищення дози передбачав модифікований підхід за схемою 3+3. Оцінювали повні дози Елкорітамабу 24 мг і 48 мг та вводили їх під час Ц1Д15, Ц1Д22 і надалі. У жодного учасника не виникло DLT, а MTD не було досягнуто. Повну дозу Елкорітамабу 48 мг для режиму RP2D вибрали на основі ФК / фармакодинамічного моделювання. Таке рішення підтверджували всі доступні дані (ФК, фармакодинаміка, безпека і ефективність), отримані на етапі підвищення дози в рамках досліджень GCT3013-04 та GCT3013-01.

Щоб додатково оцінити ефективність, параметри ФК і безпека режиму RP2D (0,16 мг початкова доза, 0,8 мг проміжна доза та 48 мг повна доза), етап розширення популяції

	<p>для монотерапії проводили у 2 когортах учасників із P/P DLBCL або фолікулярною лімфомою (FL) ступеня злоякісності 1-3A.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Характеристики учасників, набраних в етапи підвищення дози та розширення популяції для монотерапії:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вік ≥ 20 років. • Особи японського походження, які належать до монголоїдної раси. • Підтверджені ознаки CD20-позитивного новоутворення зі зрілих В-клітин відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2016 року (Swerdlow et al., 2016) або класифікації ВООЗ 2008 року на основі репрезентативного звіту з результатами гістопатологічного дослідження. • Лікування щонайменше 2 лініями системної протипухлинної терапії, зокрема принаймні 1 лінія моноклональних антитіл (mAb) до CD20. • Прояви захворювання, які можна кількісно оцінити, зокрема за результатами комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ), тобто 2 чітко обмежованих осередки / вузли або більше розміром за довгою віссю $>1,5$ см та короткою віссю $>1,0$ см або 1 чітко обмежований осередок / вузол розміром за довгою віссю $>2,0$ см та короткою віссю $\geq 1,0$ см. • Відповідність критеріям попередньо визначеного за протоколом періоду вимивання протипухлинних препаратів; очікувана тривалість життя понад 3 місяці за умови застосування стандартних протоколів лікування. • Також критеріям включення відповідали учасники з діагнозом DLBCL, у яких попередня терапія високими дозами (HDT) і результати трансплантації аутологічних стовбурових клітин (ASCT) були незадовільними або які не відповідали вимогам для HDT-ASCT через вік, загальний стан пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою Східної кооперативної групи вивчення раку (ECOG), супутні захворювання та/або недостатню відповідь на попередню терапію. <p>На етапі підвищення дози в учасників діагностували одне з таких захворювань:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • DLBCL (уперше виявлена пухлина або із гістологічними ознаками трансформації) • В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності (HGBCL) • Первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома (PMBCL) • Фолікулярна лімфома (FL) • Лімфома з клітин маргінальної зони (MZL) із клітин вузла, клітин поза вузлом або клітин слизової оболонки чи селезінки • Мала лімфоцитарна лімфома (SLL) <p>На етапі розширення популяції для монотерапії в учасників діагностували одне з таких захворювань:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DLBCL без додаткових уточнень (NOS; відповідно до класифікації ВООЗ 2016 року), зокрема змінена на основі будь-якого субтипу лімфоми, що повільно росте, за результатами гістопатологічного аналізу, окрім хронічного лімфоцитарного лейкозу та макроглобулінемії Вальденстрема • DLBCL із двома (DH) або трьома (TH) транслокаціями
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Лікарський засіб Елкорітамаб надавався у вигляді концентрату для приготування розчину у 2 концентраціях: 5 мг/мл і 60 мг/мл. Розведені дози готували за допомогою розчину для розведення в асептичних умовах відповідно до вимог аптеки на базі центру.</p> <p>Під час обох етапів дослідження початкову дозу 0,16 мг вводили в Ц1Д1, а проміжну дозу 0,8 мг – в Ц1Д8. На етапі підвищення дози повну дозу Елкорітамабу 24 мг або 48 мг вводили в Ц1Д15, Ц1Д22 і надалі. На етапі розширення популяції для монотерапії учасники отримували повну дозу Елкорітамабу 48 мг в Ц1Д15, Ц1Д22 і надалі відповідно до вимог етапу підвищення дози.</p> <p>Елкорітамаб вводили як підшкірну ін'єкцію.</p> <p>Для етапу підвищення дози та етапу розширення популяції за участі пацієнтів із DLBCL були надані партії препарату із зазначеними нижче номерами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Елкорітамаб 5 мг/мл: В3323, В3576 • Елкорітамаб 60 мг/мл: В3324, В3409, В3705, В3719

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	<p>Дослідникам дозволяли за потреби застосовувати супутню терапію або препарати, щоб забезпечити належну медичну допомогу для підтримки стану здоров'я учасників.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для лікування CRS учасникам рекомендували підтримувальну терапію, зокрема інфузії фізіологічного розчину, системні глюкокортикостероїди, протиалергічні препарати, жарознижувальні лікарські засоби, препарати для підтримки артеріального тиску (вазопресори), моноклональні антитіла до IL-6R, IL-6 або IL-1 (наприклад, тоцилізумаб, сілтуксимаб і/або анакінра) і доступ до систем низькопоточної та високопоточної оксигенації та неінвазивної вентиляції легень із позитивним тиском. • Учасники, які через тип лімфоми, навантаження пухлини, порушення функції нирок та/або підвищений показник сечової кислоти належать до групи підвищеного ризику синдрому лізису пухлини (TLS), рекомендували належну гідратацію та профілактичний прийом препарату для зниження рівня сечової кислоти. Для усунення ознак TLS дослідник на власний розсуд міг призначити підтримувальну терапію, зокрема препарат расбуриказу. • Залежно від ступеня тяжкості та клінічних умов, лікування TFR дозволяється на розсуд дослідника. Пропонували призначити кортикостероїди при TFR ступеня тяжкості 2 і вище, але остаточне рішення ухвалював дослідник. Також могли призначатися нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), тобто ібупрофен 400–600 мг перорально кожні 4–6 годин за потреби, і/або наркотичні анальгетики для контролю болю. • Прийом антибіотиків, противірусних і протигрибкових лікарських засобів дозволяли в рамках профілактичних заходів. • Фактори росту, а також переливання еритроцитів і тромбоцитів дозволяли призначати під час лікування

	<p>Епкорітамабом, за винятком періоду оцінювання DLT (тобто протягом перших 28 днів прийому доз циклу 1). Якщо нейтропенія ступеня тяжкості 3 і вище розвивалася повторно, застосування факторів росту було обов'язковим.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><u>Етап підвищення дози</u> Ефективність оцінювали за такими параметрами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота загальної відповіді (ORR) за оцінкою дослідника на основі критеріїв Лугано • Повна відповідь (CR) за оцінкою дослідника на основі критеріїв Лугано • Тривалість відповіді (DOR) за оцінкою дослідника на основі критеріїв Лугано • Вживаність без прогресування захворювання (PFS) за оцінкою дослідника на основі критеріїв Лугано • Показник ORR за оцінкою дослідника на основі критеріїв LYRIC • Частота CR за оцінкою дослідника на основі критеріїв LYRIC • Показник DOR за оцінкою дослідника на основі критеріїв LYRIC • Показник PFS за оцінкою дослідника на основі критеріїв LYRIC • Час до наступної протилімфомної терапії (TTNT) • Загальна вживаність (OS) <p><u>Етап розширення популяції для дозування</u> Ефективність оцінювали за такими параметрами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Показник ORR відповідно до оцінки незалежного наглядового комітету (ННК) за критеріями Лугано • Частота CR за оцінкою ННК на основі критеріїв Лугано • Показник DOR за оцінкою ННК на основі критеріїв Лугано • Показник PFS за оцінкою ННК на основі критеріїв Лугано • Тривалість повної відповіді (DOCR) за оцінкою ННК на основі критеріїв Лугано

	<ul style="list-style-type: none"> • Час до повної відповіді (TTCR) за оцінкою ННК на основі критеріїв Лугано • Час до відповіді (TTR) за оцінкою ННК на основі критеріїв Лугано • Показник ORR за оцінкою ННК на основі критеріїв LYRIC • Частота CR за оцінкою ННК на основі критеріїв LYRIC • Показник DOR за оцінкою ННК на основі критеріїв LYRIC • Показник PFS за оцінкою ННК на основі критеріїв LYRIC • Показник DOCR за оцінкою ННК на основі критеріїв LYRIC • Показник TTCR за оцінкою ННК на основі критеріїв LYRIC • Показник TTR за оцінкою ННК на основі критеріїв LYRIC • TTNT • OS • Частота і тривалість негативного статусу мінімальної залишкової хвороби (MRD)
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><u>Етап підвищення дози</u> Безпечність оцінювали за такими параметрами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Токсичність, що вимагає обмеження дози (DLT) • Побічні ефекти • Клінічні лабораторні аналізи (біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові) • Вимірювання цитокінів <p><u>Етап розширення популяції для дозування</u> Безпечність оцінювали за такими параметрами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Побічні ефекти • Клінічні лабораторні аналізи • Вимірювання цитокінів
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>На етапах підвищення дози та розширення популяції DLBCL для монотерапії не перевіряли жодної формальної гіпотези.</p>

Дані учасників і показники ефективності вивчали в усій аналізованій сукупності (FAS), до якої належали всі учасники, які отримали 1 дозу Епкорітамабу або більше. Аналіз безпечності здійснювали у вибірці безпечності, котра збігалася з FAS.

Розмір вибірки

Щоб визначити явища DLT і повну дозу Епкорітамабу для режиму RP2D, на етапі підвищення дози цього дослідження планувалася вибірка в розмірі 18 учасників із даними, придатними для оцінки DLT. Розмір вибірки для етапу розширення популяції для монотерапії розраховували на основі узгоджених результатів, отриманих від учасників японського походження, а також даних попередніх досліджень за участі осіб з інших країн (не Японія).

За підрахунками на основі дослідження GCT3013-01 показник ORR для учасників із DLBCL з інших країн (не Японія) склав 45% для учасників. Вважалося, що частота відповіді, яка перевищувала 35% для учасників-японців із DLBCL, вказувала на клінічну релевантність і узгодженість із попередніми результатами. Вибірку з 35 учасників затвердили для когорти DLBCL етапу розширення популяції. Тому щонайменше 13 із 35 (37%) учасників повинні були продемонструвати відповідь на лікування, щоб бажаний показник ORR перевищив 35%. Якщо взяти до уваги припущення, що фактичний ORR складає 45%, то імовірність того, що принаймні 13 учасників матимуть відповідь на лікування, дорівнює 87%.

Ефективність і безпечність

Окрім дослідника, відповідь на досліджуване лікування та прогресування хвороби на етапі розширення популяції для монотерапії централізовано оцінював ННК за критеріями Лугано та LYRIC. На етапі підвищення дози оцінку даних проводив лише дослідник.

Безперервні дані підсумовували методами описової статистики та визначали середнє значення, стандартне відхилення, медіану й діапазон. Категоріальні дані підсумовували за допомогою підрахунку частотності подій, а також довірчого інтервалу 95% (CI), якщо він застосовувався. За методом Каплана – Майєра отримували підсумкові описові висновки на основі даних про

	<p>час до настання події. Аналізи чутливості виконали для когорти DLBCL із розширеної популяції, застосувавши дані додаткових попередньо визначених популяцій для аналізу.</p> <p><u>Змінення початково запланованих аналізів</u></p> <p>З огляду на відсутність даних біопсії пухлини на вихідному рівні, необхідність отримання згоди пацієнта та/або непридатність результатів для оцінки, усі пошукові аналізи MRD виконували у вибірці MRD на основі придатних для оцінювання даних. Вона включала всіх учасників із FAS, у яких під час лікування отримали щонайменше один зразок для аналізу MRD. До того ж пошуковий аналіз MRD проводили за даними ctDNA, а не за мононуклеарними клітинами в периферичному руслі (PBMC), оскільки чутливість аналізу на основі PBMC була незадовільною.</p> <p>На той момент аналіз нейтралізуючих антитіл до Епкорітамабу не виконували через низьку кількість зразків, у яких виявлено антитіла до Епкорітамабу. Аналізи методом проточної цитометрії не виконували через проблеми з логістикою.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p><u>Етап підвищення дози (N=9)</u></p> <p>Згідно з вимогами протоколу, усі учасники належали до монголоїдної раси та були японцями за етнічним походженням. Майже всі учасники (88,9%) були чоловічої статі. Медіана віку склала 64,0 року (діапазон: 42, 74).</p> <p><u>Етап розширення популяції для дозування (N=36)</u></p> <p>Згідно з вимогами протоколу, усі учасники належали до монголоїдної раси та були японцями за етнічним походженням. 19 осіб (52,8%) були жіночої статі. Медіана віку склала 68,5 року (діапазон: 44; 89).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Етап підвищення дози (N=9)</u></p> <p>Повну дозу Епкорітамабу 48 мг для режиму RP2D вибрали на основі ФК / фармакодинамічного моделювання. Таке рішення підтверджували всі доступні дані (ФК, фармакодинаміка, безпека і ефективність), отримані на етапі підвищення дози в рамках досліджень GCT3013-04 та GCT3013-01.</p> <p>Режим RP2D для Епкорітамабу передбачав метод поетапного підвищення дози та складався з початкової дози 0,16 мг (Ц1Д1),</p>

	<p>проміжної дози 0,8 мг (Ц1Д8) і повної дози 48 мг (Ц1Д15, Ц1Д22 й надалі) протягом 28-денних циклів, де дозу вводили QW під час циклів 1–3, Q2W під час циклів 4–9 і Q4W під час циклів 10+, поки учасник не відповідав одному з критеріїв для припинення лікування.</p> <p>За оцінкою дослідника на основі критеріїв Лугано, показник ORR (CR + часткова відповідь [PR]) учасників етапу підвищення дози (N=9, зокрема учасників із DLBCL, HGBCL і FL) склав 55,6% (95% CI: 21,2; 86,3), де 44,4% (n=4) та 11,1% (n=1) учасників досягли найкращої CR та PR відповідно. Частота CR була 44,4% (95% CI: 13,7; 78,8).</p> <p>У всіх учасників на вихідному рівні не виявлено антитіл до лікарського засобу (ADA). Під час лікування в 1 (11,1%) учасника був ADA-позитивний статус із титром ≥ 1. У цього учасника спостерігався перехідний ADA-позитивний статус із Ц1Д22 до Ц2Д22, далі в усіх наступних часових точках він мав ADA-негативний статус. Наявність антитіл ADA не вплинула на ефективність і безпечність лікування цього учасника.</p> <p><u>Етап розширення популяції для дозування (N=36)</u></p> <p>На дату припинення збору даних від 31 січня 2022 року медіана тривалості подальшого спостереження склала 8,4 місяця (діапазон: 1,5; 12,0) для когорти DLBCL етапу розширення популяції.</p> <p>Згідно з оцінкою ННК на основі критеріїв Лугано, показник ORR (CR + PR) був 55,6% (95% CI: 38,1; 72,1), де 44,4% (n=16) та 11,1% (n=4) учасників досягли найкращої CR та PR відповідно. Частота CR була 44,4% (95% CI: 27,9; 61,9); цей показник підтверджує клінічно значущу ефективність у популяції пацієнтів із високою незадоволеною потребою в лікуванні. Показник ORR загалом узгоджувався в усіх попередньо визначених групах.</p> <p>За результатами оцінки ННК вимоги медіани DOR не були виконані. Розрахований відсоток учасників, які продовжували демонструвати відповідь через 6 місяців, склав 69,3%, а через 9 місяців – 59,4% (в обох випадках усі учасники з відповіддю на лікування); у 61,9% учасників з повною відповіддю (CR) цей статус залишився незмінним через 6 і 9 місяців.</p>
--	--

	<p>Медіана TTR і TTCR були 1,4 та 2,6 місяця відповідно.</p> <p>Медіана PFS склала 4,1 місяця (95% CI: 1,2, не виконано).</p> <p>Після медіани подальшого спостереження (тобто 8,4 місяця) медіана OS не була досягнута. Попередньо розраховане значення у відсотках учасників, які через 9 місяців були живі, дорівнювало 59,8% (95% CI: 38,5; 75,8).</p> <p>За результатами аналізу MRD на основі ДНК, що виділяється пухлинами та циркулює в крові (ctDNA), 17 із 29 учасників, у яких під час лікування отримали щонайменше 1 зразок для аналізу MRD і дані яких були придатні для оцінки MRD, досягли MRD-негативного статусу (58,6%; 95% CI: 38,9; 76,5). Із 17 учасників із MRD-негативним статусом найкращу загальну відповідь CR продемонстрували 15 учасників, а відповідь PR була у 2 учасників. Серед 17 учасників вимоги щодо медіани тривалості MRD-негативного статусу не були виконані, а за розрахунками 100% учасників (95% CI: 100; 100) зберегли MRD-негативний статус через 6 місяців. Серед учасників із DLBCL, які мали MRD-негативний статус, показник PFS був довшим порівняно з учасниками з MRD-позитивним статусом.</p> <p>Один (2,9%) учасник мав ADA-позитивний статус на вихідному рівні (титр <1) до Ц2Д22, у всіх наступних часових точках його статус був ADA-негативним. Один учасник з ADA-негативним статусом на вихідному рівні отримав ADA-позитивний статус (титр <1) лише в Ц6Д15, але в усіх наступних часових точках його статус був ADA-негативним. ADA-статус одного додаткового учасника залишився невизначеним під час дослідження. Загалом наявність антитіл ADA не вплинула на ефективність і безпечність лікування цих учасників.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><u>Етап підвищення дози (N=9)</u></p> <p>Під час відповідного періоду оцінювання не виявили DLT. Також не визначили дозу MTD.</p> <p>На дату припинення збору даних у всіх 9 учасників (у когортах 24 мг і 48 мг) на етапі підвищення дози зафіксовано щонайменше 1 побічний ефект, який виник під час лікування (TEAE). Найчастіше повідомляли про такі TEAE: CRS (8 [88,9%] учасників), еритема в місці ін'єкції (5 [55,6%] учасників), зниження числа тромбоцитів (4 [44,4%] учасники), нудота (4 [44,4%] учасники), анемія (4 [44,4%] учасники),</p>

	<p>реакція в місці ін'єкції (3 [33,3%] учасники), зниження числа нейтрофілів (3 [33,3%] учасники) і зниження числа білих кров'яних тілець (3 [33,3%] учасники).</p> <p>ТЕАЕ ступеня тяжкості 3 або 4 реєстрували в 7 (77,8%) учасників. Найпоширенішими були (у $\geq 30\%$ учасників) зниження числа нейтрофілів (33,3%; 3 учасники) і зниження числа білих кров'яних тілець (33,3%; 3 учасники).</p> <p>Серйозні ТЕАЕ документували в 1 (11,1%) учасника: CRS (дослідник уважав, що це явище пов'язане з Елкорітамабом) і знижений рівень свідомості (на думку дослідника, зв'язок з Елкорітамабом був відсутній).</p> <p>ТЕАЕ, що призвели до смерті (ступеня 5), були відсутні. Чотири учасники (44,4%) померли. Основною причиною смерті було прогресування захворювання.</p> <p>Не було учасників з ТЕАЕ, через які лікування довелося припинити. В одного учасника зафіксований ТЕАЕ, унаслідок якого введення дози відклали (зниження числа нейтрофілів, затримка на 1 день).</p> <p>Синдром CRS, який віднесли до категорії AESI, зареєстровано у 8 (88,9%) учасників. CRS мав ступінь тяжкості не вище 1 у 5 (55,6%) учасників, ступінь 2 – у 2 (22,2%) учасників і ступінь 3 – в 1 (11,1%) учасника. Випадки CRS ступеня тяжкості 4 і вище не траплялися. Жоден випадок CRS не призвів до припинення лікування або затримки дози. Найчастішим симптомом CRS була підвищена температура тіла (88,9% учасників). Медіана часу до настання першого випадку CRS дорівнювала 13,5 дня (діапазон: 2, 16). На дату припинення збору даних явище CRS усунули в усіх 8 учасників із медіаною часу 7,0 дня (діапазон: 2, 21).</p> <p>У жодного учасника не розвинувся ICANS.</p> <p>Синдром CTLS, який віднесли до категорії AESI, зареєстровано в 1 (11,1%) учасника. Синдром CTLS у цього учасника був ступеня тяжкості 2 (після початкової дози) і тривав 2 дні, потім отримав ступінь тяжкості 3 (після проміжної дози) і тривав 3 дні, після чого мав ступінь тяжкості 2 (після першої повної дози 48 мг) і тривав 2 дні; усі явища вдалося усунути завдяки відповідній терапії.</p> <p>Етап розширення популяції для дозування (N=36)</p>
--	--

	<p>На дату припинення збору даних у всіх 36 учасників когорти DLBCL на етапі розширення популяції зареєстровано 1 ТЕАЕ або більше. Найчастіше повідомляли про такі ТЕАЕ (у $\geq 20\%$ учасників): CRS (30 [83,3%] учасників), реакція в місці ін'єкції (21 [58,3%] учасників), зниження числа нейтрофілів (13 [36,1%] учасників), гіпокаліємія (10 [27,8%] учасників), зниження числа лімфоцитів (9 [25,0%] учасників), зниження числа тромбоцитів (8 [22,2%] учасників) і зниження апетиту (8 [22,2%] учасників). Для довідки: випадки анемії траплялися рідше в когорті DLBCL на етапі розширення популяції (11,1%), ніж під час етапу підвищення дози (44,4%).</p> <p>ТЕАЕ ступеня тяжкості 3 або 4 реєстрували в 31 (86,1%) учасника. Найчастішими серед них були (в $\geq 10\%$ учасників) зниження числа нейтрофілів (36,1%; 13 учасників), зниження числа лімфоцитів (25,0%; 9 учасників), гіпокаліємія (16,7%; 6 учасників), зниження числа тромбоцитів (13,9%; 5 учасників) і зниження числа лімфоцитів білих кров'яних тілець (13,9%; 5 учасників).</p> <p>Серйозні ТЕАЕ документували у 15 (41,7%) учасників. Синдром CRS був найчастішим серйозним ТЕАЕ (7 [19,4%] учасників), а також серйозним ТЕАЕ, пов'язаним із лікуванням (7 [19,4%] учасників). Решту серйозних ТЕАЕ фіксували по 1 випадку (2,8%) в окремих учасників.</p> <p>ТЕАЕ, що призвели до смерті (ступеня 5), були відсутні. Тринадцять учасників (36,1%) померли під час дослідження. Основною причиною смерті було прогресування захворювання.</p> <p>ТЕАЕ, через які лікування припинили, мали 2 (5,6%) учасники: хронічний мієломоніцитарний лейкоз і карцинома печінки. Обидва явища, на думку дослідника, не були пов'язані з Елкорітамабом. Про ТЕАЕ, унаслідок яких введення дози відклали, повідомляли в 15 (41,7%) учасників; найпоширенішими явищами були CRS (3 учасники; 8,3%), зниження числа нейтрофілів (3 учасники; 8,3%) та інфекція сечовивідних шляхів (2 учасники; 5,6%).</p> <p>Синдром CRS, який віднесли до категорії AESI, зареєстрували в 30 (83,3%) учасників. CRS мав ступінь тяжкості не вище 1 у 18 (50,0%) учасників, ступінь 2 – у 9 (25,0%) учасників і ступінь 3 – у 3 (8,3%) учасників. Випадки CRS ступеня тяжкості 4 і вище не траплялися. Жоден випадок CRS не призвів до</p>
--	---

	<p>припинення лікування. У 3 (8,3%) учасників унаслідок CRS введення дози затримали. Найчастішим симптомом CRS була підвищена температура тіла (83,3% учасників). Медіана часу до настання першого випадку CRS дорівнювала 15,5 дня (діапазон: 2, 28), що корелює із часом отримання першої повної дози Епкорітамабу. На дату припинення збору даних усі із 61 події CRS були усунені з медіаною часу 2,0 дня (діапазон: 1, 14).</p> <p>Синдром ICANS, який віднесли до категорії AЕSI, зареєстровано в 1 (2,8%) учасника. Явище було серйозним, дослідник вважав його пов'язаним з Епкорітамабом, із максимальним ступенем тяжкості 1. Час до початку ICANS склав 5 днів, і через 3 дні лікування явище зникло.</p> <p>У жодного учасника когорти DLBCL не розвинувся синдром CTLS.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • За результатами аналізу загальної безпечності, ефективності та даних ФК етапу підвищення дози, а також ФК моделювання режим RP2D Епкорітамабу в учасників японського походження складався з початкової дози 0,16 мг (Ц1Д1), проміжної дози 0,8 мг (Ц1Д8) і повної дози 48 мг (Ц1Д15, Ц1Д22 й далі). Під час відповідного періоду оцінювання не виявили DLT. Також не визначили жодної дози MTD. • ФК-профіль Епкорітамабу в учасників японського походження відзначався повільним всмоктуванням та пропорційним збільшенням показників C_{max}, AUC_{0-∞} та AUC_{0-last} залежно від дози, яка підвищувалася з 24 мг до 48 мг. • Клінічно значущі суттєві та тривалі відповіді на лікування спостерігалися в учасників із DLBCL. На основі проведеної ННК оцінки за критеріями Лугано показник ORR склав 55,6%, а частота CR – 44,4%. Після медіани подальшого спостереження (тобто 8,4 місяця) медіани DOR не досягли. • Профіль безпечності Епкорітамабу в учасників із Японії, які мали DLBCL, вважається прийнятним з точки зору контролю за умови належного моніторингу та застосування заходів для ослаблення негативних наслідків, зокрема завдяки відкладенню доз і/або симптоматичній терапії, а також він узгоджується з профілем, притаманним біспецифічному CD3/CD20-спрямованому активатору T-



Епкорітамаб
Звіт про клінічне випробування № 3

клітин. До AESI належали CRS, ICANS і CTLS, і всі ці явища мали ступінь тяжкості не вище 1 або 2.

**Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)**



(підпис)

Менеджер з реєстрації
Галамай Г.А

ЗВІТ
про клінічне випробування № 4

1. Назва зареєстрованого лікарського засобу	Тепкінлі
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	Еббві С.р.л. Генмаб ЮС, Інк.
4. Проведені дослідження	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження Епкорітамабу фази 1/2 з етапом підвищення дози серед пацієнтів із рецидивуючою, прогресуючою або рефрактерною В-клітинною лімфомою. GCT3013-01 – підвищення (FL) Версія 1 27 вересня 2023 р.
6. Фаза клінічного випробування	1/2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата ініціювання: 26 червня 2018 р. Дата завершення: клінічне випробування триває
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Данія, Нідерланди, Іспанія та Сполучене Королівство
9. Кількість досліджуваних	Максимальна кількість вибірки для етапу підвищення дози складала 70 учасників. Загалом 68 учасників отримували Епкорітамаб у повній дозі в діапазоні від 0,0128 мг до 60 мг.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль <ul style="list-style-type: none"> • Визначити максимальну переносиму дозу (MTD) і рекомендовану дозу фази 2 (RP2D) Другорядні цілі <ul style="list-style-type: none"> • Визначити переносимість Епкорітамабу • Визначити профіль ФК після однієї та множинних доз

	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінити імуногенність • Оцінити ефективність для лікування лімфоми
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це відкрите дослідження фази 1/2, яке вперше проводиться за участі людини (FHN) та включає осіб віком від 18 років із рецидивуючою, прогресуючою та/або рефрактерною лімфомою зі зрілих В-клітин. Клінічне випробування включає 3 етапи, зокрема етап підвищення дози, етап розширення популяції та етап оптимізації. У цьому звіті виключно описано результати етапу підвищення дози. Етапи розширення популяції та оптимізації досі продовжуються, а їхні результати представлені в окремих звітах.</p> <p>Епкорітамаб вводили у вигляді підшкірної (SC) ін'єкції циклами по 28 днів. На етапі підвищення дози Епкорітамаб вводили один раз на тиждень (QW) під час циклів 1 та 2, один раз кожні 2 тижні (Q2W) упродовж циклів 3–6 та один раз кожні 4 тижні (Q4W) від циклу 7 і надалі (до виникнення неприйнятної токсичності, прогресування захворювання [PD] або відкликання згоди).</p> <p>Етап підвищення дози проводився згідно з дизайном mBOIN. Оцінювали всі 12 повних (фіксованих) рівнів доз від 0,0128 мг до 60 мг (0,0128; 0,04; 0,12; 0,38; 0,76; 1,5; 3; 6; 12; 24; 48 і 60 мг). У когортах 1–5 учасники отримували початкову дозу (0,004; 0,0128; 0,04 або 0,12 мг), а потім повну дозу Епкорітамабу (0,0128; 0,04; 0,12; 0,38 або 0,76 мг). Починаючи з когорти 6 (повна доза 1,5 мг) після початкової дози запровадили проміжну дозу, яка передувала повній дозі. У такий спосіб планувалося звузити значну прогалину між початковою дозою та повною дозою, яку постійно підвищували, а також мінімізувати ймовірність синдрому вивільнення цитокінів (CRS). Проміжні дози досліджувалися в діапазоні від 0,25 мг до 1,6 мг (0,25; 0,5; 0,8 або 1,6 мг) після початкових доз від 0,04 мг до 0,16 мг. На етапі підвищення дози вивчалися 17 режимів дозування.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Вік учасників, набраних в етап підвищення дози дослідження, складав 18 років і більше, вони мали бал 0, 1 або 2 загального стану пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою Східної кооперативної групи вивчення раку (ECOG), демонстрували підтверджені ознаки CD20-позитивного новоутворення зі зрілих В-клітин відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (BOOЗ) 2016 року або класифікації BOOЗ 2008 року на основі репрезентативного звіту</p>

	з результатами гістопатологічного дослідження; до передбачених дослідженням підтипів неходжкінської лімфоми належали дифузна В-великоклітинна лімфома (DLBCL; вперше виявлена або змінена), В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності, первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома (PMBCL), фолікулярна лімфома (FL), лімфома з клітин мантиї, мала лімфоцитарна лімфома та лімфома з клітин маргінальної зони (з клітин вузла, клітин поза вузлом або клітин слизової оболонки). В учасників діагностували рецидивуючу, прогресуючу або рефрактерну В-клітинну лімфому після терапії моноклональними антитілами до CD20 (наприклад, рітуксімабом), можливо, у комбінації з хіміотерапією, та/або в них зафіксували рецидив після трансплантації аутологічних стовбурових клітин, а всі стандартні методи лікування для них стали неприйнятними чи неефективними. Учасники мали принаймні 1 осередок захворювання, який можна кількісно оцінити, зокрема за результатами комп'ютерної томографії (КТ) / магнітно-резонансної томографії (МРТ).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Елкорітамаб постачався у вигляді концентрату для приготування розчину у 2 концентраціях: 5 мг/мл і 60 мг/мл. Розведені дози готували за допомогою розчину для розведення в асептичних умовах відповідно до вимог аптеки на базі центру. Для етапу підвищення дози в рамках дослідження були надані партії препарату із зазначеними далі номерами. <ul style="list-style-type: none"> • Елкорітамаб 5 мг/мл: B2575-01, B2672-01, B2700-01, B2932-01, B3020-01, B3103-01, B3471, B3573, B3643, B6343, B3303, B3189, B3211, B3013-01, B3021-01, B4065 і B3759. • Елкорітамаб 60 мг/мл: B3024-01, B3166, B3148-01, B3299, B3397, B3472, B3650, B3729, B3574, B3544, B3872, B4064, B4110, B3403, B3871 та B3212.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Супутня терапія дозволяється з метою забезпечення належної медичної допомоги учасникам і може призначатися за медичними показаннями, за винятком протипухлинних препаратів для лікування лімфоми.
16. Критерії оцінки	Оцінки ефективності проводилися згідно з графіком візитів за

ефективності	протоколом і включали таке: візуалізаційні обстеження, фізикальні огляди з оцінкою симптомів, що підтверджують генералізацію патологічного процесу, загальний стан пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою ECOG, та інші процедури за потреби. Усі оцінки ефективності проводилися протягом усього випробування до моменту прогресування хвороби або відкликання згоди на участь у випробуванні.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпечність і переносимість на етапі підвищення дози оцінювали за побічними ефектами, результатами фізикальних оглядів, клінічних лабораторних аналізів, основними показниками життєдіяльності, електрокардіограмами (ЕКГ), загальним станом пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою ECOG, неврологічним оглядом, симптомами, що підтверджують генералізацію патологічного процесу, статусом виживаності, оцінками імуногенності й оцінками безпечності на основі біомаркерів.
18. Статистичні методи	<p>Для участі в етапі підвищення дози планувалося набрати не більше 70 осіб. Дані цих учасників вважалися достатніми для планування та дизайну етапу розширення популяції.</p> <p>Для етапу підвищення дози не були передбачені первинні кінцеві точки ефективності; ефективність вбачалася як другорядна ціль для цього етапу дослідження.</p> <p>Для етапу підвищення дози аналізувалися наведені нижче вторинні кінцеві точки.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ефективність лікування лімфоми. Дані зменшення розміру пухлини (на основі процентної зміни суми діаметрів, отриманих на вихідному рівні за результатами КТ або МРТ) збирали, підсумовували та показували на графіках із розподілом за часом і у вигляді оптимальних показників зменшення з розподілом за учасниками (каскадна діаграма). Об'єктивну та найкращу відповідь (ORR, PR і CR) класифікували відповідно до рекомендацій для початкового оцінювання, визначення стадії та відповіді на лікування ходжкінської та неходжкінської лімфоми: за критеріями Лугано. • Тривалість відповіді визначили як час від моменту першого документування повної або часткової відповіді (CR або PR) до дати прогресування хвороби (PD) або смерті залежно від того, що настало раніше. Тривалість

	<p>відповіді аналізували статистичними методами, які застосовували для показника виживаності без прогресування захворювання (PFS).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Виживаність без прогресування захворювання визначили як час від дня 1 циклу 1 до дати прогресування захворювання (PD) або смерті залежно від того, що настало раніше. Значення PFS отримували для всіх учасників і репрезентували графічними способами, а також підсумовували на основі метода Каплана – Майєра. Дані PFS цензурували на дату останнього оцінювання захворювання перед початком наступної терапії протипухлинними препаратами для лікування лімфоми в учасників, у яких не реєстрували прогресування захворювання та які були живі на дату припинення збору клінічних даних. Якщо для живого учасника не проводили оцінювання стану пухлини після вихідного рівня, показник PFS цензурували на дату введення першої дози. • Час до наступної терапії протипухлинними препаратами для лікування лімфоми (TTNT) визначили як період від дня 1 циклу 1 до першого офіційно зареєстрованого початку подальшої терапії протипухлинними препаратами для лікування лімфоми або до настання смерті з будь-якої причини залежно від того, яка подія станеться першою. TTNT аналізували за допомогою статистичних методів, які застосовували для показника PFS. • Загальну виживаність (OS) визначили як час від дня 1 циклу 1 до настання смерті з будь-якої причини. OS аналізували за допомогою статистичних методів, які застосовували для показника PFS. Якщо учасник помер, але відомості про такий факт були відсутні, то OS цензурували на найближчу дату, коли точно було відомо, що учасник був іще живий. Гіпотези для цього клінічного випробування відсутні, а статистичний аналіз не проводили. <p><u>Змінення початково запланованих аналізів</u></p> <p>Оскільки підтверджений аналіз іще не розроблено, оцінки нейтралізуючих антитіл не виконували, хоча така процедура</p>
--	--

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>описана в протоколі.</p> <p>У всій групі 45 (66,2%) учасників були чоловічої статі. Медіана віку склала 67,5 року (діапазон: 21; 84). П'ятдесят шість (82,4%) учасників належали до європеїдної раси, а за етнічним походженням 58 (85,3%) учасників не були вихідцями з країн Латинської Америки або іспаномовних країн. У тридцяти п'яти (51,5%) учасників бал за шкалою ECOG на вихідному рівні складав 0, а в 29 (42,6%) учасників бал за шкалою ECOG на вихідному рівні дорівнював 1.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Дані ефективності для етапу підвищення дози продемонстрували залежність «доза – відповідь», тобто за вищих доз показники ORR і CR покращувалися. • У всіх учасників, які отримували повну дозу 48 мг (N=12), значення ORR (CR + PR) за критеріями Лугано було 66,7% (95% CI: 34,9; 90,1). Найкраща загальна відповідь для рівня дози 48 мг включала 3 випадки (25,0%) CR і 5 випадків (41,7%) PR. Для одного учасника (8,3%) повідомлено про прогресування хвороби (PD). • Для рівня дози 48 мг після медіани подальшого спостереження, яка склала 12,4 місяця (діапазон: 1, 34), медіана тривалості відповіді (DOR) була 6,0 місяця (діапазон: 1,3; НВ). Медіана PFS склала 2,8 місяця (95% CI: 1,0; 11,8). У десяти (83,3%) учасників зареєстровано подію PFS (прогресування хвороби або смерть). • Для десяти (83,3%) учасників із когорти, яка отримувала повну дозу 48 мг, зареєстровано подію TTNT (подальшу терапію протипухлинними препаратами для лікування лімфоми або смерть). Медіана TTNT склала 3,8 місяця (95% CI: 1,0; 13,5).
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • У вибірці визначення дози (DDS) на жодному рівні дози не виявлено токсичності, яка б вимагала обмеження дози (DLT). Однак повідомляли про 2 події, що відповідають критеріям DLT і зафіксовані поза вибіркою DDS для проміжних доз у 2 когортах із паралельним оцінюванням, у котрих досліджувалося застосування підвищених початкових і проміжних доз після виведення попередніх повних доз. Ці випадки DLT не вплинули б на підвищення дози або вибір дози RP2D, якби їх включили у вибірку

	<p>DDS. Тому MTD не було визначено.</p> <ul style="list-style-type: none"> • На дату припинення збору даних у всіх 68 учасників на етапі підвищення дози зафіксовано щонайменше 1 побічний ефект, який виник під час лікування (TEAE). TEAE, про які найчастіше повідомляли (загалом $\geq 25\%$ учасників), були CRS (40 [58,8%] учасників), реакція в місці ін'єкції (33 [48,5%] учасники), втома (32 [47,1%] учасники), пірексія (включно з подіями, які вважалися симптомом супутнього CRS; 20 [29,4%] учасників) і діарея (19 [27,9%] учасників). • Загалом 65 (95,6%) учасників мали TEAE, які, на думку дослідника, були пов'язані з Епкорітамабом. TEAE, пов'язані з лікуванням, про які найчастіше повідомляли, були CRS (40 [58,8%] учасників), реакція в місці ін'єкції (33 [48,5%] учасники), втома (21 [30,9%] учасник) і нейтропенія (16 [23,5%] учасників). • Загалом у 53 (77,9%) учасників виникли TEAE ступеня тяжкості 3 або вище, а в 33 (47,1%) учасників зафіксовано TEAE ступеня тяжкості 3 або вище, які дослідник уважав пов'язаними з Епкорітамабом. TEAE ступеня тяжкості 3 або вище, про які найчастіше повідомляли (загалом у $\geq 10\%$ учасників), були нейтропенія (15 [22,1%] учасників), пневмонія (11 [16,2%] учасників), гіпофосфатемія та прогресування злоякісного новоутворення (по 10 [14,7%] учасників на кожен випадок) і анемія (8 [11,8%] учасників). • TEAE ступеня тяжкості 3 або вище, про які найчастіше повідомляли та які дослідник пов'язав із Епкорітамабом, були нейтропенія (8 [11,8%] учасників), гіпофосфатемія (7 [10,3%] учасників), анемія (4 [5,9%] учасники), втома, тромбоцитопенія, зниження числа CD4-лімфоцитів, гіпокаліємія та неврологічний симптом (по 2 [2,9%] учасники на кожен випадок). Решта TEAE, зокрема лімфопенія, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня АСТ, зниження числа тромбоцитів, зниження числа нейтрофілів, синдром лізису пухлини й інфекція дихальних шляхів, зафіксовані в 1 (1,5%) учасника на кожен випадок. • До TEAE ступеня тяжкості 4, які, на думку дослідника,
--	--

	<p>мали стосунок до Епкорітамабу, належали нейтропенія (5 [7,4%] учасників), а також тромбоцитопенія, лімфопенія, зниження числа лімфоцитів і гіпофосфатемія (по 1 (1,5%) учаснику на випадок).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Серйозні ТЕАЕ документували в 45 (66,2%) із 68 учасників. Серйозні ТЕАЕ за переважним терміном, про які найчастіше повідомляли, були CRS (20 [29,4%] учасників), пневмонія і прогресування злоякісного новоутворення (по 10 [14,7%] учасників на кожен випадок). Серйозними побічними ефектами (АЕ), пов'язаними з Епкорітамабом, були CRS (20 [29,4%] учасників), неврологічний симптом (3 [4,4%] учасники) та інфекція дихальних шляхів (1 [1,5%] учасник). • ТЕАЕ, що призвели до смерті, зафіксовані в 13 (19,1%) учасників. Більшість смертей було спричинено прогресуванням злоякісного новоутворення (ТЕАЕ) (10 [14,7%] учасників). По одному учаснику померли в результаті евтаназії, унаслідок погіршення загального стану здоров'я (в обох випадках на фоні прогресування захворювання) та пневмонії через COVID-19. Жоден випадок ТЕАЕ, який призвів до смерті, не вважається пов'язаним із прийомом Епкорітамабу. • Загалом 12 (17,6%) учасників померли впродовж 30 днів після останньої дози препарату, а смерть 26 (38,2%) учасників настала впродовж 60 днів після прийому останньої дози. • Про ТЕАЕ, що призвели до припинення лікування, і ТЕАЕ, у результаті яких введення дози відклали, повідомляли у 12 (17,4%) і 34 (50,0%) учасників відповідно. Жоден випадок ТЕАЕ, який призвів до припинення лікування, не вважається пов'язаним із прийомом Епкорітамабу. • Під час дослідження загалом 40 (58,8%) учасників мали CRS. Усі ці випадки вважаються пов'язаними з лікуванням; 20 (29,4%) учасників мали CRS максимального ступеня тяжкості 1 або 2. Про випадки CRS ступеня тяжкості 3 і вище не повідомлялося.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Найпоширенішими симптомами CRS були пірексія (40 [58,8%] учасників), гіпотензія (16 [23,5%] учасників), гіпоксія (12 [17,6%] учасників), тахікардія (10 [14,7%] учасників) і застуда (7 [10,3%] учасників). Серед 40 учасників із CRS: 17 (42,5%) учасників отримували тоцилізумаб, 8 (20,0%) учасників – кортикостероїди й 4 (10,0%) учасники – тоцилізумаб і кортикостероїди для контролю CRS. • Під час дослідження в одного (1,5%) учасника зареєстровано синдром лізису пухлини (CTLS). Цей випадок дослідник уважав пов'язаним із Елкорітамабом. CTLS діагностували на фоні підвищення рівня креатиніну в крові та гострого ураження нирок. У цього учасника PMBCL різко прогресувала. • У чотирьох (5,9%) учасників виникли неврологічні симптоми, які дослідник уважав узгодженими з імуноопосередкованою нейротоксичністю під час дослідження (у 2 учасників неврологічний симптом мав ступінь тяжкості 1, а ще у 2 учасників – ступінь тяжкості 3). Упродовж дослідження сповіщали про такі події: аграфія, гіперсомнія, фокальний напад, пригнічений рівень свідомості, дисграфія, тремор і делірій. • Лікування Елкорітамабом не мало клінічно релевантного впливу на основні показники життєдіяльності, дані клінічних лабораторних аналізів і параметри електрокардіограми. • Загалом профілі безпеки для повних доз 24 мг, 48 мг (вибрана доза RP2D) і 60 мг узгоджувалися, включно з частотою подій CRS.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • У відповідний період оцінювання на етапі підвищення дози в рамках дослідження FII випадки DLT не спостерігалися, а дози MTD не було досягнуто. Рекомендований режим дозування Елкорітамабу – 0,16 мг початкова доза (Ц1Д1), 0,8 мг проміжна доза (Ц1Д8) і 48 мг повна доза (Ц1Д15 й надалі) – ґрунтується на всіх доступних даних, зокрема щодо клінічної безпеки й ефективності, отриманих на етапі підвищення дози дослідження GCT3013-01, сукупно з попереднім ФК популяційним моделюванням, ФК / фармакодинамічним

	<p>моделюванням, аналізом залежності «експозиція – відповідь» і «експозиція – безпечність».</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клінічно значущі та тривалі відповіді спостерігалися в популяції на рівні повної дози 48 мг. До цієї популяції належали учасники з несприятливим прогнозом через наявні попередні фактори, зокрема інтенсивне попереднє лікування та рефрактерність щонайменше до 1 з найефективніших терапій у попередніх лініях. • Значення C_{max} і AUC_{0-last} підвищувалися залежно від рівня дози від 3 мг до 60 мг. Очевидного зв'язку між рівнем дози та значенням $t_{1/2}$ не спостерігалося. • Загалом профіль безпечності Епкорітамабу відзначався переносимістю та контрольованістю й узгоджувався з профілем для біспецифічного CD3/CD20-спрямованого активатора Т-клітин. До побічних ефектів, що представляють інтерес, належали CRS, CTLS і явища з боку нервової системи, пов'язані з імуноопосередкованою нейротоксичністю (згідно із судженням дослідника); більшість явищ мала ступінь тяжкості 1 або 2 та контролювалася завдяки відкладенню доз і/або профілактичним заходам чи симптоматичній терапії. Інші побічні ефекти, що представляють інтерес, включали явища з боку нервової системи (загальне визначення), цитопенія та інфекції; більшість цих подій характеризувалася ступенем тяжкості 1 чи 2 і/або їх вдалося усунути.
--	--

**Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)**



(підпис)

Менеджер з реєстрації
Галамай Г.А

ЗВІТ
про клінічне випробування № 5

1. Назва зареєстрованого лікарського засобу	Тепкінлі
2. Заявник	AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Швейцарія
3. Виробник	Еббві С.р.л. Генмаб ЮС, Інк.
4. Проведені дослідження	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження лікарського засобу GEN3013 фази 1/2 з етапом підвищення дози серед пацієнтів із рецидивуючою, прогресуючою або рефрактерною В-клітинною лімфомою GCT3013-01 – розширення (FL) Версія 2 03 жовтня 2023 р.
6. Фаза клінічного випробування	1/2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата ініціювання: 19 червня 2020 р. Дата завершення: продовжується
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Південна Корея, Сполучені Штати Америки, Франція, Нідерланди, Іспанія, Данія, Німеччина, Сполучене Королівство, Польща, Сінгапур, Канада й Італія
9. Кількість досліджуваних	Запланований максимальний розмір вибірки для когорти розширення популяції aNHL складав 158 учасників. Загалом 157 учасників, включно зі 139 особами з дифузною В-великоклітинною лімфомою (DLBCL) і 18 особами з іншими підтипами В-великоклітинної лімфони (LBCL) отримували лікування Епкорітамабом у режимі з рекомендованою дозою фази 2 (RP2D).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити клінічну ефективність за критеріями Лугано. Другорядні цілі

	<ul style="list-style-type: none"> • Додатково оцінити клінічну ефективність за критеріями Лугано. • Оцінити клінічну ефективність за критеріями відповіді лімфоми на імунотерапію • (LYRIC). • Додатково оцінити клінічну ефективність. • Оцінити статус мінімальної залишкової хвороби (MRD) як кінцевої точки клінічної ефективності. • Оцінити безпечність і переносимість Епкорітамабу. • Оцінити фармакокінетику (ФК) та імуногенність Епкорітамабу. • Оцінити висліди, про які сповіщають пацієнти (PRO), у зв'язку із симптомами лімфоми.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це відкрите, багатоцентрове, непорівняльне дослідження фази 1/2 із етапом підвищення дози та розширення популяції, яке вперше проводиться за участі людини (FII) у кількох когортах та включає осіб віком від 18 років із рецидивуючою, прогресуючою та/або рефрактерною лімфомою зі зрілих В-клітин. Клінічне випробування включає етап підвищення дози, етап розширення популяції та етап оптимізації. Результати етапу підвищення дози (набір учасників завершено) в рамках дослідження буде надано в окремому проміжному звіті про клінічне дослідження. Результати етапу оптимізації (набір учасників триває) також будуть представлені в окремому звіті.</p> <p>Режим на основі рекомендованої дози фази 2 (RP2D) для Епкорітамабу вибрали за результатами етапу підвищення дози, і він складався з початкової дози 0,16 мг (цикл [Ц]1 день [Д]1), проміжної дози 0,8 мг (Ц1Д8) і повної дози 48 мг Ц1Д15, Ц1Д22 й надалі.</p> <p>На етапі розширення популяції Епкорітамаб вводили як монотерапію у вигляді підшкірної (SC) ін'єкції один раз на тиждень (QW) під час циклів 1–3, один раз кожні 2 тижні (Q2W) упродовж циклів 4–9 та один раз кожні 4 тижні (Q4W) від циклу 10 і надалі (до виникнення неприйнятної токсичності, прогресування захворювання [PD] або відкликання згоди).</p> <p>Етап розширення популяції запустили з паралельним набором у 3 когорти учасників, які отримували Епкорітамаб у режимі RP2D. У когорти включали учасників з aNHL (тобто В-великоклітинною лімфомою [LBCL]), В-клітинною неходжкінською лімфомою, що повільно росте, (iNHL) і лімфомою з клітин мантії (MCL). У цьому</p>

	<p>проміжному звіті про клінічне дослідження містяться лише оновлені дані початкового аналізу когорти aNHL етапу розширення популяції (набір учасників завершено) на пізнішу дату припинення збору даних.</p> <p>Когорта aNHL етапу розширення популяції формувалася у 2 кроки. Під час кроку 1 набирали учасників із дифузною В-великоклітинною лімфомою (DLBCL). Після проміжного аналізу на предмет недоцільності на кроці 2 набирали додаткових учасників із DLBCL та іншими підтипами LBCL. Див. підсумок нижче.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Когорта aNHL: від 128 до 158 учасників з рецидивуючою або рефрактерною (P/P) aNHL (також називається LBCL) • Крок 1: 28 учасників із DLBCL • Крок 2: додатково 100 учасників із DLBCL та ≤ 30 учасників з іншими підтипами LBCL (В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності [HGBCL], первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома [PMBCL], фолікулярна лімфома [FL] ступеня злоякісності 3В)
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Вік учасників, набраних у когорту aNHL на етапі розширення популяції, складав 18 років і більше, вони мали бал 0, 1 або 2 загального стану пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою Східної кооперативної групи вивчення раку (ECOG), демонстрували підтверджені ознаки CD20+ новоутворення зі зрілих В-клітин відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2016 року або класифікації ВООЗ 2008 року на основі репрезентативного звіту з результатами гістопатологічного дослідження. Учасники повинні були мати принаймні 1 осередок захворювання, який можна кількісно оцінити за результатами комп'ютерної томографії (КТ) / магнітно-резонансної томографії (МРТ). Виключно для учасників із лімфомою з підвищеним накопиченням ФДГ вимагалось підтвердження наявності осередків за даними позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) із використанням фтордезоксиглюкози (ФДГ). В учасників мають діагностувати DLBCL (уперше виявлена або змінена на основі будь-якого субтипу пухлини, що повільно росте, зокрема внаслідок трансформації Ріхтера), включно з учасниками, у яких діагностована лімфома DLBCL із двома (DH) або трьома транслокаціями (TH), перебудовами в генах MYC та BCL2 і/або BCL6, учасниками з іншими підтипами LBCL (як-от PMBCL, HGBCL або FL3В). В учасників мало бути рецидивуюче або</p>

	рефрактерне захворювання; у зв'язку з яким вони вже отримали лікування щонайменше 2 лініями системної протипухлинної терапії, зокрема принаймні 1 лінію моноклональних антитіл до CD20. До того ж учасники повинні були мати незадовільні результати виконаної трансплантації аутологічних стовбурових клітин (ASCT) або не відповідати критеріям для проходження процедури ASCT через вік, загальний стан пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою ECOG, супутні захворювання та/або недостатню відповідь на попередню терапію.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Епкорітамаб постачався у вигляді концентрату для приготування розчину у 2 концентраціях: 5 мг/мл і 60 мг/мл. Розведені дози готували за допомогою розчину для розведення в асептичних умовах відповідно до вимог аптеки на базі центру.</p> <p>Режим дозування Епкорітамабу складався з початкової дози 0,16 мг (Ц1Д1), проміжної дози 0,8 мг (Ц1Д8) і повної дози 48 мг Ц1Д15, Ц1Д22 й надалі. Як спосіб введення була вибрана підшкірна ін'єкція.</p> <p>Для етапу розширення популяції в рамках дослідження були надані партії препарату із зазначеними далі номерами.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Епкорітамаб 5 мг/мл: В3189, В3211, В3303, В3471, В3543, В3573, В3630, В3643, В3759, В3762, В3870, В4065 • Епкорітамаб 60 мг/мл: В3299, В3397, В3403, В3472, В3544, В3574, В3650, В3729, В3760, В3871, В3872, В4064, В4110
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Супутня терапія дозволяється з метою забезпечення належної медичної допомоги учасникам і може призначатися за медичними показаннями, за винятком протипухлинних препаратів для лікування лімфоми.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінки ефективності проводилися згідно з графіком візитів за протоколом і включали такі заходи: планові візуалізаційні обстеження на тижнях 6, 12, 18, 24, 36, 48 і кожні 24 тижні потому, фізикальні огляди, зокрема з оцінкою симптомів, що підтверджують генералізацію патологічного процесу, загальний стан пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою ECOG, статус MRD та інші процедури за потреби. Усі оцінки ефективності проводилися протягом усього випробування до моменту прогресування хвороби або відкликання згоди на участь

	<p>у випробуванні.</p> <p>Відповідь на лікування оцінювали за критеріями Лугано та LYRIC. За LYRIC оцінювали й невизначену відповідь. Незалежний наглядовий комітет (ННК) перевіряв оцінювання відповідей на лікування та дані прогресування захворювання.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпечність і переносимість оцінювали за побічними ефектами, результатами фізикальних оглядів, клінічних лабораторних аналізів, основними показниками життєдіяльності, ЕКГ, загальним станом пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою ECOG, синдромом нейротоксичності, асоційованим з імунними ефекторними клітинами (ICANS), симптомами, що підтверджують генералізацію патологічного процесу, статусом виживаності, ФК, імуногенністю й оцінками безпечності на основі біомаркерів.</p>
18. Статистичні методи	<p>У когорті aNHL на етапі розширення популяції не перевіряли жодної формальної гіпотези. Дані учасників і показники ефективності вивчали в усій аналізованій сукупності (FAS), до якої належали всі учасники, які отримували Елкорітамаб. Аналіз безпечності здійснювали у вибірці безпечності (SAF), котра збігалася з FAS. Аналізи чутливості виконували в додаткових попередньо визначених популяціях.</p> <p><u>Розмір вибірки</u></p> <p>На кроці 1 до когорти aNHL на етапі розширення популяції набрали 28 учасників із DLBCL. За умови відповідності критеріям перевірки на недоцільність (не більше 7 із 25 учасників, дані яких придатні для аналізу, і до 12 тижнів подальшого спостереження) розширення популяції не планували. За результатами проміжного аналізу на предмет недоцільності додатково набрали 100 учасників із DLBCL під час кроку 2, а також до 30 учасників з іншими підтипами aNHL (HGBCL, PMBCL і FL3B). Загалом когорта aNHL на етапі розширення популяції налічувала 157 учасників.</p> <p>Припускаючи, що 10% даних не підлягатимуть оцінюванню, уважалось, що розмір вибірки в 128 учасників із DLBCL забезпечить приблизно 90% статистичної потужності, щоб визначити альтернативну гіпотезу про щонайменше 50% частоти загальної відповіді (ORR) за умови 2-стороннього рівня значущості 0,05 та застосування одновибіркового біноміального критерію за нульової гіпотези про щонайбільше 35% ORR. Імовірність недоцільності в кінці кроку 1 складала десь 30% за нульової гіпотезою та 2,1% за альтернативною.</p>

	<p><u>Ефективність і безпечність</u></p> <p>На додаток до оцінки дослідника, відповідь на лікування досліджуваним засобом і дані про прогресування захворювання централізовано вивчав ННК.</p> <p>Безперервні дані підсумовували методами описової статистики та визначали середнє значення, стандартне відхилення, медіану й діапазон. Категоріальні дані підсумовували за допомогою підрахунку частотності подій, а також довірчого інтервалу 95% (CI), якщо він застосовувався. За методом Каплана – Майєра отримували підсумкові описові висновки на основі даних про час до настання події.</p> <p><u>Змінення початково запланованих аналізів</u></p> <p>Лісові діаграми не формували для показників виживаності без прогресування захворювання (PFS) та загальної виживаності (OS), як спочатку планувалося. Натомість результати аналізу PFS та OS у підгрупах були представлені в табличному форматі для цієї непорівняльної когорти aNHL.</p> <p>З огляду на відсутність даних біопсії пухлини на вихідному рівні, необхідність отримання згоди пацієнта та/або непридатність результатів для оцінки, усі пошукові аналізи MRD виконувалися в підвибірці MRD на основі придатних для оцінювання даних. Ця підвибірка включала учасників зі щонайменше одним зразком MRD на вихідному рівні та під час лікування, які мали MRD-позитивний статус чи дані яких за цим критерієм не оцінювали на вихідному рівні.</p> <p>Централізований ретроспективний аналіз даних флуоресцентної гібридизації in situ (FISH) проводили на доступних діагностичних зрізах тканин пухлини (вихідний рівень), щоб визначити перебудови в генах MYC, BCL2 та/або BCL6 (тобто лімфоми DH/TH далі в тексті позначаються як HGBCL методом FISH). При цьому використовували одну й ту саму методику.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Більше половини учасників із LBCL (94 [59,9%]) були чоловічої статі. Медіана віку склала 64,0 року (діапазон: 20, 83), де вік 48 (30,6%) учасників варіювався від 65 до понад 75 років, а 29 (18,5%) учасникам було 75 років і менше. Майже половина учасників (78 [49,7%]) належала до європеїдної раси, а 30 (19,1%) учасників були представниками монголоїдної раси. У більшості учасників бал за шкалою ECOG на вихідному рівні складав 0 (74 [47,1%] особи) або 1 (78 [49,7%] осіб).</p> <p>Демографічні показники збігалися в учасників із DLBCL, де 85 осіб (61,2%) були чоловічої статі, медіана віку склала 66,0 року</p>

	(діапазон: 22, 83), 68 (48,9%) учасників належали до європеоїдної раси, а 27 (19,4%) – до монголоїдної.
20. Результати ефективності	<p>Результати в цьому розділі переважно ґрунтуються на оцінці ННК за критеріями Лугано.</p> <p>Учасники з LBCL (N=157)</p> <ul style="list-style-type: none"> Показник ORR (повна відповідь (CR) + часткова відповідь [PR]) був 63,1% (95% CI: 55,0; 70,6), а частота CR дорівнювала 40,1% (95% CI: 32,4; 48,2). Показники ORR і частота CR загалом узгоджувалися в попередньо визначених підгрупах, зокрема субпопуляціях, які зазвичай складно піддаються лікуванню, як-от учасники похилого віку, учасники з попередньою ASCT, учасники, у яких відбулася трансформація злоякісної пухлини чи захворювання є первинним рефрактерним, або ті, що продемонстрували рефрактерність до попередньої CAR Т-клітинної терапії. Варто зауважити таке: <ul style="list-style-type: none"> В учасників із LBCL віком 65 – <75 років (n=48) показник ORR склав 69% (95% CI: 54; 81), а частота CR дорівнювала 40% (95% CI: 26; 55). В учасників із LBCL віком ≥75 років (n=29) показник ORR був 72% (95% CI: 53; 87), а частота CR дорівнювала 52% (95% CI: 33; 71). В учасників із LBCL, які отримували попередню CAR Т-клітинну терапію (n=61), значення ORR дорівнювало 54% (95% CI: 41; 67), а частота CR дорівнювала 36% (95% CI: 24; 49), тоді як значення ORR було 69% (95% CI: 58; 78), а частота CR дорівнювала 43% (95% CI: 33; 53) в учасників, які не отримували CAR Т-клітинну терапію (n=96). Після медіани спостереження, тобто протягом 20,8 місяця (95% CI: 20,4; 21,1), медіана тривалості відповіді (DOR) в учасників, які продемонстрували PR або CR, склала 17,3 місяця (95% CI: 9,7; 26,5). Медіана DOR в учасників, які досягли CR, склала 26,5 місяця (95% CI: 21,7; не виконано [НВ]), а медіана тривалості повної відповіді (DOCR) була 25,1 місяця (95% CI: 20,8; НВ). Розрахований відсоток учасників, які продовжували демонструвати відповідь через 12 місяців, склав 58,1% (усі учасники з відповіддю на лікування) і 85,7% (учасники з повною відповіддю). Медіана часу до відповіді (TTR) склала 1,4 місяця (діапазон: 1,0; 8,4) для всіх учасників, які продемонстрували відповідь, а медіана часу до повної

	<p>відповіді (TTCR) дорівнювала 2,6 місяця (діапазон: 1,2; 23,2) для учасників із повною відповіддю.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Медіана PFS (початкове визначення) була 4,4 місяця (95% CI: 3,0; 8,8). Медіана PFS склала 27,8 місяця (95% CI: 23,1; НВ) для учасників із CR. Медіана PFS була довшою серед учасників із PR і складала 3,7 місяця (95% CI: 2,8; 4,3) порівняно з учасниками без відповіді, у яких цей показник був 1,2 місяця (95% CI: 1,1; 1,4). • Медіана OS склала 18,5 місяця (95% CI: 11,7; 27,7). Попередньо розраховане значення у відсотках учасників, які через 12 місяців залишалися живими, дорівнювало 58,0% (95% CI: 49,7; 65,4). • Виконали аналіз на MRD за допомогою ДНК, що виділяється пухлинами та циркулює в крові (ctDNA). За результатами аналізу ctDNA загальна частота MRD-негативного статусу (у будь-якій точці часу) серед учасників із LBCL та даними MRD, придатними для оцінки (n=119), дорівнювала 45,4% (95% CI: 36,2; 54,8). Медіана тривалості MRD склала 25,9 місяця (95% CI: 13,7, НВ), і за розрахунками 77,5% учасників (95% CI: 62,8; 86,9) зберігали негативний MRD-статус через 12 місяців. В учасників із негативним MRD-статусом показники PFS та OS були вищими порівняно з учасниками, які мали позитивний MRD-статус. <p>Учасники з DLBCL (N=139)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Показник ORR (CR + PR) був 61,9% (95% CI: 53,3; 70,0), а частота CR дорівнювала 40,3% (95% CI: 32,1; 48,9). • Показники ORR і частота CR загалом узгоджувалися в попередньо визначених підгрупах учасників із DLBCL, зокрема субпопуляціях, які зазвичай важко піддаються лікуванню, як-от учасники похилого віку, учасники з попередньою ASCT, учасники, у яких відбулася трансформація злоякісної пухлини чи захворювання є первинним рефрактерним, або ті, що продемонстрували рефрактерність до попередньої CAR T-клітинної терапії. Варто зауважити таке: <ul style="list-style-type: none"> • В учасників із DLBCL віком 65 – <75 років (n=44) показник ORR склав 66% (95% CI: 50; 80), а частота CR дорівнювала 39% (95% CI: 24; 55). В учасників із DLBCL віком ≥75 років (n=29) показник ORR був 72% (95% CI: 53; 87), а частота CR дорівнювала 52% (95%
--	---

	<p>CI: 33; 71).</p> <ul style="list-style-type: none"> В учасників із DLBCL, які отримували попередню CAR Т-клітинну терапію (n=53), значення ORR дорівнювало 53% (95% CI: 39; 67), а частота CR дорівнювала 36% (95% CI: 23; 50), тоді як значення ORR було 67% (95% CI: 56; 77), а частота CR дорівнювала 43% (95% CI: 32; 54) в учасників, які не отримували CAR Т-клітинну терапію (n=86). За результатами ретроспективного центрального аналізу FISH учасники з HGBCL та перебудовами в генах MYC та BCL2 і/або BCL6 (також називається HGBCL методом FISH; n=12) мали ORR на рівні 50,0% (95% CI: 21,1; 78,9), а частоту CR – 41,7% (95% CI: 15,2; 72,3). Після медіани спостереження, тобто протягом 20,9 місяця (95% CI: 20,6; 21,7), медіана DOR в учасників, які продемонстрували PR або CR, склала 17,3 місяця (95% CI: 9,7; 26,5). Медіана DOR в учасників, які досягли CR, склала 26,5 місяця (95% CI: 21,7; НВ), а медіана DOCR була 25,1 місяця (95% CI: 20,8; НВ). Розрахований відсоток учасників, які продовжували демонструвати відповідь через 12 місяців, склав 58,6% (усі учасники з відповіддю на лікування) і 84,4% (учасники з повною відповіддю). Медіана часу до відповіді (TTR) склала 1,4 місяця (діапазон: 1,0; 8,4) для всіх учасників, які продемонстрували відповідь, а медіана TTCR була 2,6 місяця (діапазон: 1,2; 23,2) для учасників із повною відповіддю. Медіана PFS (початкове визначення) була 4,4 місяця (95% CI: 3,0; 8,8). Медіана OS склала 19,4 місяця (95% CI: 11,7; 27,7). Попередньо розраховане значення у відсотках учасників, які через 12 місяців залишалися живими, дорівнювало 58,4% (95% CI: 49,6; 66,2). <p><u>Учасники з іншими підтипами LBCL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Загалом результати когорти, що складалася з 18 учасників з іншими підтипами LBCL (зокрема, HGBCL, FL ступеня злоякісності 3В та PMBCL), збігалися з даними когорти LBCL і DLBCL. Серед 30 учасників із HGBCL методом FISH (n=12) + іншими підтипами LBCL (n=18) показник ORR склав 63,3% (95% CI: 43,9; 80,1), а частота CR дорівнювала 40,0%
--	--

	<p>(95% CI: 22,7; 59,4).</p> <p><u>Аналізи чутливості</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Результати аналізів чутливості на основі оцінок ННК у вибірці за протоколом (PP), вибірці з придатними для аналізу відповідями (RES), вибірці з придатними для аналізу модифікованими відповідями (mRES) узгоджувалися. Окрім того, результати аналізів чутливості на основі оцінок дослідника у вибірках FAS, PP, RES і mRES демонстрували високу ступінь узгодженості з оцінками ННК. <p><u>Оцінювання PRO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> У середньому дані PRO дають змогу дійти висновку, що в усіх підгрупах (учасники із CR / учасники з PR / учасники без відповіді на лікування) покращилися висліди PRO в період лікування Елкорітамабом.
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><u>Учасники з LBCL (N=157)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Побічні ефекти, які виникли під час лікування (TEAE) (незалежно від ступеня тяжкості), реєстрували в 156 (99,4%) учасників із LBCL. Найпоширенішими TEAE за переважним терміном ($\geq 20\%$) були синдром вивільнення цитокінів (CRS) (80 [51,0%] учасників), пірексія (не пов'язана із CRS; 39 [24,8%] учасників), втома (38 [24,2%] учасників), нейтропенія (37 [23,6%] учасників), нудота (34 [21,7%] учасників), анемія (33 [21,0%] учасників) та діарея (33 [21,0%] учасників). Загалом 133 (84,7%) учасники із LBCL мали TEAE, які дослідник уважав пов'язаними з прийомом Елкорітамабу. Найчастішими TEAE, пов'язаними з лікуванням, за переважним терміном ($\geq 10\%$) були CRS (80 [51,0%] учасників), реакція в місці ін'єкції (31 [19,7%] учасників), нейтропенія (29 [18,5%] учасників), втома (22 [14,0%] учасників) і пірексія (16 [10,2%] учасників). TEAE ступеня тяжкості 3 або 4 зареєстрували в 106 (67,5%) учасників із LBCL. Найпоширенішими TEAE ступеня тяжкості 3 або 4 за переважним терміном ($\geq 5\%$) були нейтропенія (26 [16,6%] учасників), анемія (19 [12,1%] учасників), зниження числа нейтрофілів (11 [7,0%] учасників), COVID-19 (13 [8,3%] учасників) і тромбоцитопенія (8 [5,1%] учасників). Серйозні TEAE зареєстрували в 105 (66,9%) учасників із LBCL. Найпоширенішими серйозними TEAE ($\geq 2\%$) за

	<p>переважним терміном були CRS (46 [29,3%] учасників), COVID-19 (15 [9,6%] учасників), пневмонія на фоні COVID-19 (9 [5,7%] учасників), плевральний випіт (6 [3,8%] учасників), пневмонія (5 [3,2%] учасників) і сепсис, синдром нейротоксичності, асоційований з імунними ефекторними клітинами (ICANS), фебрильна нейтропенія і пірексія (по 4 [2,5%] учасники на кожен випадок).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загалом у 17 (10,8%) учасників із LBCL задокументували TEAE, що призвів до смерті. На думку дослідника, три (1,9%) TEAE зі смертельним кінцем пов'язані з Елкорітамабом. Зокрема, до них належали ICANS, пневмонія на фоні COVID-19 і бактеріальна пневмонія. • У 66 (42,0%) учасників із LBCL розвинулися TEAE, через які введення дози відклали; у 33 (21,0%) учасників до такої дії призвело явище, пов'язане з лікуванням. В учасників із LBCL найпоширенішими ($\geq 2\%$) TEAE, унаслідок яких введення дози відклали, були COVID-19 (19 [12,1%] учасників), CRS (11 [7,0%] учасників), нейтропенія (7 [4,5%] учасників), тромбоцитопенія (5 [3,2%] учасників), а також пірексія, інфекція верхніх дихальних шляхів і плевральний випіт (по 4 [2,5%] учасники на кожен випадок). • TEAE, через які лікування припинили, зафіксували у 23 (14,6%) учасників із LBCL. Найпоширенішими TEAE, через які лікування припинили, (у 2 учасників або більше) були пневмонія на фоні COVID-19 (7 [4,5%] учасників), COVID-19 (5 [3,2%] учасників) і мієлодиспластичний синдром (2 [1,3%] учасники). Шість учасників припинили лікування через TEAE, які вважали пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом; до них належали епізоди хронічного лімфоцитарного запалення з ураженням моста, контрастним підсиленням периваскулярних просторів, що відповідає за терапію глюкокортикостероїдами (CLIPPERS), CRS, ICANS, пневмонія на фоні COVID-19, бактеріальна пневмонія і гострокінцеві конділоми. • CRS, побічний ефект, що представляє інтерес (AESI), задокументували у 80 (51,0%) учасників із LBCL. CRS найчастіше виникав після першої повної дози Елкорітамабу в Ц1Д15 (65 [44,2%] учасників). CRS мав ступінь тяжкості не вище 1 у 50 (31,8%) учасників, ступінь 2 – у 25 (15,9%) учасників і ступінь 3 – в 5 (3,2%) учасників.
--	---

	<p>Медіану часу до настання першого випадку (16,0 дня) фіксували після першої повної дози Епкорітамабу в Ц1Д15. Медіана часу до усунення CRS (на рівні події) становила 2,0 дня (діапазон: 1, 27). В одного учасника (0,6%) явище CRS ступеня тяжкості 1 призвело до припинення лікування, а 23 (28,8%) учасники отримували тоцилізумаб для усунення CRS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром ICANS як явище, що належало до категорії AESI, мав місце в 10 (6,4%) учасників із LBCL. Медіану часу до настання першого випадку (16,5 дня) фіксували після першої повної дози Епкорітамабу в Ц1Д15, а медіана часу до усунення дорівнювала 6,0 дня. В одного (0,6%) учасника синдром ICANS мав ступінь тяжкості 5. Це явище було обтяжене тривалими серцево-судинними супутніми захворюваннями, панкреатитом ступеня тяжкості 3 та мультифокальним ішемічним інфарктом та інфарктом селезінки. Учасник отримав лише початкову та проміжну дози. • Синдром лізису пухлини (CTLS) як явище, що належало до категорії AESI, мав місце в 2 (1,3%) учасників із LBCL. В обох випадках явища були пов'язані з лікуванням і мали ступінь тяжкості 3. • Явища з боку нервової системи (загальне визначення) виникли в 62 (39,5%) учасників із LBCL. У 25 (15,9%) учасників вони були пов'язані з лікуванням. Загалом найпоширенішими явищами з боку нервової системи ($\geq 5\%$) в учасників із LBCL були головний біль (22 [14,0%] учасники), ICANS (10 [6,4%] учасників) і запаморочення (8 [5,1%] учасників). Сімдесят чотири (47,1%) учасники з LBCL мали щонайменше 1 явище цитопенії (широке визначення), зокрема, у 8 (5,1%) учасників це явище було ступеня тяжкості 1, в 11 (7,0%) – ступеня тяжкості 2, у 25 (15,9%) – ступеня тяжкості 3 і в 30 (19,1%) – ступеня тяжкості 4. Для системно-органного класу (СОК) «Інфекційні та паразитарні захворювання» ТЕАЕ зареєстровано у 87 (55,4%) учасників із LBCL, де найпоширенішими явищами (частота $\geq 5\%$) стали COVID-19 (30 [19,1%] учасників), пневмонія (13 [8,3%] учасників), інфекція сечовивідних шляхів (11 [7,0%] учасників), інфекція верхніх дихальних шляхів (10 [6,4%] учасників) і пневмонія на фоні COVID-19 (9 [5,7%] учасників). ТЕАЕ, пов'язані з лікуванням, задокументовані у 20 (12,7%)
--	---

	<p>учасників, серед них найбільше припадало на COVID-19 (3 [1,9%] учасники). Загалом у 49 (31,2%) учасників із LBCL розвинувся принаймні 1 ТЕАЕ, визначений як реакція в місці ін'єкції. У тридцяти дев'яти (24,8%) учасників із LBCL зареєстровано принаймні 1 явище пірексії (без стосунку до CRS). Загалом у 4 (2,5%) учасників із LBCL мало місце принаймні 1 транзиторне погіршення клінічних проявів із боку пухлини.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загалом 87 (55,4%) учасників із LBCL померли під час дослідження, зокрема 36 (22,9%) учасників померли протягом 60 днів після останньої дози досліджуваного препарату. Більшість смертей було спричинено прогресуванням захворювання (65 [41,4%] учасників). <p>Учасники з DLBCL (N=139)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ТЕАЕ (незалежно від ступеня тяжкості) реєстрували в 138 (99,3%) учасників із DLBCL. Найпоширенішими ТЕАЕ за переважним терміном ($\geq 20\%$) були CRS (69 [49,6%] учасників), втома (35 [25,2%] учасників), пірексія (не пов'язана із CRS; 35 [25,2%] учасників); нейтропенія (34 [24,5%] учасники), нудота (32 [23,0%] учасники), анемія (31 [22,3%] учасник), діарея (30 [21,6%] учасників), реакція в місці ін'єкції (29 [20,9%] учасників) і COVID-19 (29 [20,9%] учасників). • Загалом 117 (84,2%) учасників із DLBCL мали ТЕАЕ, які дослідник уважав пов'язаними з прийомом Елкорітамабу. Найчастішими ТЕАЕ, пов'язаними з лікуванням, за переважним терміном ($\geq 10\%$) були CRS (69 [49,6%] учасників), реакція в місці ін'єкції (29 [20,9%] учасників), нейтропенія (27 [19,4%] учасників), втома (20 [14,4%] учасників), еритема в місці ін'єкції (15 [10,8%] учасників) і пірексія (14 [10,1%] учасників). • ТЕАЕ ступеня тяжкості 3 або 4 зареєстрували в 94 (67,6%) учасників із DLBCL. Найпоширенішими ТЕАЕ ступеня тяжкості 3 або 4 за переважним терміном ($\geq 5\%$) були нейтропенія (24 [17,3%] учасники), анемія (18 [12,9%] учасників), COVID-19 (13 [9,4%] учасників), зниження числа нейтрофілів (8 [5,8%] учасників) і тромбоцитопенія (7 [5,0%] учасників). • Серйозні ТЕАЕ зареєстрували в 95 (68,3%) учасників із DLBCL. Найпоширенішими серйозними ТЕАЕ ($\geq 2\%$) були CRS (40 [28,8%] учасників); COVID-19 (15 [10,8%] учасників); пневмонія на фоні COVID-19 (8 [5,8%]
--	---

	<p>учасників); пневмонія (5 [3,6%] учасників); плевральний випіт (5 [3,6%] учасників), сепсис, ICANS, фебрильна нейтропенія і пірексія (по 4 [2,9%] учасники на кожен випадок), а також інфекція верхніх дихальних шляхів (3 [2,2%] учасники).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загалом у 17 (12,2%) учасників задокументували TEAE, що призвів до смерті. На думку дослідника, три TEAE зі смертельним кінцем пов'язані з Елкорітамабом. Зокрема, до них належали ICANS, пневмонія на фоні COVID-19 і бактеріальна пневмонія. • У 55 (39,6%) учасників із DLBCL розвинулися TEAE, через які введення дози відклали; у 26 (18,7%) учасників до такої дії призвело явище, пов'язане з лікуванням. В учасників із DLBCL найпоширеніші ($\geq 2\%$) TEAE, через які введення дози відклали, були COVID-19 (18 [12,9%] учасників), CRS (7 [5,0%] учасників), нейтропенія (7 [5,0%] учасників), інфекція верхніх дихальних шляхів (4 [2,9%] учасники), тромбоцитопенія (4 [2,9%] учасники), пірексія (4 [2,9%] учасники), плевральний випіт (3 [2,2%] учасники) та ICANS (3 [2,2%] учасники). • TEAE, через які лікування припинили, зафіксували у 22 (15,8%) учасників із DLBCL. Найпоширенішими TEAE, через які лікування припинили, (у 2 учасників або більше) були пневмонія на фоні COVID-19 (6 [4,3%] учасників), COVID-19 (5 [3,6%] учасників) і мієлодиспластичний синдром (2 [1,4%] учасники). Шість учасників припинили лікування через TEAE, які вважали пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом; до них належали епізоди CLIPPERS, CRS, ICANS, пневмонія на фоні COVID-19, бактеріальна пневмонія і гострокінцеві кондиломи. • CRS як явище, що належало до категорії AESI, задокументували у 69 (49,6%) учасників із DLBCL. CRS найчастіше виникав після першої повної дози Елкорітамабу в Ц1Д15 (55 [42,3%] учасників). CRS мав ступінь тяжкості не вище 1 у 42 (30,2%) учасників, ступінь 2 – у 22 (15,8%) учасників і ступінь 3 – в 5 (3,6%) учасників. Медіану часу до настання першого випадку (16,0 дня) фіксували після першої повної дози Елкорітамабу в Ц1Д15. Медіана часу до усунення CRS (на рівні події) становила 2,0 дня (діапазон: 1, 15). В одного учасника (0,7%) явище CRS ступеня тяжкості 1 призвело до припинення
--	---

	<p>лікування, а 20 (29,0%) учасників отримували тоцилізумаб для усунення CRS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром ICANS як явище, що належало до категорії AESI, мав місце в 9 (6,5%) учасників із DLBCL. Медіану часу до настання першого випадку (17,0 дня) фіксували після першої повної дози Елкорітамабу в ЦІД15, а медіана часу до усунення дорівнювала 4,0 дня. В одного (0,7%) учасника синдром ICANS мав ступінь тяжкості 5. • Синдром CTLS як явище, що належало до категорії AESI, мав місце в 2 (1,4%) учасників із DLBCL. В обох випадках явища були пов'язані з лікуванням і мали ступінь тяжкості 3. • Явища з боку нервової системи (загальне визначення) виникли в 55 (39,6%) учасників із DLBCL. У 22 (15,8%) учасників вони були пов'язані з лікуванням. Загалом найпоширенішими явищами з боку нервової системи ($\geq 5\%$) в учасників із DLBCL були головний біль (18 [12,9%] учасників), ICANS (9 [6,5%] учасників), запаморочення (7 [5,0%] учасників) і парестезія (7 [5,0%] учасників). Шістдесят п'ять (46,8%) учасників із DLBCL мали щонайменше 1 явище цитопенії (широке визначення), зокрема, у 8 (5,8%) учасників це явище було ступеня тяжкості 1, в 9 (6,5%) – ступеня тяжкості 2, у 23 (16,5%) – ступеня тяжкості 3 і в 25 (18,0%) – ступеня тяжкості 4. Для СОК «Інфекційні та паразитарні захворювання» ТЕАЕ зареєстровано у 74 (53,2%) учасників із DLBCL, де найпоширенішими явищами (частота $\geq 5\%$) стали COVID-19 (29 [20,9%] учасників), пневмонія (13 [9,4%] учасників), інфекція сечовивідних шляхів (10 [7,2%] учасників), інфекція верхніх дихальних шляхів (9 [6,5%] учасників) і пневмонія на фоні COVID-19 (8 [5,8%] учасників). ТЕАЕ, пов'язані з лікуванням, задокументовані у 18 (12,9%) учасників, серед них найбільше припадало на COVID-19 (3 [2,2%] учасники). Загалом у 45 (32,4%) учасників із DLBCL розвинувся принаймні 1 ТЕАЕ, визначений як реакція в місці ін'єкції. У тридцяти п'яти (25,2%) учасників із DLBCL зареєстровано принаймні 1 явище пірексії (без стосунку до CRS). У всіх 4 учасників із LBCL, у яких виникло транзиторне погіршення клінічних проявів із боку пухлини, діагностована DLBCL. • Загалом 77 (55,4%) учасників із DLBCL померли під час дослідження, зокрема 32 (23,0%) учасники померли
--	---

	<p>протягом 60 днів після останньої дози досліджуваного препарату. Більшість смертей було спричинено прогресуванням захворювання (57 [41,0%] учасників).</p> <p><u>Учасники з іншими підтипами LBCL (N=18)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Про ТЕАЕ (усі ступені тяжкості) повідомляли у 18 (100%) учасників з іншими підтипами LBCL; найпоширенішими ТЕАЕ були CRS (11 [61,1%] учасників), пірексія (без стосунку до CRS; 4 [22,2%] учасники) і головний біль (4 [22,2%] учасники). Дванадцять (66,7%) учасників мали ТЕАЕ ступеня тяжкості 3 або 4; за переважними термінами лише нейтропенію (n=2) і зниження числа нейтрофілів (n=3) задокументували в більше ніж 1 учасника. Серйозні ТЕАЕ зафіксували в 10 (55,6%) учасників; лише за переважним терміном CRS (n=6) задокументували в більше ніж 1 учасника. Про ТЕАЕ (пневмонія на фоні COVID-19), унаслідок якого лікування припинили, повідомляли в 1 (5,6%) учасника. Для цих учасників не повідомляли про ТЕАЕ, які призвели до смерті. • Синдром CRS зафіксували в 11 (61,1%) учасників з іншими підтипами LBCL: зі ступенем тяжкості 1 для цього явища – у 8 (44,4%) учасників, ступенем тяжкості 2 – в 3 (16,7%) учасників. Синдром CRS як ТЕАЕ зі ступенем тяжкості 3 або вище був відсутній. Три (27,3%) учасники отримували тоцилізумаб для усунення CRS. В одного учасника розвинувся такий ТЕАЕ, як ICANS ступеня тяжкості 1. Ні в одного учасника із цієї когорти не розвинувся синдром CTLS. • Зважаючи на малий розмір вибірки для цих підтипів, ТЕАЕ, про які повідомляли, загалом узгоджувалися з ТЕАЕ в учасників із підтипом DLBCL.
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом 157 учасників із LBCL (зокрема, 139 учасників із DLBCL) отримували Епкорітамаб у когорті aNHL на етапі розширення популяції та демонстрували широке різноманіття характеристик. Наприклад, значна кількість учасників були похилого віку (75 років і більше), проходили процедуру ASCT, їхнє захворювання було первинним і рефрактерним, вони продемонстрували рефрактерність до ≥ 2 послідовних ліній терапії або проходили попередню CAR Т-клітинну терапію. • Клінічно значущі, суттєві та тривалі відповіді на лікування спостерігалися в учасників із LBCL та DLBCL. Окрім того,

	<p>показники ефективності були аналогічними в попередньо визначених підгрупах учасників.</p> <ul style="list-style-type: none"> • На основі оцінки, проведеної ННК, з урахуванням критеріїв Лугано показник ORR серед учасників із LBCL склав 63,1%, а частота CR – 40,1%. Після медіани подальшого спостереження (тобто 20,8 місяця) медіана DOR у всіх учасників, які продемонстрували відповідь, дорівнювала 17,3 місяця. • На основі оцінки, проведеної ННК, з урахуванням критеріїв Лугано показник ORR серед учасників із DLBCL склав 61,9%, а частота CR – 40,3%. Після медіани подальшого спостереження (тобто 20,9 місяця) медіана DOR у всіх учасників, які продемонстрували відповідь, дорівнювала 17,3 місяця. • Профіль безпеки Епкорітамабу вважається прийнятним з точки зору контролю за умови належного моніторингу та застосування заходів для ослаблення негативних наслідків, зокрема завдяки відкладенню доз і/або симптоматичній терапії, а також він узгоджується з профілем, притаманним біспецифічному CD3/CD20-спрямованому активатору Т-клітин. До AESI належали CRS, ICANS і CTLS; усі ці явища мали ступінь тяжкості не вище рівня 1 або 2. Загальний профіль безпеки Епкорітамабу є прийнятним у цій популяції пацієнтів із рецидивуючою / рефрактерною LBCL із обмеженими варіантами лікування.
--	---

**Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)**



(підпис)

Менеджер з реєстрації
Галамай Г.А

ЗВІТ
про клінічне випробування № 6

1. Назва зареєстрованого лікарського засобу	Тепкінлі
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	Еббві С.р.л. Генмаб ЮС, Інк.
4. Проведені дослідження	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження лікарського засобу GEN3013 фази 1/2 з етапом підвищення дози серед пацієнтів із рецидивуючою, прогресуючою або рефрактерною В-клітинною лімфомою GCT3013-01 – оптимізація (FL) Версія 2.0 15 лютого 2024 р.
6. Фаза клінічного випробування	1/2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата ініціювання: 17 жовтня 2022 р. Дата завершення: клінічне випробування триває
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Данія, Нідерланди, Іспанія, Італія, Франція, Швеція, Фінляндія, Польща, Сполучене Королівство, США, Канада, Австралія та Південна Корея
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: приблизно 80 учасників для вибраної групи / режиму дозування Фактично: 86 учасників у групі А; 6 учасників у групі В

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна ціль</p> <ul style="list-style-type: none"> Визначити, чи зможе режим альтернативної початкової / проміжної дози зменшити ризик розвитку синдрому вивільнення цитокінів (CRS) <p>Другорядні цілі</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити безпечність і переносимість режиму альтернативної початкової / проміжної дози Визначити профіль фармакокінетики (ФК) і фармакодинаміки після однієї та множинних доз Оцінити імуногенність Оцінити клінічну ефективність за критеріями Лугано Оцінити статус мінімальної залишкової хвороби (MRD) як кінцевої точки клінічної ефективності
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> 11. Дизайн клінічного випробування <p>Вік учасників, набраних у когорту FL на етапі оптимізації, складав 18 років і більше, вони мали бал 0 або 2 загального стану пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою Східної кооперативної групи вивчення раку (ECOG), демонстрували підтверджені ознаки CD20+ новоутворення зі зрілих В-клітин відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2016 року або класифікації ВООЗ 2008 року на основі репрезентативного звіту з результатами гістопатологічного дослідження. В учасників мали бути прояви захворювання, які можна кількісно оцінити, зокрема за результатами комп'ютерної томографії (КТ) / магнітно-резонансної томографії (МРТ) спостерігали 2 чітко обмежованих осередки / вузли або більше розміром за довгою віссю >1,5 см та короткою віссю >1,0 см або 1 чітко обмежований осередок / вузол розміром за довгою віссю >2,0 см та короткою віссю \geq1,0 см. Виключно для учасників із лімфоною з підвищеним накопиченням ФДГ вимагалось підтвердження наявності осередків за даними позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) із використанням фтордезоксиглюкози (ФДГ).</p> <p>В учасників мав бути початковий діагноз FL ступеня злякисності 1, 2 або 3А (підтверджений гістопатологічним аналізом) без клінічних або гістопатологічних змін новоутворення. В учасників мало бути рецидивуюче або рефрактерне (Р/Р) захворювання, у зв'язку з яким вони вже отримали терапію щонайменше 2 лініями системної</p>

	протипухлинної терапії, зокрема принаймні 1 лінію моноклональних антитіл проти CD20. Рецидив визначили як повторний прояв захворювання через ≥ 6 місяців після завершення терапії. До рефрактерних належало захворювання, яке прогресувало під час лікування або менше ніж через 6 місяців після його завершення. До того ж учасники повинні були попередньо лікуватись алкілюючим препаратом або леналідомідом.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Елкорітамаб постачався у вигляді розчину для ін'єкцій у 2 концентраціях: 5 мг/мл і 60 мг/мл. Розведені дози готували за допомогою розчину для розведення в асептичних умовах відповідно до вимог аптеки на базі центру.</p> <p>Режим дозування Елкорітамабу складався з початкової дози 0,16 мг (Ц1Д1), першої проміжної дози 0,8 мг (Ц1Д8), другої проміжної дози 3 мг (група А) або 6 мг (група В) (Ц1Д15) і повної дози 48 мг в Ц1Д22 і надалі. Як спосіб введення була вибрана підшкірна ін'єкція.</p> <p>Для етапу оптимізації в рамках дослідження були надані партії препарату із зазначеними нижче номерами.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Елкорітамаб 5 мг/мл: В3759, В3870, В4065, В4109, В4270, В4342 • Елкорітамаб 60 мг/мл: В3871, В3872, В4064, В4064, В4110, В4271
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Супутня терапія дозволяється з метою забезпечення належної медичної допомоги учасникам і може призначатися за медичними показаннями, за винятком протипухлинних препаратів для лікування лімфоми.
16. Критерії оцінки ефективності	Оцінки ефективності проводилися згідно з графіком візитів і включали таке: візуалізаційні обстеження, фізикальний огляд з оцінкою симптомів, що підтверджують генералізацію патологічного процесу, загальний стан пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою ECOG, статус MRD та інші процедури за потреби. Усі оцінки ефективності проводилися протягом усього випробування до моменту прогресування хвороби або відкликання згоди на участь у випробуванні.

<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпечність і переносимість оцінювали за побічними ефектами, результатами фізикальних оглядів, клінічних лабораторних аналізів, основними показниками життєдіяльності, ЕКГ, загальним станом пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою ECOG, синдромом нейротоксичності, асоційованим з імунними ефекторними клітинами (ICANS), симптомами, що підтверджують генералізацію патологічного процесу, статусом виживаності, ФК, імуногенністю й оцінками безпечності на основі біомаркерів.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>У когорті FL на етапі оптимізації не перевіряли жодної формальної гіпотези. Дані учасників і показники ефективності вивчали в усій аналізованій сукупності (FAS), до якої належали всі учасники, які отримували Епкорітамаб. Аналіз безпечності здійснювали у вибірці безпечності, котра збігалася з FAS. Аналізи чутливості виконували в додаткових попередньо визначених популяціях.</p> <p><u>Розрахунок статистичної потужності</u></p> <p>Для когорти FL на етапі оптимізації розмір вибірки у 80 учасників за вибраного режиму дозування забезпечив би понад 80% статистичної потужності, щоб визначити подію з фактичною частотою на рівні 2% або вище (тобто ймовірність спостереження щонайменше за 1 подією перевищує 80%).</p> <p><u>Ефективність і безпечність</u></p> <p>Дослідник оцінював відповідь на досліджуваний лікарський засіб і прогресування захворювання.</p> <p>Безперервні дані підсумовували методами описової статистики та визначали середнє значення, стандартне відхилення, медіану й діапазон. Категоріальні дані підсумовували за допомогою підрахунку частотності подій, а також довірчого інтервалу 95% (CI), якщо він застосовувався. За методом Каплана – Майєра отримували підсумкові описові висновки на основі даних про час до настання події.</p> <p><u>Змінення початково запланованих аналізів</u></p> <p>Час до відповіді (TTR) і час до повної відповіді (TTCR) додали як ретроспективні оцінки ефективності. Ці кінцеві точки не описали в протоколі.</p> <p>Вибірку MRD на основі придатних для оцінювання даних додали як популяцію для аналізу. З огляду на відсутність даних біопсії пухлини на вихідному рівні, необхідність отримання згоди пацієнта та/або непридатність результатів для оцінки, пошукові аналізи виконувалися в підвибірці MRD на основі придатних для</p>

	<p>оцінювання даних. Ця підвибірка включала учасників зі щонайменше 1 зразком MRD на вихідному рівні та під час лікування, які на вихідному рівні не мали MRD-негативного статусу.</p> <p>Ретроспективні аналізи чутливості вибраних TEAE, зокрема CRS, ICANS і явища з боку нервової системи, проводили лише в популяції учасників, які пройшли щонайменше 2 цикли подальшого спостереження або достроково припинили лікування (раніше дати припинення збору даних).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У групі А медіана віку склала 63,5 року (діапазон: 33, 90); вік 39 (45,3%) учасників був 65 років і більше, а 10 (11,6%) учасникам виповнилося більше 75 років. Усі 49 учасників (57,0%) були чоловічої статі. Шістдесят чотири (74,4%) учасники належали до європеїдної раси, 2 (2,3%) учасники – до монголоїдної раси (корейці), 1 (1,2%) учасник був негроїдної раси (або афроамериканець), і для 19 (22,1%) учасників не вказали расову приналежність відповідно до законів захисту даних, що діють у певних країнах.</p>

<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У цьому розділі результати для групи А когорти FL 1-3A на етапі оптимізації наведено за оцінками дослідника за критеріями Лугано.</p> <ul style="list-style-type: none"> • На дату припинення збору даних 08 січня 2024 року медіана тривалості подальшого спостереження в дослідженні склала 5,7 місяця (діапазон: 0,4; 11,8) у групі А. Цей показник є прийнятним для оцінки загальної частоти та ступеня тяжкості CRS, що є первинною ціллю дослідження. Окрім того, таке подальше спостереження вважається достатнім для оцінки того, як друга проміжна доза впливає на частоту відповіді. • Частота відповіді в учасників із FL 1-3A, яким вводили Елкорітамаб у режимі 3-етапного підвищення дози (0,16 мг / 0,8 мг / 3 мг / 48 мг), була високою та значущою з клінічної точки зору. У 86 учасників у всій аналізованій сукупності показник ORR був 86,0% (95% CI: 76,9; 92,6), а частота CR – 64,0% (95% CI: (52,9; 74,0). • За результатами оцінювання пухлин на тижні 6 у 35 (44,9%) із 78 учасників була повна відповідь (CR), а 26 (33,3%) учасників продемонстрували часткову відповідь (PR). За результатами оцінювання пухлин на тижні 12 у 39 (65,0%) із 60 учасників була повна відповідь (CR), а 10 (16,7%) учасників продемонстрували часткову відповідь (PR). • Відповідь на лікування Елкорітамабом загалом досягалася рано. Медіана часу до відповіді (TTR) склала 1,4 місяця (діапазон: 1,2; 4,4), а медіана TTCR була 1,5 місяця (діапазон: (1,2; 4,7). • Вимоги медіани DOR і DOCR не виконали, а прогнозовані показники пацієнтів, які продовжували демонструвати відповідь і все ще мали CR через 3 місяці, дорівнювали 71,5% і 86,4% відповідно. Оскільки лікування учасників із FL у 3-етапному режимі підвищення дози (0,16 мг / 0,8 мг / 3 мг / 48 мг) аналогічне 2-етапному режиму (0,16 мг / 0,8 мг / 48 мг) після циклу 1, не очікується, що наявність другої проміжної дози Елкорітамабу вплине на тривалість відповіді. • Через обмежену тривалість подальшого спостереження дані часу до настання події поки не є ґрунтовними; показники DOR, DOCR, виживаності без прогресування (PFS), часу до наступної терапії (TTNT) і загальної
---	---

	<p>виживаності (OS) оновлять у майбутньому звіті про клінічне дослідження.</p> <ul style="list-style-type: none">• Загальна частота MRD-негативного статусу була 63,6% (95% CI: 47,8; 77,6) на основі моноклеарних клітин у периферичному руслі (PBMC) в аналізі clonoSEQ із граничним рівнем 10^{-6} (тобто <1 клона пухлини на 1 мільйон ядерних клітин).
--	---

21. Результати безпеки

На дату припинення збору даних (08 січня 2024 р.) результати щодо безпечності ґрунтуються на даних учасників у групі А (N=86) когорти FL етапу оптимізації. Серед 86 учасників у групі А медіана тривалості подальшого спостереження склала 5,7 місяця (діапазон: 0,4; 11,8). Такий проміжок подальшого спостереження достатній, щоб оцінити вплив 3-етапного підвищення дози на явища, опосередковані дією цитокінів, як-от CRS, що переважно виникали після першої повної дози Епкорітамабу згідно зі спостереженнями за учасниками на етапі розширення популяції в рамках дослідження GCT3013-01.

- Усього у 85 (98,8%) учасників задокументували принаймні 1 TEAE (незалежно від ступеня тяжкості). Найчастіше ($\geq 20\%$ учасників) повідомляли про такі TEAE, як CRS (42 [48,8%] учасники), реакція в місці ін'єкції (23 [26,7%] учасники) і закреп (18 [20,9%] учасників).
- TEAE ступеня тяжкості 3 або 4 реєстрували в 46 (53,5%) учасників. TEAE ступеня тяжкості 3 або 4 за переважними термінами, про які повідомляли більше ніж в 1 учасника, були нейтропенія (14 [16,3%] учасників), зниження числа лімфоцитів (6 [7,0%] учасників), лімфопенія і коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) (по 4 [4,7%] учасники на кожен випадок), зниження числа нейтрофілів (3 [3,5%] учасники), анемія, тромбоцитопенія, підвищення рівня аланінамінотрансферази, гіперглікемія та гіпокаліємія (по 2 [2,3%] учасники на кожен випадок).
- Серйозні TEAE документували в 38 (44,2%) учасників. CRS був серйозним TEAE, про який найчастіше повідомляли, а також серйозним TEAE, пов'язаним із лікуванням (для 24 [27,9%] учасників). COVID-19 (4 [4,7%] учасники), пневмонія на фоні COVID-19 (2 [2,3%] учасники) та інфекція сечовивідних шляхів (2 [2,3%] учасники) – такими були інші серйозні TEAE, про які повідомляли більше ніж в 1 учасника.
- TEAE, які призвели до смерті, не зафіксовані. Під час дослідження задокументували смерть учасника внаслідок прогресування захворювання.
- Про TEAE, через які введення дози відклали, повідомляли в 50 (58,1%) учасників; найчастішими ($\geq 10\%$ учасників) TEAE, унаслідок яких виникла затримка дози, були CRS

	<p>(16 [18,6%] учасників) і COVID-19 (15 [17,4%] учасників).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ТЕАЕ, через які лікування припинили, зафіксували в 3 (3,5%) учасників (пневмоніт у 2 [2,3%] учасників і бронхолегеневий аспергільоз в 1 [1,2%] учасника). Усі 3 ТЕАЕ, через які лікування припинили, були ступеня тяжкості 2 і вважалися пов'язаними з Епкорітамабом. • CRS як явище, що належало до категорії AESI, задокументували у 42 (48,8%) учасників. CRS найчастіше виникав після першої повної дози. Більшість випадків CRS (34 [39,5%] учасники) мали ступінь тяжкості не вище 1, а у 8 [9,3%] учасників CRS був ступеня тяжкості 2. Про випадки ступеня тяжкості 3 і вище не повідомлялося. На рівні події для випадків CRS, пов'язаних із першою повною дозою, медіана часу до настання CRS була 61,4 години (діапазон: 1, 8 дні). На дату припинення збору даних (08 січня 2024 р.) усі події CRS були усунені з медіаною часу 2,0 дня (діапазон: 1, 14). Жоден випадок CRS не призвів до припинення лікування. • Загальна частота й тяжкість CRS після першої повної дози Епкорітамабу була низькою незалежно від того, чи госпіталізували учасника на дату введення першої повної дози. Після введення Епкорітамабу явища CRS належним чином і своєчасно діагностували в учасників у медичному закладі й амбулаторно. Загальні профілі CRS були однаковими незалежно від попередньо запланованої госпіталізації на дату введення першої повної дози Епкорітамабу. <ul style="list-style-type: none"> • Серед учасників групи А, які отримали першу повну дозу Епкорітамабу (n=82), 38 (46,3%) осіб госпіталізували (тобто вони перебували в медичному закладі) на дату введення першої повної дози, а 44 (53,7%) – не перебували в лікарні (тобто вони належали до категорії амбулаторних учасників). Явища CRS виникли в 13 з 38 (34,2%) учасників, які перебували в медичному закладі, і в 17 із 44 (38,6%) амбулаторних учасників на дату введення першої повної дози Епкорітамабу. • Ступінь тяжкості випадків CRS був аналогічним в амбулаторних учасників і в учасників у медичному закладі. CRS ступеня тяжкості 1 розвинувся в 11 (28,9%) із 38 учасників, що перебували в медичному
--	---

	<p>закладі, і в 14 (31,8%) із 44 амбулаторних учасників. В обох групах зафіксована незначна кількість учасників із CRS ступеня тяжкості 2 (2 [5,3%] із 38 госпіталізованих учасників і 3 [6,8%] із 44 амбулаторних).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для випадків CRS ступеня тяжкості 1 медіана часу до їх настання після першої повної дози Епкорітамабу була однаковою для госпіталізованих (n=11; медіана 4,0 дня [діапазон: 1; 8]) і амбулаторних учасників (n=14; медіана 4,0 дня [діапазон: 1; 6]). • Усі випадки CRS усунули. Медіана часу до усунення випадків CRS ступеня тяжкості 1 збігалася для госпіталізованих (n=11; медіана 2,0 дня [діапазон: 1; 6]) і амбулаторних учасників (n=14; медіана 2,0 дня [діапазон: 1; 8]). • У 2 групах спостерігалася однакова / низька частота застосування кортикостероїдів поза визначеними протоколом вимогами до премедикації та профілактичним прийомом кортикостероїдів. Так само рідко призначали тоцилізумаб. • У жодного учасника не розвинувся ICANS або CTLS як побічний ефект категорії AESI. • Інші побічні ефекти, що представляють інтерес із медичної точки зору і вивчалися в рамках цього випробування, включали явища з боку нервової системи, цитопенію, інфекції, реакції в місці ін'єкції, пірексію, системні реакції, пов'язані із введенням препарату (SARR), транзиторне погіршення клінічних проявів із боку пухлини та гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ). • Явища з боку нервової системи (загальне визначення) виникли в 27 (31,4%) учасників. У 9 (10,5%) учасників ці явища були пов'язані з Епкорітамабом. Загалом найчастіше повідомляли про такі явища з боку нервової системи ($\geq 5\%$ учасників): головний біль (12 [14,0%] учасників) і запаморочення (7 [8,1%] учасників). Єдиними явищами з боку нервової системи ступеня тяжкості 3 або вище були головний біль ступеня тяжкості 3 та стиснення спинного мозку ступеня тяжкості 4 (пов'язані з прогресуванням
--	--

	<p>захворювання) – по 1 (1,2%) учаснику на кожен випадок.</p> <ul style="list-style-type: none"> Усього в 35 (40,7%) учасників виникло щонайменше 1 явище цитопенії (загальне визначення), зокрема 18 (20,9%) учасників мали нейтропенію (згруповано), 1 (1,2%) учасник – фебрильну нейтропенію, 8 (9,3%) учасників – тромбоцитопенію (загальне визначення), 11 (12,8%) учасників – анемію (загальне визначення) і 11 (12,8%) учасників – лімфопенію (згруповано). Випадки нейтропенії були контрольованими (15 із 18 учасників [83,3%] із нейтропенією [згруповано] і 1 учаснику із фебрильною нейтропенією призначили терапію G-CSF); жоден учасник не припинив лікування через нейтропенію з категорії TEAE. Для системно-органного класу (СОК) «Інфекційні та паразитарні захворювання» усього в 48 (55,8%) і 16 (18,6%) учасників зафіксовано принаймні 1 TEAE і серйозний TEAE відповідно. Серйозними інфекціями, про які повідомляли більше ніж в 1 учасника, були COVID-19 (4 [4,7%] учасники) і пневмонія на фоні COVID-19 та інфекція сечовивідних шляхів (по 2 [2,3%] учасники на кожен випадок). COVID-19 і пневмонію на фоні COVID-19 зареєстрували в 16 (18,6%) і 2 (2,3%) учасників відповідно, а ці TEAE вважалися серйозними в 4 і 2 учасників відповідно. Про TEAE, спричинені COVID-19 або пневмонією на фоні COVID-19, які б призвели до смерті або припинення лікування, не повідомлялося. Пандемія COVID-19 не вплинула на цілісність даних чи достовірність результатів дослідження, тож цілей клінічного випробування було досягнуто. Усього в 28 (32,6%) учасників виник принаймні 1 TEAE, визначений як реакція в місці ін'єкції. Усі явища мали ступінь тяжкості 1 або 2. Переважним терміном для реакцій у місці ін'єкції, про який найчастіше повідомляли ($\geq 15\%$ учасників), був «реакція в місці ін'єкції» (23 [26,7%] учасники). Про всі інші переважні терміни в рамках пошукового дослідження сповіщали в менше ніж 10% учасників.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • У 12 (14,0%) учасників зареєстровано принаймні 1 явище пірексії (без стосунку до CRS). • Згідно з оглядом медичних даних, які провів спонсор, випадки SARR у зв'язку з Епкорітамабом були відсутні. • В одного (1,2%) учасника виникло транзиторне погіршення клінічних проявів із боку пухлини (ступеня тяжкості 2). • У жодного учасника не було ГЛГ.
22. Висновок (заключення)	<p>Популяція учасників групи А (N=86) мала такі характеристики, як інтенсивне попереднє лікування, висока рефрактерність і високий ризик захворювання. Вихідні параметри загалом збігаються з тими, які мали учасники з FL, набрані в когорті iNHL розширення популяції дослідження GCT3013-01. На дату припинення збору даних (08 січня 2024 р.) медіана тривалості подальшого спостереження в групі А склала 5,7 місяця (діапазон: 0,4; 11,8). Такий проміжок подальшого спостереження достатній, щоб оцінити вплив 3-етапного підвищення дози на явища, опосередковані дією цитокінів, як-от CRS, що переважно виникали після першої повної дози Епкорітамабу згідно зі спостереженнями за учасниками на етапі розширення популяції в рамках дослідження GCT3013-01.</p> <p>Включення другої проміжної дози в 3-етапний режим підвищення дози, а також дотримання рекомендації щодо належної гідратації та профілактичного прийому дексаметазону з огляду на CRS суттєво знизили частоту та ступінь тяжкості імуноопосередкованих явищ, як-от CRS та ICANS, які є двома важливими відомими ризиками, пов'язаними з прийомом Епкорітамабу. Такий висновок підтверджує загальна частота CRS на рівні 48,8%. При цьому CRS ступеня тяжкості 2 реєстрували на рівні 9,3%; у жодного учасника не розвинувся CRS вище ступеня тяжкості 2. Беручи до уваги показники частоти та ступеня тяжкості, ці дані переконливо свідчать про позитивний вплив 3-етапного режиму підвищення дози порівняно з 2-етапним режимом у когорті розширення популяції (загальна частота CRS: 66,4%; CRS ступеня тяжкості 2: 25,0%; CRS ступеня тяжкості 3: 1,6%). До того ж в когорті FL на етапі оптимізації не зареєстровано жодного випадку ICANS. Відповідно до низької частоти та невисокого ступеня тяжкості CRS, медіана рівнів IL-6 не зростала протягом 24 годин після першої повної дози (Ц1Д22) у групі А, а медіана рівнів IL-6 була</p>

	<p>відносно вищою через 24 години після першої повної дози (Ц1Д15) в учасників із FL у когорті iNHL розширення популяції дослідження GCT3013-01.</p> <p>Для учасників когорти FL на етапі оптимізації не вимагалася госпіталізація після першої повної дози Епкорітамабу для спостереження за безпечністю, але на розсуд дослідника учасник міг перебувати в медичному закладі. Учасники, яких не госпіталізували, упродовж 24 годин після першої повної дози Епкорітамабу (тобто в Ц1Д22) повинні були перебувати недалеко від медичного закладу (щоб мати змогу дістатися протягом 30 хвилин). Якщо обов'язкова госпіталізація не передбачена, то за умови впровадження другої проміжної дози, рекомендацій щодо належної гідратації та профілактичного прийому дексаметазону у зв'язку із CRS частота й ступінь тяжкості CRS після першої повної дози Епкорітамабу були низькими як для госпіталізованих, так і для амбулаторних учасників на дату першої повної дози Епкорітамабу. Після введення Епкорітамабу явища CRS належним чином і своєчасно діагностували в учасників у медичному закладі й амбулаторно. Для учасників, які потребували втручання, терапія CRS за допомогою тоцилізумабу та/або кортикостероїдів була однаковою незалежно від того, були вони госпіталізовані на дату введення дози чи ні. Результати явищ CRS, зокрема час їх усунення, збігалися в обох групах. Загалом результати підтверджують, що госпіталізація не є обов'язковою вимогою для спостереження за станом учасника після введення першої повної дози Епкорітамабу в Ц1Д22.</p> <p>Частота та ступінь тяжкості найпоширеніших TEAE, зокрема, зі ступенем тяжкості ≥ 3, загалом були контрольованими та переносимими завдяки належному моніторингу, застосуванню заходів для ослаблення негативних наслідків і симптоматичній терапії. Нових повідомлень щодо проблем із безпечністю в учасників групи А не надходило.</p> <p>Враховуючи медіану тривалості подальшого спостереження 5,7 місяця (діапазон: 0,4; 11,8) та показники частоти ORR і CR, частоти CR і PR через 6 тижнів, а також значення TTR і TTCR, результати щодо ефективності, отримані у 86 учасників, свідчать про те, що 3-етапний режим підвищення дози в групі А забезпечив такі ж показники ефективності, що й в учасників із FL у когорті iNHL етапу розширення популяції в рамках дослідження GCT3013-01, де дозу підвищували у два етапи. Також дані про ефективність підтверджує той факт, що після</p>
--	--

початкової дози стрімко знижувалося на рівні виявлення число В-клітин, які циркулюють у крові, а медіана рівня, на якому неможливо виявити клітини, досягала до Ц1Д15 як у 3-етапному, так і 2-етапному режимі підвищення дози. Хоча результати в учасників із даними щодо MRD, які придатні для оцінювання, обмежені, загальна частота досягнення MRD-негативного статусу в 3-етапному режимі підвищення дози в групі А аналогічна показнику для 2-етапного підвищення. Ці спостереження підтверджують, що активність лікування FL не змінюється у разі додавання другої проміжної дози перед першою повною дозою 48 мг.

Достовірність даних про ефективність засвідчують попередні ФК дані. Наведені дані свідчать, що в учасників із FL параметри ФК були тотожними в 3-етапному та 2-етапному режимах підвищення дози.

Отже, наведені дані групи А демонструють, що 3-етапний режим підвищення дози разом із належною гідратацією та профілактичним прийомом дексаметазону під час циклу 1 в учасників із P/P фолікулярною лімфомою (FL) здатен суттєво знизити частоту та ступінь тяжкості імуніопосередкованих явищ, як-от CRS та ICANS, і при цьому забезпечити таку ж частоту відповіді на лікування, що й у 2-етапному режимі. Більше того, було продемонстровано, що за умови надання пацієнтам і доглядальникам вичерпних інструкцій госпіталізація для введення першої повної дози Епкорітамабу не є обов'язковою.

**Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)**



(підпис)

Менеджер з реєстрації
Галамай Г.А

ЗВІТ
про клінічне випробування № 7

1. Назва зареєстрованого лікарського засобу	Тепкінлі
2. Заявник	ЕббВі Біофармасьютікалз ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	Еббві С.р.л. Генмаб ЮС, Інк.
4. Проведені дослідження	Так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпечність і попередня ефективність епкорітамабу (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) серед учасників із Японії з рецидивуючою або рефрактерною (P/P) В-клітинною неходжкінською лімфомою (В-NHL) – відкрите клінічне випробування фази 1/2 з підвищенням дози та застосуванням препарату в розширених когортах GCT3013-04 Версія 1.0 10 жовтня 2023 р.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1/2
7. Період проведення клінічного випробування	Перший учасник, перший візит: 05 січня 2021 р. (етап розширення популяції для монотерапії – когорта з фолікулярною лімфомою [FL]) Останній учасник, останній візит: клінічне випробування триває
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Вибірка з 20 учасників планувалася як когорта FL етапу розширення популяції. Загалом 21 учасник отримав

	епкорітамаб у такому режимі дозування: 0,16 мг початкової дози, 0,8 мг проміжної дози та 48 мг повної дози.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинні цілі цього дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити ефективність лікування лімфоми за критеріями Лугано <p>Другорядні цілі цього дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Додатково оцінити ефективність лікування лімфоми за критеріями Лугано • Додатково оцінити ефективність лікування лімфоми за критеріями відповіді лімфоми на імунотерапію (LYRIC) • Додатково оцінити ефективність лікування лімфоми • Оцінити безпечність і переносимість епкорітамабу • Оцінити фармакокінетичні (ФК) параметри й імуногенність епкорітамабу • Додатково оцінити попередню протипухлинну активність епкорітамабу
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це відкрите інтервенційне випробування фази 1/2 в одній країні серед учасників із Японії з рецидивуючою або рефрактерною (P/P) В-клітинною неходжкінською лімфомою (В-НХЛ). Випробування складалося з двох етапів: етап підвищення дози (набрано до 18 учасників, дані яких можна було оцінити) і етап розширення популяції для монотерапії (набрано приблизно 55 учасників: 35 учасників із дифузною В-великоклітинною лімфомою [DLBCL] і 20 учасників із фолікулярною лімфомою [FL] ступеня злоякісності 1-3А відповідно до плану) і комбінованої терапії.</p> <p>У цьому звіті про клінічне дослідження виключно наведено оновлений аналіз результатів когорти FL на етапі розширення популяції для монотерапії.</p> <p>Етап розширення популяції для монотерапії передбачав період скринінгу (до 21 дня перед Ц1Д1), період лікування (Ц1Д1 до припинення терапії епкорітамабом) і період подальшого спостереження за безпечністю (60 днів після останньої дози епкорітамабу). Статус виживаності учасників, які припинили досліджуване лікування, також відстежувався приблизно кожні 3 місяці.</p> <p>У цьому звіті виключно наведено початковий аналіз результатів когорти FL на етапі розширення популяції для монотерапії. Оновлені дані початкового аналізу етапу підвищення дози та</p>

	когорти DLBCL на етапі розширення популяції для монотерапії містяться в окремому звіті. Результати комбінованої терапії (групи лікування 2–5) буде надано в окремому звіті.
12. Основні критерії включення	Вік учасників 20 років і старше, монголоїдної раси, японці за етнічним походженням, що мали підтвержені ознаки CD20-позитивного новоутворення зі зрілих В-клітин відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2016 року або класифікації ВООЗ 2008 року на основі репрезентативного звіту з результатами гістопатологічного дослідження та раніше отримали лікування щонайменше 2 лініями системної протипухлинної терапії, зокрема принаймні 1 лінією моноклональних антитіл до CD20. В учасників фіксували прояви захворювання, які можна кількісно оцінити, зокрема за результатами комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) спостерігали 2 чітко обмежованих осередки / вузли або більше розміром за довгою віссю >1,5 см та короткою віссю >1,0 см або 1 чітко обмежований осередок / вузол розміром за довгою віссю >2,0 см та короткою віссю \geq 1,0 см. Учасники мали відповідати критеріям попередньо визначеного за протоколом періоду вимивання протипухлинних препаратів, а очікувана тривалість їхнього життя мала перевищувати 3 місяці за умови застосування стандартних протоколів лікування. Учасники, яким поставлено початковий діагноз FL ступеня злоскісності 1-3А без клінічних або гістопатологічних змін новоутворення.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лікарський засіб епкорітамаб надавався у вигляді концентрату для приготування розчину у 2 концентраціях: 5 мг/мл і 60 мг/мл. Розведені дози готували за допомогою розчину для розведення відповідно до вимог аптеки на базі центру. Початкову дозу 0,16 мг вводили в цикл 1 день 1 (Ц1Д1), далі проміжну дозу 0,8 мг – у Ц1Д8, а повну дозу 48 мг – у Ц1Д15 і надалі. Епкорітамаб вводили як підшкірну ін'єкцію. Для когорти FL на етапі розширення популяції були надані партії препарату із зазначеними нижче номерами. <ul style="list-style-type: none"> • Епкорітамаб 5 мг/мл: В3323, В3576, В3782

	<ul style="list-style-type: none"> • Епкорітамаб 60 мг/мл: В3409, В3441, В3705, В3718, В3719, В4043
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Супутня терапія дозволяється з метою забезпечення належної медичної допомоги учасникам і може призначатися за медичними показаннями, за винятком протипухлинних препаратів для лікування лімфоми.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Під час дослідження застосувалися такі методи для збору кінцевих точок / оцінок ефективності: візуалізаційні обстеження, фізикальні огляди з оцінкою симптомів, що підтверджують генералізацію патологічного процесу, загальний стан пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою Східної кооперативної групи вивчення раку (ECOG), статус мінімальної залишкової хвороби (MRD) та інші процедури за потреби.</p> <p>У випадку візуалізаційних обстежень метод рентгенологічного дослідження, який застосовувався під час скринінгу для оцінки захворювання, використовувався й надалі протягом усього дослідження для оцінки відповіді на лікування. Оцінка захворювання альтернативним методом рентгенологічного дослідження, фізикальні огляди й інші процедури виконувалися на рівні центру впродовж усього випробування за наявності показань (при цьому задіювали той самий метод оцінювання, що й на етапі скринінгу).</p> <p>Усі оцінки ефективності проводилися протягом усього випробування до початку прогресування хвороби, настання смерті або анулювання згоди на участь у випробуванні. Незалежний наглядовий комітет (ННК) проводив оцінки ефективності й визначав факт прогресування захворювання за критеріями Лугано та LYRIC. За LYRIC оцінюють невизначену відповідь (IR).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Безпечність і переносимість оцінювали за побічними ефектами, результатами фізикальних оглядів, клінічних лабораторних аналізів, основними показниками життєдіяльності, електрокардіограмами (ЕКГ), загальним станом пацієнта з

	<p>онкологічним захворюванням за шкалою ECOG, синдромом нейротоксичності, асоційованим з імунними ефекторними клітинами (ICANS), симптомами, що підтверджують генералізацію патологічного процесу, статусом виживаності, ФК, імуногенністю й оцінками безпеки на основі біомаркерів.</p> <p>Про всі побічні ефекти, чи то серйозні чи то несерйозні, повідомляли в період після введення першої дози епкорітамабу й поки не минули 60 днів після застосування останньої дози цього препарату або поки учасник не відкликав згоду, не почав нову протипухлинну терапію чи до настання смерті учасника залежно від того, що трапиться раніше. Про серйозні побічні ефекти, які виникли під час лікування (TEAE), котрі, на думку дослідника, мали стосунок до епкорітамабу або тоцилізумабу, повідомляли після візиту подальшого спостереження за безпекою (>60 днів після останньої дози). Згідно з клінічним судженням дослідника, серйозні побічні ефекти (TEAE), пов'язані з лікуванням, зокрема побічні ефекти, що представляють інтерес (AESI), продовжувалися після візиту подальшого спостереження за безпекою, який проводився на регулярній основі, поки такий побічний ефект не було усунуто або поки дослідник не надавав йому статусу хронічного явища, а всі запити не було вирішено.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність.</p> <p>Первинну кінцеву точку частоти загальної відповіді (ORR) визначали як частку учасників, які продемонстрували найкращу загальну відповідь (BOR) після підтвердження повної відповіді (CR) або часткової відповіді (PR) на лікування у вибірці для аналізу. Дослідник і ННК оцінювали ORR. Початковий аналіз проводили приблизно через 6 місяців після отримання першої дози останнім учасником на етапі розширення популяції для монотерапії.</p> <p>ННК здійснював початковий аналіз ORR за критеріями Лугано в усій аналізованій сукупності (FAS) і вираховував відповідні 95% довірчі інтервали (CI).</p>

	<p>Аналізи чутливості ORR проводили аналогічним способом, що й початковий аналіз ORR, визначеної ННК за критеріями Лугано (вибірка за протоколом [PP], вибірка з придатними для аналізу відповідями [RES], вибірка з придатними для аналізу модифікованими відповідями [mRES]), аналіз ORR, визначеної ННК за даними комп'ютерної томографії та критеріями Лугано (вибірки FAS і RES), і аналіз ORR, визначеної дослідником відповідно до критеріїв Лугано (вибірки FAS, PP, RES і mRES). Додаткові аналізи ORR проводили, щоб дізнатися, як демографічні показники та характеристики захворювання на вихідному рівні впливали на результативність лікування у вибірці FAS. Дані отримували під час аналізу підгруп FAS. Окрім того, погодженість між результатами оцінки BOR за критеріями Лугано у вибірці FAS, яку провели ННК і дослідник, підсумовували за допомогою каппа-статистики.</p> <p>Ключову вторинну кінцеву точку оцінки ORR, визначеної ННК за критеріями LYRIC, аналізували у вибірці FAS з урахуванням відповідного точного 95% CI. Додатковою категорією відповіді за критеріями LYRIC була невизначена відповідь (IR). Аналізи чутливості ORR, визначеної ННК за критеріями LYRIC, також виконували в популяції RES. Аналогічні аналізи ORR, визначеної дослідником згідно з критеріями LYRIC, також проводили в популяції FAS.</p> <p>До решти ключових вторинних кінцевих точок ефективності належали DOR, частота CR, DOCR, PFS, TTR, TTCR, OS, TTNT і коефіцієнт відсутності MRD.</p> <p>Фармакокінетика.</p> <p>Коли вважалося за потрібне, підсумовували описові статистичні дані концентрацій ФК в різних часових точках і будували відповідні графіки.</p> <p>Фармакодинаміка.</p> <p>Оцінювали фармакодинамічні маркери в зразках крові, пов'язані з механізмом дії епкорітамабу.</p> <p>Імуногенність.</p> <p>Результати аналізів ADA та титри позитивних щодо ADA зразків підсумовувалися у вибірці для аналізу імуногенності (IAS).</p>
--	---

	<p>Біомаркери.</p> <p>Оцінки біомаркерів, що мали на меті визначити потенційні фармакодинамічні маркери та виявити маркери, які прогнозують відповідь на лікування епкорітамабом або стійкість до терапії вказаним препаратом, були суто пошуковими.</p> <p>Безпечність.</p> <p>Підсумовувалися такі побічні ефекти: побічні ефекти, що виникли під час лікування (тобто TEAE), побічні ефекти, пов'язані з лікуванням (TEAE), серйозні побічні ефекти (SAE), побічні ефекти, які призвели до затримки введення дози, побічні ефекти, унаслідок яких лікування припинили, SAE, пов'язані з лікуванням, і AESI.</p> <p>AESI – явища, які спонсор вважав такими, що притаманні епкорітамабу з наукової та медичної точки зору. До AESI належали синдром вивільнення цитокінів (CRS), ICANS і синдром лізису пухлини (CTLS). Усі ці явища можна вважати цільовою токсичністю.</p> <p>Для цілей аналізу та звітності вказували такі дані: дата або час початку / завершення побічного ефекту невідомі або відомі частково.</p> <p>Інші аналізовані кінцеві точки безпечності включали смерть, певні параметри лабораторних досліджень, основні показники життєдіяльності, ЕКГ, загальний стан пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою ECOG. Симптоми, що підтверджують генералізацію патологічного процесу, наведено лише в рядкових списках учасників.</p> <p>Також підсумовувалися дані щодо ефектів, пов'язаних із тоцилізумабом (час від початку лікування до усунення CRS, ознаки й симптоми CRS, побічні ефекти, що виникли в період після лікування, дані лабораторних аналізів).</p>
--	--

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Згідно з вимогами протоколу, усі учасники належали до монголоїдної раси та були японцями за етнічним походженням. Усі 11 учасників (52,4%) були чоловічої статі. Медіана віку склала 65,0 року (діапазон: 58, 75), зокрема 2 учасники (9,5%) мали вік 75 років або старше. У більшості учасників (95,2%) загальний стан пацієнта з онкологічним захворюванням за шкалою ECOG дорівнював 0 (для включення в дослідження бал мав складати 0, 1 або 2).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Якщо не зазначено інше, то наведені нижче результати переважно ґрунтуються на оцінці, виконаній ННК за критеріями Лугано.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота відповідей учасників на лікування елкорітамабом у когорті FL була високою. Показник ORR (CR+PR) склав 95,2% (95% CI: 76,2%; 99,9%), а частота CR дорівнювала 76,2% (95% CI: 52,8%; 91,8%). • Показники ORR та CR загалом збігалися із загальною популяцією в попередньо визначених підгрупах, зокрема субпопуляціях, які зазвичай складно піддаються лікуванню, як-от учасники похилого віку, учасники, які раніше активно лікувалися, учасники, у яких захворювання прогресує, а також учасники, які демонструють подвійну рефрактерність до препаратів проти CD20 і алкілюючих препаратів та/або у яких хвороба прогресує протягом 24 місяців (POD24). • Відповідь на лікування була тривалою в учасників із FL, які отримували елкорітамаб. Після медіани подальшого спостереження за тривалістю відповіді (DOR), яка склала 15,3 місяця (95% CI: 9,7; 20,6), медіана DOR була 23,1 місяця (95% CI: 4,4; НВ). Попередньо розраховане значення у відсотках учасників, у яких відповідь на лікування зберігалася через 12 і 18 місяців, дорівнювало 68,4% та 60,8% відповідно. • Після медіани спостереження за тривалістю відповіді, тобто протягом 15,3 місяця (95% CI: 13,8; 20,8), медіана тривалості повної відповіді (DOCR) була 23,1 місяця (95% CI: 15,0; НВ).

	<ul style="list-style-type: none"> • Відповідь на лікування епкорітамабом загалом досягалася рано. Медіана часу до відповіді (TTR) склала 1,4 місяця (діапазон: 1,2; 2,6) для всіх учасників, які продемонстрували відповідь, а медіана часу до повної відповіді (TTCR) дорівнювала 1,4 місяця (діапазон: 1,2; 2,8) для всіх учасників, у яких зафіксовано повну відповідь на лікування на початкових етапах терапії. • Отримані результати в тривалішій часовій перспективі (виживаність без прогресування захворювання [PFS], загальна виживаність [OS]) були значущими з медичної точки зору. <ul style="list-style-type: none"> • Після медіани спостереження, тобто протягом 16,7 місяця (95% CI: 10,9; 21,9), медіана PFS склала 24,3 місяця (95% CI: 5,7; НВ). Попередньо розраховане значення у відсотках учасників, у яких відповідь на лікування зберігалася через 21 і 24 місяці, дорівнювало 61,4%. • Після медіани спостереження, тобто протягом 21,2 місяця (95% CI: 18,0; 24,0), медіани OS не було досягнуто (95% CI: 24,3; НВ). Попередньо розраховане значення у відсотках учасників, які через 21 і 24 місяці залишалися живими, дорівнювало 100% у кожному випадку. <p>Загальний коефіцієнт відсутності MRD відповідно до аналізу РМВС за граничного рівня 10^{-6} серед учасників, дані яких були придатні для аналізу на статус MRD, склав 88,9% (95% CI: 65,3%; 98,6%). Хоча обсяг даних обмежений, показник PFS в учасників, які досягли MRD-негативного статусу, був кращий порівняно з пацієнтами, які мали MRD-позитивний статус.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • На дату припинення збору даних (21 квітня 2023 р.) у кожного з 21 учасника в когорті FL на етапі розширення популяції зареєстровано 1 TEAE або більше. TEAE за переважним терміном (у $\geq 25\%$ учасників), про які повідомляли найчастіше, були CRS, реакція в місці ін'єкції, зниження числа нейтрофілів, висипання, підвищення рівнів АЛТ і АСТ.

	<ul style="list-style-type: none"> • ТЕАЕ ступеня тяжкості 3 або 4 реєстрували в 15 (71,4%) учасників. Найчастіше сповіщали про такі ТЕАЕ ступеня тяжкості 3 або 4 за переважним терміном (у $\geq 10\%$ учасників), як зниження числа нейтрофілів, підвищення рівня АЛТ і зменшення числа лімфоцитів. • Серйозні ТЕАЕ документували у 12 (57,1%) учасників. Синдром вивільнення цитокінів (CRS) був найчастішим серйозним ТЕАЕ, а також серйозним ТЕАЕ, пов'язаним із лікуванням. Решту серйозних ТЕАЕ фіксували у 2 учасників і менше. • ТЕАЕ, що призвели до смерті (ступеня 5), були відсутні в когорті FL. Загалом 1 (4,8%) учасник із FL помер під час клінічного випробування. Ця подія зафіксована в період подальшого спостереження за виживаністю (>60 днів після останньої дози). • ТЕАЕ, які призвели до затримки введення дози, мали 10 (47,6%) учасників, і найчастішим таким побічним ефектом був синдром CRS. • ТЕАЕ, унаслідок яких лікування припинили, мали 4 (19,0%) учасники; прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія – єдине побічне явище, через яке лікування припинили в більше ніж 1 учасника. • Синдром CRS, який віднесли до категорії AESI, зареєстровано в 19 (90,5%) учасників. У більшості учасників фіксували CRS ступеня тяжкості 1 (14 [66,7%] учасників), після чого виникали явища ступеня тяжкості 2 (4 [19,0%] учасники). В одного (4,8%) учасника синдром CRS мав ступінь тяжкості 3, і в жодного учасника не сповіщали про CRS ступеня тяжкості 4 або більше. Медіана часу до настання першого випадку CRS дорівнювала 15,0 дня (діапазон: 1, 20), що збіглося із часом отримання першої повної дози епкорітамабу. На дату припинення збору даних (21 квітня 2023 р.) усі події CRS були усунені з медіаною часу 4,0 дня (діапазон: 1, 9). • У жодного учасника когорти FL не розвинувся ICANS або CTLS як побічний ефект категорії AESI.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Інші побічні ефекти, що представляють інтерес і вивчалися в рамках цього випробування, включали явища з боку нервової системи, цитопенію, інфекції, реакції в місці ін'єкції, пірексію, транзиторне погіршення клінічних проявів із боку пухлини та ГЛГ: <ul style="list-style-type: none"> • Явища з боку нервової системи (загальне визначення) виникли в 6 (28,6%) учасників. У 4 (19,0%) учасників ці явища були пов'язані з лікуванням. Загалом постгерпетична невралгія (2 [9,5%] учасники) була найпоширенішим явищем з боку нервової системи (5% учасників або більше). • Загалом у 10 (47,6%) учасників зареєстровано щонайменше 1 явище цитопенії (загальне визначення); у 8 (38,1%) учасників розвинулася нейтропенія (згруповано), в 1 (4,8%) учасника – фебрильна нейтропенія й у 3 (14,3%) учасників – лімфопенія (згруповано). Повідомлення про випадки тромбоцитопенії та анемії відсутні. • Для системно-органного класу (СОК) «Інфекційні та паразитарні захворювання» ТЕАЕ зареєстровано у 12 (57,1%) учасників; найпоширенішою інфекцією за переважним терміном було захворювання, викликане коронавірусною інфекцією 2019 (COVID-19) (3 [14,3%] учасники). У 6 (28,6%) пацієнтів задокументовані ТЕАЕ у вигляді інфекції, зокрема найпоширенішими явищами були оперізуючий лишай і прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (2 [9,5%] учасники в кожному випадку). • Серйозні ТЕАЕ із СОК «Інфекційні та паразитарні захворювання» зареєстровані у 8 (38,1%) учасників; оперізуючий лишай і прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (2 [9,5%] учасники в кожному випадку) належали до категорії серйозних інфекцій за переважним терміном, і про них повідомляли найчастіше. У 5 (23,8%) учасників виникли серйозні ТЕАЕ, пов'язані з лікуванням, зокрема оперізуючий лишай і прогресуюча мультифокальна
--	---

	<p>лейкоенцефалопатія (2 [9,5%] учасники в кожному випадку) і пневмонія на фоні COVID-19 та пневмонія (1 [4,8%] учасник у кожному випадку).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загалом у 15 (71,4%) учасників розвинувся принаймні 1 ТЕАЕ, визначений як реакція в місці ін'єкції. Дослідник вважає всі явища пов'язаними з епкорітамабом. Усі реакції в місці ін'єкції мали ступень тяжкості не вище 1. • У п'яти (23,8%) учасників зареєстровано принаймні одне явище пірексії (без стосунку до CRS). • Упродовж клінічного випробування не було жодного випадку транзиторного погіршення клінічних проявів із боку пухлини та ГЛГ. • Показники аналізів крові й коагуляції переважно мали ступінь тяжкості 1 або 2; явища ступеня 3 або 4 стосувалися зниження абсолютного числа лімфоцитів і зниження абсолютного числа нейтрофілів. У жодного учасника печінкові ферменти не були підвищені до показників, що відповідали б лабораторним критеріям закону Хая. Під час усього періоду лікування найбільша корекція інтервалу QT для ЧСС (за формулою Фредеріка) (QTcF) склала >450 до 480 мсек для 2 (9,5%) учасників. Клінічно значущі відхилення показників ЕКГ не спостерігалися. • Загалом серед учасників із Японії, яким діагностували FL, профіль безпеки епкорітамабу був контрольованим і переносимим.
--	--

<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У когорті FL, яка складалася з учасників із Японії, 21 учасник був похилого віку (медіана віку: 65,0 року). У більшості учасників діагностували лімфому на пізній стадії (ступені тяжкості III або IV за класифікацією Ann-Arbor у 81,0% учасників), вони мали бал FL за міжнародним прогностичним індексом (FLIPI) ≥ 3 (52,4%) і демонстрували подвійну рефрактерність до препаратів проти CD20 і алкілюючих препаратів (57,1%). Окрім того, у 57,1% учасників P/P фолікулярна лімфома прогресувала протягом 24 місяців (POD24) незалежно від терапії першої лінії, і вони мали кілька (медіана 4,0 [діапазон: 2, 10] попередніх ліній системних протипухлинних препаратів для лікування лімфоми). Ці учасники представляють популяцію, яка дуже складно піддається лікуванню в клінічних умовах. Згідно з історичними даними, за таких передумов відповіді на лікування та показники виживаності є низькими.</p> <p>На основі оцінки, проведеної ННК, з урахуванням критеріїв Лугано показник ORR серед учасників із FL склав 95,2%, а частота CR – 76,2%. Після медіани спостереження, тобто протягом 15,3 місяця (95% CI: 9,7; 20,6), медіана DOR у всіх учасників склала 23,1 місяця (95% CI: 4,4; НВ). Показники ефективності були узгодженими в попередньо визначених підгрупах, тобто серед учасників похилого віку, тих, хто мав кілька попередніх ліній терапії, і тих, хто демонстрував високу рефрактерність (зокрема, учасники з подвійною рефрактерністю та захворюванням POD24).</p> <p>Профіль безпеки епкорітамабу вважається прийнятним з точки зору контролю за умови належної профілактики, моніторингу та застосування заходів для ослаблення негативних наслідків, зокрема завдяки симптоматичній терапії та/або відкладенню доз, а також він узгоджується з цільовою токсичністю, що виникає на фоні біспецифічного CD3/CD20-спрямованого активатора Т-клітин. До AESI належали CRS, ICANS і CTLS. Випадки синдрому CRS здебільшого мали ступінь тяжкості 1 або 2, а випадки ICANS і CTLS були відсутні в учасників дослідження.</p> <p>Клінічно значущі, суттєві та тривалі відповіді на лікування спостерігалися в пацієнтів-японців із P/P фолікулярною</p>
---	--

abbvie

Епкорітамаб
Звіт про клінічне випробування № 7

	лімфоною (FL), а профіль безпеки епкорітамабу в цій популяції є контрольованим за умови належного моніторингу, застосування заходів для ослаблення негативних наслідків і симптоматичної терапії.
--	---

**Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)**



(підпис)

Менеджер з реєстрації
Галамай Г.А