

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

GAZYVA<sup>®</sup>, 1000 mg/ 40 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: obinutuzumab

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica sa 40 mL koncentrata sadrži 1000 mg obinutuzumaba, što odgovara koncentraciji od 25 mg/mL pre razblaženja.

Obinutuzumab je humanizovano anti-CD20 monoklonsko antitelo tipa II, iz IgG1 potklase dobijeno humanizacijom osnovnog mišjeg antitela B-Ly1 i proizvedenog u ćelijskoj liniji jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistra, bezbojna do svetlo smeđa tečnost.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

##### Hronična limfocitna leukemija (HLL)

Lek GAZYVA u kombinaciji sa hlorambucilom je indikovano u terapiji odraslih pacijenata sa prethodno nelečenom HLL i komorbiditetima, zbog kojih kod njih nije odgovarajuća terapija bazirana na punoj dozi fludarabina (videti odeljak 5.1).

##### Folikularni limfom (FL)

Lek GAZYVA u kombinaciji sa hemioterapijom, nakon čega sledi terapija održavanja lekom GAZYVA kod pacijenata kod kojih je postignut odgovor, indikovano je u terapiji pacijenata sa prethodno nelečenim uznapredovalim FL (videti odeljak 5.1).

Lek GAZYVA u kombinaciji sa bendamustinom, nakon čega sledi terapija održavanja lekom GAZYVA, je indikovano u terapiji pacijenata sa FL koji nisu odgovorili na terapiju ili je došlo do progresije bolesti tokom ili 6 meseci nakon terapije rituksimabom ili protokolom koji je uključivao rituksimab.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Lek Gazyva se mora primenjivati pod strogim nadzorom iskusnog lekara i u okruženju gde je odmah dostupna kompletna oprema za reanimaciju.

## Doziranje

### *Profilaksa i premedikacija za sindrom lize ćelija tumora (TLS)*

Smatra se da pacijenti sa velikim tumorskim opterećenjem i/ili velikim brojem cirkulišućih limfocita ( $> 25 \times 10^9/L$ ) i/ili oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina  $[CrCl] < 70 \text{ mL/min}$ ) poseduju rizik za razvoj sindroma lize ćelija tumora i stoga bi trebalo da primaju profilaksu. Profilaksa bi trebalo da se sastoji od odgovarajuće hidratacije i primene urikostatika (npr. alopurinola), ili druge prikladne terapije, kao što je urat oksidaza (npr. razburikaza) i trebalo bi je započeti 12-24 časa pre početka infuzije leka GAZYVA u skladu sa uobičajenom praksom (videti odeljak 4.4). Trebalo bi da pacijenti nastave sa primanjem profilakse pre svake sledeće infuzije ukoliko je prikladno.

### *Profilaksa i premedikacija za reakcije povezane sa primenom infuzije (RPI)*

Premedikacija u cilju smanjenja rizika od RPI navedena je u Tabeli 1 (videti takođe odeljak 4.4). Premedikacija kortikosteroidima se preporučuje pacijentima sa FL i obavezna je za pacijente sa HLL u prvom ciklusu (videti Tabelu 1). Premedikaciju za naredne infuzije i drugu premedikaciju treba primeniti kako je opisano u nastavku.

Hipotenzija, kao simptom RPI, se može pojaviti tokom intravenske infuzije leka GAZYVA. Dakle, potrebno je razmotriti suzdržavanje od antihipertenzivne terapije 12 sati pre, tokom i u prvom satu posle svake infuzije leka Gazyva (videti odeljak 4.4).

**Tabela 1 Premedikacija koju treba primeniti pre infuzije leka Gazyva u cilju smanjenja rizika od RPI kod pacijenata sa HLL i FL (videti odeljak 4.4)**

Dan u terapijskom ciklusu	Pacijenti kojima je potrebna premedikacija	Premedikacija	Primena
<b>Ciklus 1: Dan 1 kod HLL i FL</b>	Svi pacijenti	Intravenski kortikosteroid <sup>1,4</sup> (obavezno kod HLL, preporučuje se kod FL)	Završiti primenu najkasnije 1 sat pre infuzije leka GAZYVA
		Oralni analgetik/antipiretik <sup>2</sup> Antihistaminik <sup>3</sup>	Najmanje 30 minuta pre infuzije leka GAZYVA
<b>Ciklus 1: Dan 2 samo kod HLL</b>	Svi pacijenti	Intravenski kortikosteroid <sup>1</sup> (obavezno)	Završiti primenu najmanje 1 sat pre infuzije leka GAZYVA
		Oralni analgetik/antipiretik <sup>2</sup> Antihistaminik <sup>3</sup>	Najmanje 30 minuta pre infuzije leka GAZYVA
<b>Sve naredne infuzije kod HLL i FL</b>	Pacijenti bez RPI tokom prethodne infuzije	Oralni analgetik/antipiretik <sup>2</sup>	Najmanje 30 minuta pre infuzije leka GAZYVA
	Pacijenti sa RPI (prvog ili drugog stepena) tokom prethodne infuzije	Oralni analgetik/antipiretik <sup>2</sup> Antihistaminik <sup>3</sup>	
	Pacijenti sa RPI trećeg stepena tokom prethodne infuzije ILI Pacijenti sa brojem limfocita $> 25 \times 10^9/L$ pre sledeće primene	Intravenski kortikosteroid <sup>1,4</sup>	Završiti primenu najmanje 1 sat pre infuzije leka GAZYVA
		Oralni analgetik/antipiretik <sup>2</sup> Antihistaminik <sup>3</sup>	Najmanje 30 minuta pre infuzije leka GAZYVA

	leka		
--	------	--	--

<sup>1</sup> 100 mg prednizona/prednizolona ili 20 mg deksametazona ili 80 mg metilprednizolona;

Hidrokortizon se ne sme koristiti jer se nije pokazao efikasnim u smanjenju stope RPI

<sup>2</sup> npr. 1000 mg acetaminofena/paracetamola

<sup>3</sup> npr. 50 mg difenhidramina

<sup>4</sup> Ukoliko se hemioterapijski protokol koji uključuje kortikosteroide primenjuje istog dana kada i lek GAZYVA, kortikosteroid se može primeniti oralno najmanje 60 minuta pre primene leka GAZYVA i u tom slučaju premedikacija dodatnim IV kortikosteroidima nije potrebna.

## Doza

### Hronična limfocitna leukemija (HLL, u kombinaciji sa hlorambucilom<sup>1</sup>)

Za pacijente sa HLL, preporučena doza leka GAZYVA u kombinaciji sa hlorambucilom je prikazana u Tabeli 2.

#### Ciklus 1

Preporučena doza leka GAZYVA u kombinaciji sa hlorambucilom je 1000 mg, koja se primenjuje prvog i drugog dana (ili u nastavku prvog dana), kao i osmog i petnaestog dana prvog ciklusa lečenja u trajanju od 28 dana.

Za infuziju koja se primenjuje prvog i drugog dana potrebno je pripremiti dve kese za infuziju (100 mg za prvi i 900 mg za drugi dan). Ako se primena prve kese za infuziju završi bez prekida primene ili promena u brzini infuzije, može se primeniti druga kesa za infuziju istog dana (nije potrebno odložiti primenu leka, niti ponovo primeniti premedikaciju), pod uslovom da za to ima dovoljno vremena, da postoje odgovarajući uslovi i medicinski nadzor tokom infuzije. Ako je tokom primene prvih 100 mg leka potrebno prilagođavati brzinu infuzije ili prekinuti primenu, druga kesa za infuziju se mora primeniti sledećeg dana.

#### Ciklusi od 2 – 6

Preporučena doza leka Gazyva u kombinaciji sa hlorambucilom je 1000 mg i primenjuje se prvog dana svakog ciklusa.

**Tabela 2 Doza leka GAZYVA koju je potrebno primeniti kod pacijenata sa HLL tokom 6 terapijskih ciklusa, od kojih svaki traje 28 dana**

Ciklus	Dan terapije	Doza leka GAZYVA
Ciklus 1	Dan 1	100 mg
	Dan 2 (ili nastavak 1. dana)	900 mg
	Dan 8	1000 mg
	Dan 15	1000 mg
Ciklusi 2-6	Dan 1	1000 mg

<sup>1</sup> Videti odeljak 5.1 za informacije o dozi hlorambucila

#### Trajanje terapije

Šest terapijskih ciklusa, od kojih svaki traje 28 dana.

#### Odložena ili propuštena doza

Ako pacijent propusti da primi propisanu dozu leka GAZYVA, primeniti je što pre moguće; ne čekati do sledeće propisane doze. Treba se držati planiranog terapijskog intervala između pojedinačnih doza leka Gazyva.

#### Folikularni limfom

Za pacijente sa FL, preporučena doza leka GAZYVA u kombinaciji sa hemioterapijom je prikazana u Tabeli 3.

#### Pacijenti sa prethodno nelečenim folikularnim limfomom

##### *Indukciona terapija (u kombinaciji sa hemioterapijom<sup>2</sup>)*

Lek GAZYVA sa hemioterapijom treba primenjivati na sledeći način:

- Šest ciklusa od kojih svaki traje 28 dana, u kombinaciji sa bendamustinom<sup>2</sup> ili,
- Šest ciklusa od kojih svaki traje 21 dan, u kombinaciji sa ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom, prednizonom (CHOP protokol), nakon čega slede 2 dodatna ciklusa samo lekom GAZYVA ili,
- Osam ciklusa od kojih svaki traje 21 dan, u kombinaciji sa ciklofosfamidom, vinkristinom, i prednizonom/prednizonom/metilprednizonom (CVP protokol)

##### *Terapija održavanja*

Pacijenti kod kojih je postignut kompletan ili parcijalan odgovor na indukcionu terapiju lekom GAZYVA u kombinaciji sa hemioterapijom (CHOP ili CVP protokom ili bendamustinom) treba da nastave da primaju lek GAZYVA 1000mg kao jedini lek u terapiji održavanja, jednom na svaka 2 meseca, tokom 2 godine ili dok ne dođe do progresije bolesti (šta god se dogodi ranije).

Pacijenti sa folikularnim limfomom koji nisu odgovorili na terapiju, ili je došlo do progresije bolesti tokom ili do 6 meseci nakon terapije rituksimabom ili protokolom koji je uključivao rituksimab.

##### *Indukciona terapija (u kombinaciji sa bendamustinom<sup>2</sup>)*

Lek GAZYVA u kombinaciji sa bendamustinom<sup>2</sup> treba primenjivati šest ciklusa od kojih svaki traje 28 dana.

##### *Terapija održavanja*

Pacijenti kod kojih je postignut kompletan ili parcijalan odgovor na indukcionu terapiju (t.j. na prvih 6 ciklusa terapije) lekom GAZYVA u kombinaciji sa bendamustinom ili imaju stabilnu bolest, treba da nastave da primaju lek GAZYVA 1000 mg kao jedini lek u terapiji održavanja, jednom na svaka dva meseca, tokom 2 godine ili dok ne dođe do progresije bolesti (šta god se dogodi ranije).

**Tabela 3 Folikularni limfom: Doza leka GAZYVA koju je potrebno primeniti tokom indukcione terapije, praćene terapijom održavanja**

<b>Ciklus</b>	<b>Dan terapije</b>	<b>Doza leka GAZYVA</b>
Ciklus 1	Dan 1	1000 mg
	Dan 8	1000 mg
	Dan 15	1000 mg
Ciklusi 2-6 ili 2-8	Dan 1	1000 mg
Terapija održavanja	Na svaka 2 meseca tokom 2 godine ili dok ne dođe do progresije bolesti (šta god se dogodi ranije)	1000 mg

<sup>2</sup>Videti odeljak 5.1 za informacije o dozi bendamustina

##### Trajanje terapije

Indukciona terapija u trajanju od približno šest meseci (šest terapijskih ciklusa lekom GAZYVA, od kojih svaki traje 28 dana kada se primenjuje u kombinaciji sa bendamustinom, ili osam terapijskih ciklusa lekom GAZYVA, od kojih svaki traje 21 dan kada se primenjuje u kombinaciji sa CHOP ili CVP protokolom), praćenih terapijom održavanja jednom na svaka 2 meseca tokom 2 godine ili dok ne dođe do progresije bolesti (šta god se dogodi ranije).

##### Odložena ili propuštena doza

Ako pacijent propusti da primi planiranu dozu leka GAZYVA, primeniti je što pre; ne treba je izostaviti niti čekati do sledeće planirane doze.

Ukoliko se pre osmog ili petnaestog dana prvog ciklusa ispolji toksičnost koja zahteva odlaganje lečenja, odgođene doze treba dati nakon povlačenja toksičnosti. U takvim slučajevima, sve naredne posete i početak drugog ciklusa će biti pomereni kako bi se uzelo u obzir odlaganje lečenja u prvom ciklusu. Tokom terapije održavanja, treba se pridržavati prvobitnog rasporeda doziranja za naredne doze.

#### Prilagođavanje doze tokom terapije (za sve indikacije)

Ne preporučuje se smanjenje doze leka GAZYVA.

Kako tretirati simptomatske neželjene reakcije (uključujući reakcije povezane sa primenom infuzije (RPI)) videti u odeljku u nastavku ("Tretiranje RPI" ili odeljak 4.4).

#### Posebne populacije

##### *Stariji pacijenti*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCl] 30-89 mL/min) (videti odeljak 5.2). Nije utvrđena bezbednost i efikasnost leka GAZYVA kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 mL/min) (videti odeljke 4.8 i 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost leka GAZYVA kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Nije moguće dati posebne preporuke za doziranje.

##### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka GAZYVA kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

#### Način upotrebe

Lek GAZYVA je namenjen za intravensku upotrebu. Nakon razblaživanja primenjuje se intravenskom infuzijom kroz posebnu vensku liniju (videti odeljak 6.6). Lek GAZYVA se ne sme primeniti brzo ili bolus intravenskom injekcijom.

Za uputstvo o razblaživanju leka GAZYVA pre upotrebe, videti odeljak 6.6.

Uputstvo za brzinu infuzije je prikazano u Tabelama 4-5.

**Tabela 4 Hronična limfocitna leukemija: Standardna brzina infuzije u odsustvu RPI/preosetljivosti i preporuke u slučaju da je tokom prethodne infuzije došlo do pojave RPI**

<b>Ciklus</b>	<b>Dan terapije</b>	<b>Brzina infuzije</b> Brzina infuzije se može povećati ukoliko pacijent to podnosi. Za tretiranje RPI koje se jave tokom primene infuzije videti "Tretiranje RPI"
<b>Ciklus 1</b>	Dan 1 (100 mg)	Primenjuje se 25 mg/čas tokom 4 časa. Ne povećavati brzinu infuzije.
	Dan 2	Ako se tokom prethodne infuzije nisu pojavile RPI, primeniti

	(ili nastavak prvog dana) (900 mg)	brzinom od 50 mg/čas. Brzina infuzije može se povećavati za 50 mg/čas na svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/čas. Ako se tokom prethodne infuzije ispolje RPI, primenu započeti sa 25mg/čas. Brzina infuzije može se povećavati za najviše 50 mg/čas svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/čas.
	Dan 8 (1000 mg)	Ako se tokom prethodne infuzije, kada je krajnja brzina infuzije bila 100 mg/čas ili brža, nisu pojavile RPI, infuzija može biti započeta brzinom od 100 mg/čas, a zatim se brzina može povećavati za 100 mg/čas svakih 30 minuta do maksimalnih 400 mg/čas
	Dan 15 (1000 mg)	
<b>Ciklusi 2-6</b>	Dan 1 (1000 mg)	Ako je tokom prethodne infuzije došlo do pojave RPI, primeniti brzinom od 50 mg/čas. Brzina infuzije može se povećavati za 50 mg/čas na svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/čas.

**Tabela 5 Folikularni limfom: Standardna brzina infuzije u odsustvu RPI/preosetljivosti i preporuke u slučaju pojave RPI tokom prethodne infuzije**

<b>Ciklus</b>	<b>Dan terapije</b>	<b>Brzina infuzije</b> Brzina infuzije se može povećati ukoliko pacijent to podnosi. Za tretiranje RPI koje se jave tokom primene infuzije videti "Tretiranje RPI"
<b>Ciklus 1</b>	Dan 1 (1000 mg)	Primenjuje se brzinom od 50 mg/čas. Brzina infuzije može se povećavati za 50 mg/čas na svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/čas.
	Dan 8 (1000 mg)	Ako se tokom prethodne infuzije, kada je krajnja brzina infuzije bila 100 mg/čas ili brža, nisu pojavile RPI ili su bile stepena 1, infuzija može biti započeta brzinom od 100 mg/čas, a zatim se brzina može povećavati za 100 mg/čas svakih 30 minuta do maksimalnih 400 mg/čas.
	Dan 15 (1000 mg)	Ako je tokom prethodne infuzije došlo do pojave RPI Stepena 2 ili višeg, primeniti brzinom od 50 mg/čas. Brzina infuzije može se povećavati za 50 mg/čas na svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/čas.
<b>Ciklusi 2-6</b>	Dan 1 (1000 mg)	
<b>Terapija održavanja</b>	Na svaka dva meseca tokom dve godine ili dok ne dođe do progresije bolesti (šta god se dogodi ranije)	

Tretiranje RPI (važi za sve indikacije)

Pojava reakcija povezanih sa primenom infuzije (RPI) može zahtevati povremene prekide, smanjenje brzine infuzije ili prekid terapije lekom GAZYVA kao što je navedeno u nastavku (videti takođe odeljak 4.4).

- **Stepen 4 (opasna po život):** Infuzija se mora prekinuti, a terapija trajno obustaviti.
- **Stepen 3 (teška):** Infuzija se mora privremeno prekinuti, a simptomi lečiti. Nakon otklanjanja simptoma, infuziju je moguće ponovo započeti brzinom koja ne sme biti veća od polovine prethodne brzine (brzina primene u trenutku razvoja RPI), a ako se kod pacijenta ne pojave simptomi RPI brzinu infuzije je moguće nastaviti postepeno povećavati u intervalima koji odgovaraju dozi (videti Tabele 4 i 5). Kod pacijenata sa HLL koji primaju dozu prvog dana (Ciklus 1) podeljenu na dva dana, brzina infuzije tokom prvog dana se može ponovo povećati do 25 mg/čas nakon 1 sata, ali pod uslovom da se dalje ne povećava. Zaustaviti infuziju i trajno prekinuti terapiju ako pacijent oseti drugu RPI stepena 3.
- **Stepen 1-2 (blaga do umerena):** Brzina infuzije se mora smanjiti, a simptomi lečiti. Nakon otklanjanja simptoma, može se nastaviti sa primenom infuzije. Ako se kod pacijenta ne pojave simptomi RPI, brzinu infuzije je moguće nastaviti postepeno povećavati u intervalima koji odgovaraju dozi (videti Tabele 4 i 5). Kod pacijenata sa HLL koji primaju dozu prvog dana (Ciklus 1) podeljenu na dva dana, brzina infuzije tokom prvog dana se može ponovo povećati do 25 mg/čas posle 1 časa, ali ne više od toga.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U cilju poboljšanja praćenja bioloških lekova, ime i broj serije datog leka treba jasno zabeležiti (navesti) u kartonu pacijenta.

Na osnovu analize podgrupe pacijenata sa prethodno nelečenim folikularnim limfomom, trenutno nije moguće izvesti zaključak o efikasnosti kod pacijenata sa niskim rizikom kod kojih je FLIPI skor 0-1 (videti odeljak 5.1). Pri izboru terapije za ove pacijente potrebno je pažljivo razmotriti ukupni bezbednosni profil leka GAZYVA u kombinaciji sa hemioterapijom kao i specifičnost stanja svakog pacijenta.

#### Reakcije povezane sa primenom infuzije

Najčešće primećene neželjene reakcije na lek (NRL) kod pacijenata koji primaju lek GAZYVA bile su reakcije povezane sa primenom infuzije (RPI), koje su se uglavnom pojavile tokom primene prve infuzije od 1000 mg. RPI mogu biti povezane sa sindromom oslobađanja citokina koji je takođe prijavljen kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom GAZYVA. Kod pacijenata sa HLL koji su primili terapiju kombinovanih mera za sprečavanje RPI (odgovarajući kortikosteroid, oralni analgetik/antihistaminik, izostavljanje jutarnje antihipertenzivne terapije na dan prve infuzije i primena prve doze prvog dana 1. ciklusa koja se daje tokom 2 dana) kao što je opisano u odeljku 4.2, primećena je smanjena incidenca reakcija na primenu infuzije svih stepena. Učestalost reakcija povezanih sa primenom infuzije (RPI) stepena 3 i 4 (na osnovu relativno malog broja pacijenata) je bila slična pre i posle primene mera za ublaženje reakcija. Potrebno je primenjivati navedene mere kako bi se smanjio broj reakcija na infuziju (videti odeljak 4.2). Učestalost i ozbiljnost simptoma povezanih sa infuzijom znatno su smanjeni nakon prve infuzije od 1000 mg i većina pacijenata nije imala RPI tokom naredne upotrebe leka GAZYVA (videti odeljak 4.8).

Kod većine pacijenata, nezavisno od indikacije, reakcije povezane sa primenom infuzije (RPI) su bile blage do umerene i one se mogu kontrolisati usporavanjem ili privremenim prekidom prve infuzije, ali takođe su prijavljene i teške i opasne po život RPI, koje zahtevaju simptomatsko lečenje. Reakcije povezane sa primenom infuzije (RPI) klinički mogu biti identične alergijskim reakcijama posredovanim imunoglobulinom E (IgE) (npr. anafilaksa). Pacijenti sa HLL i/ili velikim tumorskim opterećenjem (npr. visok broj limfocita u cirkulaciji [ $> 25 \times 10^9/L$ ]) mogu biti pod povećanim rizikom od pojave ozbiljnih reakcija povezanih sa primenom infuzije (RPI). Pacijenti sa oštećenjem bubrega ( $CrCl < 50 \text{ mL/min}$ ) i

pacijenti sa skorom većim od 6 na Skali za procenu kumulativne bolesti (engl. *Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS) > 6 i klirensom kreatinina (CrCl) < 70 mL/min su pod većim rizikom od pojave RPI, uključujući teške RPI (videti odeljak 4.8). Za tretiranje RPI videti odeljak 4.2 Doziranje i način primene.

Pacijenti ne smeju nastaviti da primaju infuzije leka GAZYVA:

- ako se pojave akutni, po život opasni, respiratorni simptomi,
- ako se javi RPI stepena 4 (tj. opasna po život) ili
- ako se ponovo javi RPI stepena 3 (dugotrajna/rekurentna) (nakon nastavka primene prve infuzije ili tokom naredne infuzije).

Treba pažljivo pratiti stanje pacijenata koji imaju postojeće srčane ili plućne bolesti tokom infuzije i nakon primene infuzije. Može se javiti hipotenzija tokom primene infuzije leka GAZYVA. Zbog toga, treba razmotriti prekid antihipertenzivne terapije 12 sati pre i tokom svake infuzije leka GAZYVA i jedan sat nakon primene leka. Kod pacijenata kod kojih postoji akutni rizik od hipertenzivne krize potrebno je proceniti odnos koristi i rizika od prekida antihipertenzivne terapije.

#### Reakcije preosetljivosti

Reakcije preosetljivosti sa trenutnim (npr. anafilaksa) ili odloženim početkom (npr. serumska bolest) su prijavljene kod pacijenata lečenih lekom GAZYVA. Moguće je da će se teško napraviti klinička razlika između preosetljivosti i RPI. Simptomi preosetljivosti se mogu javiti posle prethodnog izlaganja leku i veoma retko sa primenom prve infuzije. Ako se sumnja da postoji reakcija preosetljivosti tokom ili nakon primene infuzije, mora se prekinuti primena infuzije, a terapija trajno obustaviti. Pacijenti kod kojih već postoji preosetljivost na obinutuzumab ne smeju primati ovaj lek (videti odeljak 4.3).

#### Sindrom lize ćelija tumora

TLS je prijavljen kod pacijenata lečenih lekom GAZYVA. Smatra se da pacijenti koji su pod rizikom za nastanak sindroma lize ćelija tumora (npr. kod pacijenata sa visokim tumorskim opterećenjem i/ili visokim brojem limfocita u cirkulaciji [ $> 25 \times 10^9/L$ ] i/ili oštećenjem bubrežne funkcije [CrCl <70 mL/min]) treba da dobiju profilaksu. Profilaksa bi trebalo da se sastoji od odgovarajuće hidratacije i primene urikostatika (npr. alopurinol) ili druge prikladne terapije, kao što je urat oksidaza (npr. razburikaza) i trebalo bi je započeti 12-24 sata pre infuzije leka GAZYVA u skladu sa uobičajenom praksom (videti odeljak 4.2). Sve pacijente za koje se smatra da su pod rizikom potrebno je pažljivo nadzirati tokom prvih nekoliko dana lečenja, obraćajući posebnu pažnju na funkciju bubrega i vrednosti kalijuma i mokraćne kiseline. Trebalo bi se pridržavati svih dodatnih smernica u skladu sa uobičajenom praksom. Za lečenje sindroma lize ćelija tumora, treba korigovati poremećaj ravnoteže elektrolita, pratiti bubrežnu funkciju i ravnotežu tečnosti i primeniti prateću terapiju uključujući dijalizu, ukoliko je to indikovano.

#### Neutropenija

Tokom terapije lekom GAZYVA prijavljena je ozbiljna i opasna po život neutropenija uključujući febrilnu neutropeniju. Pacijente koji imaju neutropeniju treba pažljivo pratiti redovnim laboratorijskim testovima sve do normalizacije krvne slike. Ako je potrebno lečenje, treba ga primenjivati u skladu sa lokalnim procedurama i treba razmotriti primenu faktora stimulacije kolonije granulocita (engl. *granulocyte-colony stimulating factors* - G-CSF). Treba lečiti bilo koje simptome pratećih infekcija na odgovarajući način. Treba razmotriti odlaganje doze u slučaju teške ili opasne po život neutropenije. Preporučuje se da pacijenti sa težom neutropenijom koja traje duže od nedelju dana prime antimikrobnu profilaksu tokom čitavog perioda terapije, sve dok se neutropenija ne ublaži do 1. ili 2. stepena. Takođe, treba razmotriti i antivirusnu i antigljivičnu profilaksu (videti odeljak 4.2). Može doći do odložene pojave neutropenije (javlja se 28 dana nakon završetka terapije) ili produženog trajanja neutropenije (traju  $\geq 28$  dana nakon što je terapija završena/prekinuta). Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 50 mL/min) imaju veći rizik od nastanka neutropenije (videti odeljak 4.8).

#### Trombocitopenija

Prijavljena je ozbiljna i po život opasna trombocitopenija uključujući akutnu trombocitopeniju (javlja se u roku od 24 sata nakon infuzije) tokom terapije lekom GAZYVA. Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (CrCl <50 mL/min) imaju veći rizik od nastanka trombocitopenije (videti odeljak 4.8). Takođe su prijavljeni

fatalni slučajevi hemoragije u prvom ciklusu kod pacijenata lečenih lekom GAZYVA. Nije utvrđena jasna veza između slučajeva trombocitopenije i hemoragije.

Treba pažljivo pratiti pacijente zbog trombocitopenije, naročito tokom prvog ciklusa; treba redovno raditi laboratorijske testove sve dok ne dođe do normalizacije broja trombocita i treba razmotriti odlaganje primene doze u slučaju teške ili po život opasne trombocitopenije. Prema institucionalnoj praksi, lekar ima pravo da odluči o transfuziji krvi (npr. transfuzija trombocita). Potrebno je voditi računa o istovremenoj primeni lekova koji bi mogli pogoršati događaje povezane sa trombocitopenijom, kao što su inhibitori trombocita i antikoagulansi, naročito tokom prvog ciklusa.

#### Pogoršanje već postojećih srčanih oboljenja

Kod pacijenata sa već postojećim srčanim oboljenjima, došlo je do pojave aritmija (kao što su atrijalne fibrilacije i tahiaritmija), angine pektoris, akutnog koronarnog sindroma, infarkta miokarda i srčane insuficijencije tokom terapije lekom GAZYVA (videti odeljak 4.8). Ove pojave se mogu javiti kao deo reakcije na infuziju i mogu biti fatalne. Zbog toga treba pažljivo pratiti pacijente sa srčanim oboljenjima u anamnezi. Pored toga, ove pacijente treba oprezno hidrirati u cilju sprečavanja potencijalnog preopterećenja tečnošću.

#### Infekcije

Lek GAZYVA se ne sme primenjivati u prisustvu aktivne infekcije i treba biti oprezan kada se razmatra upotreba leka GAZYVA kod pacijenata sa rekurentnim ili hroničnim infekcijama u anamnezi. Ozbiljne bakterijske, gljivične i nove ili reaktivirane postojeće virusne infekcije se mogu javiti u toku i nakon završetka terapije lekom GAZYVA. Prijavljene su infekcije sa fatalnim ishodom.

Pacijenti (HLL) sa skorom CIRS > 6 i CrCl < 70 mL/min su izloženi većem rizikom od infekcija, uključujući i teške infekcije (videti odeljak 4.8). Primećena je visoka incidenca infekcija u svim fazama ispitivanja kod folikularnog limfoma, uključujući i fazu praćenja, pri čemu je najviša incidenca zapažena tokom terapije održavanja. Pojava infekcija 3-5 stepena tokom faze praćenja bila je učestalija kod pacijenata koji su u indukcionoj fazi lečenja primali lek GAZYVA u kombinaciji sa bendamustinom.

#### Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B virusa (HBV), koji u nekim slučajevima može dovesti do fulminantnog hepatitisa, insuficijencije jetre i smrti, može da se pojavi kod pacijenata lečenih anti-CD20 antitelima uključujući lek GAZYVA (videti odeljak 4.8). Treba izvršiti skrining na HBV svih pacijenata pre početka terapije lekom GAZYVA. Skrining bi najmanje morao da obuhvati određivanje statusa površinskog antigena hepatitisa B (HBsAg) i antitela na jezgro hepatitisa B virusa (HBcAb). Mogu se koristiti odgovarajući markeri na osnovu lokalnih smernica. Pacijenti koji su oboleli od aktivnog hepatitisa B ne treba da primaju terapiju lekom GAZYVA. Pacijenti koji su pozitivni na hepatitis B, treba da se konsultuju sa lekarima stručnjacima za bolesti jetre pre početka terapije i treba da se kontrolišu i prate u skladu sa lokalnim medicinskim standardima za sprečavanje reaktivacije hepatitisa.

#### Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) je prijavljena kod pacijenata lečenih lekom GAZYVA (videti odeljak 4.8). Treba razmotriti dijagnozu PML kod svakog pacijenta sa novim ili promenom već postojećih neuroloških simptoma. Simptomi PML su nespecifični i mogu varirati u zavisnosti koji deo mozga je zahvaćen. Česti su motorni simptomi koji se odnose na kortikospinalni put (npr. slabost mišića, paraliza i senzorne smetnje), senzorni poremećaji, cerebelarni simptomi i oštećenje vidnog polja. Mogu se javiti neki znaci/simptomi koji se smatraju kortikalnim (npr. afazija ili vizuelno-prostorna dezorijentacija). Procena PML uključuje, ali se ne ograničava samo na, konsultacije sa neurologom, magnetnu rezonancu (MRI) i lumbalnu punkciju (testiranje cerebrospinalne tečnosti na *John Cunningham* virusni DNK). Treba prekinuti terapiju lekom GAZYVA tokom ispitivanja potencijalnog PML i trajno je prekinuti u slučaju potvrđenog PML. Treba razmotriti obustavljanje primene ili smanjenje doze svih istovremeno primenjivanih hemioterapijskih ili imunosupresivnih lekova. Pacijente treba uputiti neurologu radi procene i lečenja PML.

#### Imunizacija

Nije proučavana bezbednost imunizacije živim ili atenuisanim virusnim vakcinama nakon terapije lekom GAZYVA i vakcinacija živim virusnim vakcinama se ne preporučuje tokom lečenja, kao ni pre normalizacije broja B-ćelija.

#### *In utero izloženost obinutuzumabu i vakcinacija odojčadi živim virusnim vakcinama*

Zbog potencijalne deplecije B-ćelija kod odojčadi čije su majke bile izložene leku GAZYVA tokom trudnoće, treba kontrolisati odojčad po pitanju deplecije B-ćelija i odložiti vakcinaciju živim virusnim vakcinama, sve do oporavka broja B-ćelija. Bezbednost i vreme primene vakcine bi trebalo razmotriti sa lekarom odojčeta (videti odeljak 4.6).

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Formalna ispitivanja lek-lek interakcija nisu sprovedena, ali su sprovedena ograničena podispitivanja lek-lek interakcija za lek GAZYVA sa bendamustinom, CHOP protokolom, fludarabinom i ciklofosfamidom (FC protokol) i hlorambucilom.

Rizik od interakcija sa drugim istovremeno primenjenim lekom ne može biti isključen.

##### Farmakokinetičke interakcije

Obinutuzumab nije supstrat, inhibitor ili induktor citohroma P450 (CYP450), uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) enzima i transportera, kao što je P-glikoprotein. Zbog toga se ne očekuju farmakokinetičke interakcije sa medicinskim proizvodima za koje se zna da se metabolišu putem ovih enzimskih sistema.

Istovremena primena sa lekom GAZYVA nije imala efekta na farmakokinetiku bendamustina, FC protokola, hlorambucila ili neke od individualnih komponenata CHOP protokola. Dodatno, nije bilo vidljivih efekata bendamustina, FC protokola, hlorambucila ili CHOP protokola na farmakokinetiku leka GAZYVA.

##### Farmakodinamičke interakcije

Vakcinacija živim virusnim vakcinama se ne preporučuje tokom lečenja sve do oporavka broja B-ćelija zbog imunosupresivnog efekta obinutuzumaba (videti odeljak 4.4).

Kombinacija obinutuzumaba sa hlorambucilom, bendamustinom, CHOP ili CVP protokolom može povećati rizik za pojavu neutropenije (videti odeljak 4.4).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene u reproduktivnom periodu

Žene koje mogu da rađaju, moraju koristiti kontracepciju tokom i 18 meseci nakon terapije lekom GAZYVA.

##### Trudnoća

Studija kojom su ispitivani efekti leka na reprodukciju makaki majmuna je pokazala da nema dokaza o embriofetalnoj toksičnosti ili teratogenim uticajima, ali je došlo do potpune deplecije B-limfocita kod mladunaca. Broj B-ćelija se vratio na normalnu vrednost i imunska funkciju kod mladunaca je obnovljena u roku od 6 meseci od rođenja. Serumske koncentracije obinutuzumaba kod mladunaca bile su slične onima kod majki 28 dana posle porođaja, gde su koncentracije u mleku istog dana bile veoma niske, što ukazuje da obinutuzumab prolazi kroz placentu (videti odeljak 5.3). Ne postoje podaci o upotrebi obinutuzumaba kod trudnica. Lek GAZYVA ne treba primenjivati kod trudnica osim ako je moguća korist veća od potencijalnog rizika.

U slučaju izloženosti tokom trudnoće, može se očekivati deplecija B-ćelija kod odojčadi zbog farmakoloških osobina leka. Odlaganje vakcinacije živim vakcinama bi trebalo razmotriti kod odojčadi čije su majke bile izložene leku GAZYVA tokom trudnoće, dok se nivoi B-ćelija odojčadi ne vrate unutar granica normale (videti odeljak 4.4).

## Dojenje

Istraživanja na životinjama su pokazala da se obinutuzumab izlučuje u majčino mleko (videti odeljak 5.3).

Pošto se humani imunoglobulin G (IgG) izlučuje u majčino mleko i zbog potencijalnih neželjenih reakcija na odojčad, žene treba da prekinu dojenje tokom terapije lekom GAZYVA i 18 meseci nakon poslednje doze leka GAZYVA.

## Plodnost

Nisu sprovedena posebna istraživanja na životinjama da bi se procenio efekat obinutuzumaba na plodnost. Nisu uočena neželjena dejstva na muške i ženske reproduktivne organe u studijama toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima (videti odeljak 5.3).

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek GAZYVA nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i upotrebu mašina. Reakcije na primenu infuzije su veoma uobičajene tokom prve infuzije leka GAZYVA i pacijentima koji imaju simptome povezane sa primenom infuzije se ne preporučuje da voze ili upotrebljavaju mašine dok se simptomi ne povuku.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Neželjene reakcije na lek (NRL) koje su opisane u ovom odeljku zabeležene su tokom indukciono terapije, terapije održavanja i tokom praćenja pacijenata sa indolentnim ne-Hodgkin-ovim limfomom (engl. *indolent Non Hodgkin Lymphoma* – iNHL) uključujući i FL; lečenja i praćenja HLL u tri pivotalne kliničke studije:

- BO21004/CLL11 (N=781): Pacijenti sa prethodno nelečenim HLL
- BO21223/GALLIUM (N=1390): Pacijenti sa prethodno nelečenim iNHL (86% pacijenata imalo je FL)
- GAO4753g/GADOLIN (N=409): Pacijenti sa iNHL (81% pacijenata imalo je FL) koji nisu odgovorili na terapiju, ili je došlo do progresije bolesti tokom ili do 6 meseci nakon terapije rituksimabom ili protokolom koji je uključivao rituksimab.

Ove studije su ispitivale lek GAZYVA u kombinaciji sa hlorambucilom za HLL i sa bendamustinom, CHOP ili CVP protokolom praćenih terapijom održavanja lekom GAZYVA za iNHL. Studije BO21223/GALLIUM i GAO4753g/GADOLIN obuhvatale su pacijente sa iNHL, uključujući FL. Stoga, da bi se obezbedile sveobuhvatne bezbednosne informacije, analiza neželjenih reakcija na lek, prikazana u tekstu koji sledi, je bila sprovedena na celoj populaciji studije (tj. na pacijentima sa iNHL).

Tabela 6 daje kratak pregled neželjenih reakcija iz pivotalnih studija (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM i GAO4753g/GADOLIN) koje su se javljale sa većom učestalošću (razlika  $\geq 2\%$ ) u poređenju sa relevantnom komparativnom grupom u najmanje jednoj pivotalnoj studiji kod:

- Pacijenata sa HLL koji su primali lek Gazyva i hlorambucil u odnosu na pacijentekoji su primali samo hlorambucil ili rituksimab i hlorambucil (studija BO21004/CLL11)
- Pacijenata sa prethodno nelečenim iNHL koji su primali lek GAZYVA i hemioterapiju (bendamustin, CHOP, CVP) nakon čega je kod pacijenata kod kojih je postignut odgovor sledila terapija održavanja lekom GAZYVA, u odnosu na pacijente koji su primali rituksimab i hemioterapiju, nakon čega je kod pacijenata kod kojih je postignut odgovor nastavljeno sa terapijom održavanja lekom rituksimab (studija BO21223/GALLIUM)
- Pacijenata sa iNHL kod kojih nije postignut odgovor ili je došlo do progresije bolesti tokom ili do 6 meseci nakon terapije rituksimabom ili protokolom koji je uključivao rituksimab koji su primali lek GAZYVA sa bendamustinom, praćen terapijom održavanja lekom GAZYVA kod nekih pacijenata, u odnosu na one koji su primali samo bendamustin (studija GAO4753g/GADOLIN).

Incidenca prikazana u Tabeli 6 (svi stepeni i Stepeni 3-5) predstavlja najveću incidencu određene neželjene reakcije prijavljene u bilo kojoj od navedene tri studije.

Učestalost je definisana kao veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  do  $1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$  do  $1/1000$ ) i veoma retka ( $< 1/10000$ ). U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su predstavljene u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

**Tabela 6 Kratak pregled prijavljenih neželjenih reakcija sa većom učestalošću (razlika  $\geq 2\%$  u poređenju sa komparativnom grupom) kod pacijenata<sup>#</sup> lečenih lekom GAZYVA i hemioterapijom\***

<b>Klasa sistema organa Učestalost</b>	<b>Svi stepeni GAZYVA + hemioterapija* (HLL, iNHL) praćena terapijom održavanja lekom GAZYVA (iNHL)</b>	<b>Stepen 3-5<sup>†</sup> GAZYVA + hemioterapija* (HLL, iNHL) praćena terapijom održavanja lekom GAZYVA (iNHL)</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>		
Veoma česta	Infekcija gornjih disajnih puteva, sinuzitis <sup>§</sup> , infekcija urinarnog trakta, pneumonija <sup>§</sup> , herpes zoster <sup>§</sup> , nazofaringitis	
Česta	Oralni herpes, rinitis, faringitis, infekcija pluća, grip	Infekcija urinarnog trakta, pneumonija, infekcija pluća, infekcija gornjih disajnih puteva, sinuzitis, herpes zoster
Povremena		Nazofaringitis, rinitis, grip, oralni herpes
<b>Maligne, benigne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)</b>		
Česta	Planocelularni karcinom kože, karcinom bazalnih ćelija	Planocelularni karcinom kože, karcinom bazalnih ćelija
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>		
Veoma česta	Neutropenija <sup>§</sup> , trombocitopenija, anemija, leukopenija	Neutropenija, trombocitopenija
Česta	Febrilna neutropenija	Anemija, leukopenija, febrilna neutropenija
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>		
Česta	Sindrom lize ćelija tumora, hiperurikemija, hipokalemija	Sindrom lize ćelija tumora, hipokalemija
Povremena		Hiperurikemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		
Veoma česta	Nesanica	
Česta	Depresija, anksioznost	
Povremena		Nesanica, depresija, anksioznost
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>		
Veoma česta	Glavobolja	
Povremena		Glavobolja
<b>Kardiološki poremećaji</b>		
Česta	Atrijalna fibrilacija	Atrijalna firbilacija
<b>Vaskularni poremećaji</b>		
Česta	Hipertenzija	Hipertenzija
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		
Veoma česta	Kašalj <sup>§</sup>	
Česta	Nazalna kongestija, rinoreja, orofaringealni bol	
Povremena		Kašalj, orofaringealni bol

<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>		
Veoma česta	Dijareja, konstipacija <sup>§</sup>	
Česta	Dispepsija, hemoroidi	Dijareja
Povremena		Konstipacija, hemoroidi
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		
Veoma česta	Alopecija, pruritis	
Česta	Ekcem	
Povremena		Pruritis
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>		
Veoma česta	Artralgija <sup>§</sup> , bol u leđima, bol u ekstremitetima	
Česta	Muskuloskeletni bol u grudima, bol u kostima	Bol u ekstremitetu
Povremena		Artralgija, bol u leđima, muskuloskeletni bol u grudima, bol u kostima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnih puteva</b>		
Česta	Dizurija, inkontinencija mokraće	
Povremena		Dizurija, inkontinencija mokraće
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>		
Veoma česta	Povišena telesna temperatura, astenija, zamor	
Česta	Bol u grudima	Povišena telesna temperatura, astenija, zamor
Povremena		Bol u grudima
<b>Laboratorijska ispitivanja</b>		
Povremena	Smanjen broj belih krvnih ćelija, smanjen broj neutrofila, povećanje telesne mase	Smanjen broj belih krvnih ćelija, smanjen broj neutrofila
<b>Povrede i trovanja</b>		
Veoma česta	RPI	RPI

<sup>#</sup>sa većom incidencom (razlika  $\geq 2\%$  između dve ispitivane grupe). Prijavljena su samo neželjena dejstva sa najvećom učestalošću primećena tokom studija (zasnovano na studijama BO21004/prethodno nelečena HLL, BO21223/ prethodno nelečeni uznapredovali iNHL i GAO4753g/rituksimab refraktorni iNHL)

<sup>†</sup>Nisu primećene neželjene reakcije 5. stepena sa razlikom  $\geq 2\%$  između ispitivanih grupa

\*Hemioterapija: Hlorambucil kod HLL; bendamustin, CHOP, CVP kod iNHL uključujući FL

<sup>§</sup>Primećeno i tokom terapije održavanja uz najmanje 2 % veću incidencu u grupi koja je primala lek GAZYVA (BO21223)

U studiji GAO4753g/GADOLIN, pacijenti u grupi koja je lečena bendamustinom su primali samo indukcionu terapiju 6 meseci, dok su pacijenti u grupi koja je lečena lekom GAZYVA i bendamustinom nastavili sa terapijom održavanja lekom GAZYVA.

Tokom terapije održavanja u studiji GAO4753g/GADOLIN, najčešće neželjene reakcije su bile kašalj (20%), neutropenija (13%), infekcije gornjih disajnih puteva (12%), sinuzitis (10%), dijareja (10%), bronhitis (10%), mučnina (9%), zamor (9%), RPI (8%), infekcije urinarnog trakta (7%), nazofaringitis (7%), povišena temperatura (7%), artralgija (7%), povraćanje (6%), raš (6%), pneumonija (5%), dispneja (5%) i bol u ekstremitetima (5%). Najčešće neželjene reakcije stepena 3-5 su bile neutropenija (10%), febrilna neutropenija (2%) i anemija, trombocitopenija, pneumonija, sepsa, infekcija gornjih disajnih puteva i infekcija urinarnog trakta (sve po 1%)

Profil neželjenih reakcija na lek kod pacijenata sa FL je bio u skladu sa profilom ukupne populacije pacijenata sa iNHL u obe studije.

### Opis izabranih neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija prikazanih u sledećim odeljcima, ukoliko se odnosi na iNHL predstavlja najvišu incidencu tih neželjenih reakcija u bilo kojoj od pivotalnih studija (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN).

### Reakcije povezane sa primenom infuzije

Najčešće prijavljeni simptomi ( $\geq 5\%$ ) povezani sa RPI su bili mučnina, povraćanje, dijareja, glavobolja, vrtoglavica, umor, drhtavica, povišena temperatura, hipotenzija, valunzi, hipertenzija, tahikardija, dispneja i nelagodnost u grudima. Respiratorni simptomi kao što su bronhospazam, iritacija grkljana i grla, šištanje pri disanju, otok grkljana i kardiološki simptomi kao što su atrijalna fibrilacija su takođe bili prijavljeni (videti odeljak 4.4).

### *Hronična limfocitna leukemija*

Učestalost reakcija povezanih sa primenom infuzije je bila veća u grupi koja je primala lek Gazyva i hlorambucil u odnosu na grupu koja je primala rituksimab i hlorambucil. Učestalost RPI je iznosila 66% sa primanjem prve infuzije u dozi leka GAZYVA od 1000 mg (20% pacijenata je imalo RPI stepena 3-4). Ukupno 7% pacijenata je imalo reakciju povezanu sa primenom infuzije koja je dovela do prekida terapije lekom GAZYVA. Učestalost RPI pri narednim infuzijama je bila 3% sa drugom dozom od 1000 mg i 1% nakon toga. Nisu prijavljene RPI stepena 3-5 nakon prvih infuzija u dozi od 1000 mg 1.ciklusa.

Kod pacijenata koji su primali preporučene mere za prevenciju RPI kako je opisano u odeljku 4.2, primećeno je smanjenje incidence RPI svih stepena. Procenti reakcija povezanih sa primenom infuzije stepena 3-4 (koji su se dogodili kod srazmerno malog broja pacijenata) su bili slični pre i posle primene profilaktičkih mera.

### *Indolentni ne-Hodgkin-ov limfom, uključujući folikularni limfom*

Kod 12% pacijenata došlo je do pojave RPI stepena 3-4. U prvom ciklusu ukupna incidenca RPI je bila veća kod pacijenata lečenih lekom GAZYVA i hemioterapijom u poređenju sa pacijentima u komparativnoj grupi. Kod pacijenata koji su primali lek GAZYVA i hemioterapiju, incidenca RPI je bila najveća prvog dana, pa se postepeno smanjivala sa narednim infuzijama i dalje tokom terapije održavanja samo lekom GAZYVA. Izuzev ciklusa 1, incidenca RPI pri narednim infuzijama je bila uporediva između grupe koja je primala lek GAZYVA i relevantnih komparativnih grupa. Ukupno je 4% pacijenata imalo reakciju povezanu sa primenom infuzije koja je dovela do prekida lečenja lekom GAZYVA.

### Neutropenija i infekcije

### *Hronična limfocitna leukemija*

Učestalost neutropenije je bila veća u grupi koja je primala lek GAZYVA i hlorambucil (41%) u odnosu na grupu koja je primala rituksimab i hlorambucil, a povukla se spontano ili uz primenu faktora stimulacije granulocitne kolonije. Učestalost infekcije je bila 38% u grupi koja je primala lek GAZYVA i hlorambucil i 37% u grupi koja je primala rituksimab i hlorambucil (slučajevi stepena 3-5 su prijavljeni kod 12%, odnosno 14% pacijenata i prijavljeno je  $< 1\%$  fatalnih ishoda u obe ispitivane grupe). Takođe su prijavljeni slučajevi dugotrajne neutropenije (2% u grupi koja je primala lek Gazyva i hlorambucil i 4% u grupi koja je primala rituksimab i hlorambucil) i odložene neutropenije (16% u grupi koja je primala lek GAZYVA i hlorambucil i 12% u grupi koja je primala rituksimab i hlorambucil) (videti odeljak 4.4).

### *Indolentan ne-Hodgkin-ov limfom, uključujući folikularni limfom*

Incidenca neutropenije stepena 1-4 je bila veća u grupi koja je primala lek GAZYVA i hemioterapiju (50%) nego u komparativnoj grupi uz povećan rizik tokom indukciono terapije. Učestalost dugotrajne neutropenije i odložene neutropenije iznosila je 3% odnosno 8%. Incidenca infekcija je bila 81% u grupi koja je primala lek GAZYVA i hemioterapiju (22% pacijenata saprijavljenim događajima stepena 3-5, i smrtnim slučajevima prijavljenim kod 3% pacijenata). Pacijenti koji su primali G-CSF profilaksu imali su nižu stopu infekcija stepena 3-5 (videti odeljak 4.4)

### Trombocitopenija i hemoragijski događaji

### *Hronična limfocitna leukemija*

Učestalost trombocitopenije je bila veća u grupi koja je primala lek GAZYVA i hlorambucil (16%) u poređenju sa grupom koja je primala rituksimab i hlorambucil (7%) naročito tokom prvog ciklusa. Četiri odsto pacijenata koji su dobijali lek GAZYVA i hlorambucil su doživeli akutnu trombocitopeniju (koja se pojavila u roku od 24 sata posle infuzije leka GAZYVA) (videti odeljak 4.4). Ukupna učestalost slučajeva hemoragije je bila slična onima u grupi koja je primala lek GAZYVA i grupi koja je primala rituksimab. Broj fatalnih hemoragija je bio približno isti između ispitivanih grupa; međutim, svi slučajevi pacijenata koji su lečeni lekom GAZYVA su prijavljeni u 1. ciklusu. Nisu zabeleženi slučajevi trombocitopenije 5.stepena. Nije utvrđena jasna veza između trombocitopenije i hemoragijskih slučajeva.

#### *Indolentan ne-Hodgkin-ov limfom, uključujući folikularni limfom*

Incidenca trombocitopenije iznosila je 15%. Trombocitopenija se češće javljala u Ciklusu 1 u grupi koja je primala lek GAZYVA i hemioterapiju. Pojava trombocitopenije tokom ili 24 časa nakon infuzije (akutna trombocitopenija) bila je učestalija kod pacijenata koji su primali lek GAZYVA i hemioterapiju nego u komparativnoj grupi. Incidenca hemoragijskih događaja bila je slična u svim lečenim grupama. Hemoragijski događaji i hemoragijski događaji stepena 3-5 primećeni su kod 12% odnosno 4% pacijenata, dok su se hemoragijski događaji sa smrtnim ishodom javili kod manje od 1% pacijenata; u 1. ciklusu nije bilo fatalnih neželjenih događaja.

#### Posebne populacije

##### Stariji pacijenti

#### *Hronična limfocitna leukemija*

U pivotalnoj studiji BO21004/CLL11, 46% (156 od 336) pacijenata sa HLL koji su primali lek GAZYVA i hlorambucil je imalo 75 ili više godina (medijana starosti je bila 74 godine). Kod ovih pacijenata ozbiljne neželjene reakcije, kao i neželjene reakcije sa fatalnim ishodom, su se javljale češće nego kod pacijenata mlađih od 75 godina.

#### *Indolentan ne-Hodgkin-ov limfom uključujući folikularni limfom*

U pivotalnim studijama (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) za iNHL, ozbiljne neželjene reakcije, kao i neželjene reakcije koje su dovele do obustave terapije ili fatalnog ishoda javljale su se češće kod pacijenata starosti 65 godina ili više nego kod pacijenata mlađih od 65 godina.

##### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

#### *Hronična limfocitna leukemija*

U pivotalnoj studiji BO21004/CLL11, 27% (90 od 336) pacijenata koji su primali lek Gazyva i hlorambucil je imalo umereno oštećenje bubrega (CrCl < 50 mL/min). Kod ovih pacijenata ozbiljne neželjene reakcije, kao i neželjene reakcije sa fatalnim ishodom, su se javljale češće nego kod pacijenata koji su imali CrCl ≥ 50 mL/min (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2). Pacijenti sa CrCl < 30 mL/min nisu bili uključeni u studiju (videti odeljak 5.1).

#### *Indolentan ne-Hodgkin-ov limfom, uključujući folikularni limfom*

U pivotalnim studijama (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) za iNHL, 5% (35 od 698) i 7% (14 od 204) pacijenata koji su primali lek GAZYVA imali su umereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl < 50 mL/min). Ovi pacijenti su imali više ozbiljnih neželjenih reakcija i neželjenih reakcija (gradus 3 do 5) i neželjenih reakcija koje su dovele do prekida lečenja (pacijenti samo u studiji BO21223), nego pacijenti koji su imali CrCl ≥ 50 mL/min (videti odeljke 4.2 i 5.2). Pacijenti koji su imali CrCl < 40 mL/min nisu bili uključeni u studije (videli odeljak 5.1).

##### Dodatne informacije o bezbednosti na osnovu iskustva kliničkih studija

#### *Progresivna multifokalna leukoencefalopatija*

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija je prijavljena kod pacijenata koji su primali lek GAZYVA (videti odeljak 4.4).

### *Reaktivacija hepatitisa B*

Prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B kod pacijenata koji su primali lek GAZYVA (videti odeljak 4.4).

### *Gastrointestinalna perforacija*

Kod pacijenata koji su primali lek GAZYVA, uglavnom onih sa NHL, prijavljeni su slučajevi gastrointestinalne perforacije. U pivotalnim studijama za iNHL, do 1% pacijenata je imalo gastrointestinalnu perforaciju.

### *Pogoršanje već postojećih srčanih oboljenja*

Prilikom primene leka GAZYVA zabeleženi su slučajevi aritmija (kao što je atrijalna fibrilacija i tahiaritmija), angine pektoris, akutnog koronarnog sindroma, infarkta miokarda i srčane insuficijencije (videti odeljak 4.4). Ovi slučajevi se mogu pojaviti kao RPI i mogu biti fatalni.

### *Odstupanja u laboratorijskim analizama*

Primećeno je trenutno povećanje vrednosti enzima jetre (aspartat aminotransferaza [AST], alanin aminotransferaza [ALT], alkalna fosfataza) ubrzo nakon primene prve infuzije leka GAZYVA.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Nema dostupnih podataka iz kliničkih studija o predoziranju lekom GAZYVA. U kliničkim studijama primenjivane su doze leka GAZYVA od 50 mg do 2000 mg po jednoj infuziji. Učestalost i intenzitet neželjenih reakcija koje su prijavljene u ovim studijama nisu zavisile od doze leka.

U slučaju predoziranja, treba odmah prekinuti infuziju ili smanjiti brzinu infuzije i pažljivo pratiti stanje pacijenta. Treba razmotriti potrebu za redovnom kontrolom broja krvnih zrnaca zbog povećanog rizika od infekcija tokom perioda u kom pacijenti imaju depleciju B-ćelija.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali antineoplastici, monoklonska antitela

**ATC šifra:** L01XC15

### Mehanizam dejstva

Obinutuzumab je rekombinantno, monoklonsko, humanizovano, glikoinženjeringom modifikovano anti-CD20 antitelo tipa II, koje pripada potklasi IgG1. Deluje ciljano na vanćelijsku petlju CD20 transmembranskog antigena na površini nemalignih i malignih pre-B i zrelih B-limfocita, ali ne deluje na matične ćelije hematopoeze, pro-B ćelije, normalne plazma ćelije ili drugo normalno tkivo.

Glikoinženjeringom modifikovani Fc deo obinutuzumaba dovodi do većeg afiniteta za FcγRIII receptore na efektorskim ćelijama imunskog sistema, kao što su ćelije prirodne ubice (NK ćelije), makrofage i monocite, u poređenju sa antitelima koja nisu modifikovana glikoinženjeringom.

U pretkliničkim studijama, obinutuzumab dovodi do direktne ćelijske smrti i posreduje u ćelijskoj citotoksičnosti zavisnoj od antitela (ADCC) i ćelijskoj fagocitozi zavisnoj od antitela (ADCP) uključivanjem FcγRIII pozitivnih efektorskih ćelija imunskog sistema. Pored toga, *in vivo*, obinutuzumab manjim delom posreduje u citotoksičnosti zavisnoj od komplementa (CDC). U odnosu na antitela tipa I, obinutuzumab, koji je antitelo tipa II, odlikuje povećana indukcija direktne ćelijske smrti uz prateće smanjenje CDC, pri primeni u ekvivalentnoj dozi. Obinutuzumab, kao glikoinženjeringom modifikovano antitelo, karakteriše povećana ćelijska citotoksičnost zavisna od antitela (ADCC) i fagocitoza (ADCP), u poređenju sa antitelima koja nisu glikoinženjeringom modifikovana, pri primeni u ekvivalentnoj dozi. Na životinjskim modelima obinutuzumab dovodi do snažne deplecije B-ćelija i antitumorske efikasnosti.

U pivotalnoj kliničkoj studiji kod pacijenata sa HLL (BO21004/CLL11), 91% (40 od 44) pacijenata koji su koristili lek GAZYVA je imalo depleciju B-ćelija (definisano kao CD19+B- ćelija < 0,07 x 10<sup>9</sup>/L) na kraju perioda lečenja i prvih 6 meseci nakon lečenja su i dalje imali depleciju B-ćelija. Oporavak B-ćelija je primećen u roku od 12-18 meseci kod 35% (14 od 40) pacijenata bez progresivnog toka bolesti i 13% (5 od 40) sa progresivnim tokom bolesti.

U pivotalnoj kliničkoj studiji kod pacijenata sa iNHL (GAO4753/GADOLIN), 97% (171 od 176) procenjenih pacijenata koji su bili na terapiji lekom GAZYVA su imali depleciju B-ćelija na kraju perioda lečenja i 97% (61 od 63) pacijenata imalo je depleciju više od 6 meseci nakon primene poslednje doze. Oporavak B-ćelija je primećen tokom perioda praćenja u roku od 12-18 meseci kod 11% (5 od 46) procenjenih pacijenata.

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### Hronična limfocitna leukemija

Sprovedena je međunarodna, multicentrična, otvorena, randomizovana, klinička studija faze III sa dva dela i tri grupe pacijenata (BO21004/CLL11) u kojoj je ispitivana efikasnost i bezbednost primene leka GAZYVA i hlorambucila (GClb) u odnosu na primenu rituksimaba i hlorambucila (RClb) ili samog hlorambucila (Clb) na pacijentima sa prethodno nelečenom HLLi komorbiditetima.

Pre uključanja u studiju, pacijenti su morali da imaju dokumentovanu CD20+ HLL i da ispunjavaju jedan ili oba uslova za prateće bolesti: vrednost komorbiditeta (CIRS) veći od 6 ili smanjena bubrežna funkcija CrCl < 70 mL/min. Pacijenti sa neadekvatnom funkcijom jetre (Nacionalni institut za karcinom – Zajednička terminologija kriterijuma za testiranje funkcija jetre na neželjene događaje 3. stepena (AST, ALT > 5 x GGN tokom > 2 nedelje; bilirubin > 3 x GGN) i bubrežnom funkcijom (CrCl < 30 mL/min) su bili isključeni iz studije. Pacijenti sa skorom 4 za oštećenje jednog ili više pojedinačnih organa/sistema prema definiciji CIRS, isključujući sistem oči, uši, nos, grlo i larinks nisu obuhvaćeni ovom studijom.

Ukupno 781 pacijenata je randomizovano u odnosu 2:2:1 da primi lek GAZYVA i hlorambucil, rituksimab i hlorambucil ili samo hlorambucil. U delu 1a je poređeno dejstvo leka GAZYVA i hlorambucila u odnosu na sam hlorambucil kod 356 pacijenata, a u delu 2 je poređeno dejstvo leka GAZYVA i hlorambucila u odnosu na rituksimab i hlorambucil kod 663 pacijenata.

Kod većine pacijenata, lek GAZYVA je primenjen intravenskim putem u inicijalnoj dozi od 1000 mg prvog, osmog i petnaestog dana prvog ciklusa terapije. U cilju smanjenja stope reakcije povezanih sa primenom infuzije kod pacijenata, implementirana je izmena i 140 pacijenata je primilo prvu dozu leka GAZYVA tokom 2 dana (1. dan [100 mg] i 2. dan [900 mg]) (videti odeljke 4.2 i 4.4). Za svaki naredni ciklus terapije (od 2. do 6. ciklusa), pacijenti su primili lek GAZYVA od 1000 mg samo prvog dana. Hlorambucil je primenjen oralnim putem u dozi od 0,5 mg/kg telesne mase prvog i petnaestog dana tokom svih ciklusa terapije (od 1. do 6. ciklusa).

Demografski podaci i osnovne karakteristike su dobro izbalansirani između grupa koje su lečene. Većina pacijenata su bili belci (95%) i muškarci (61%). Medijana starosti je bila 73 godine, gde je 44% pacijenata imalo 75 godina ili su bili stariji. Na početku, 22% pacijenata je imalo Binet stadijum A, 42% Binet stadijum B i 36% Binet stadijum C.

Medijana bodovanja komorbiditeta je bila 8, a 76% pacijenata koji su bili uključeni u studiju je imalo vrednost rezultata bodovanja komorbiditeta iznad 6. Medijana procenjene vrednosti bubrežne funkcije (CrCl) je bila 62 mL/min i 66% svih pacijenata je imalo CrCl < 70 mL/min. Četrdeset i dva odsto pacijenata uključenih u studiju je imalo CrCl < 70 mL/min i vrednost rezultata bodovanja komorbiditeta > 6. Trideset i četiri odsto pacijenata je bilo uključeno u studiju samo na osnovu vrednosti rezultata bodovanja komorbiditeta i 23% pacijenta je bilo uključeno u studiju samo na osnovu oštećene bubrežne funkcije.

Najčešće prijavljena prateća oboljenja sistema organa (učestalost 30% ili više) prema MedDRA klasifikaciji su: vaskularni poremećaji (73%), kardiološki poremećaji (46%), gastrointestinalni poremećaji (38%), poremećaji metabolizma i ishrane (40%), poremećaji bubrega i urinarnog sistema (38%), poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva (33%).

Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa prethodno nelečenom hroničnom limfocitnom leukemijom sažeto su prikazani u Tabeli 7. Kaplan-Meierove krive za preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) prikazane su na Slikama 1 - 4.

**Tabela 7 Kratak pregled efikasnosti iz studije BO21004/CLL11**

	Stadijum 1a		Stadijum 2	
	Hlorambucil N=118	GAZYVA + hlorambucil N= 238	Rituksimab+ hlorambucil N= 330	GAZYVA+ hlorambucil N= 333
	medijana vremena opservacije 22,8 meseci <sup>g</sup>		medijana vremena opservacije 18,7 meseci <sup>g</sup>	
<b>Primarni parametri praćenja efikasnosti</b>				
<b><i>Preživljavanje bez progresije bolesti prema proceni istraživača<sup>a</sup></i></b>				
Broj (%) pacijenata sa događajem	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Medijana vremena do pojave događaja (meseci)	11,1	26,7	15,2	26,7
<i>Hazard ratio</i> (95% IP)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p-vrednost (log-rang test, stratifikovan <sup>b</sup> )	<0,0001		<0,0001	
<b>Ključni sekundarni parametri praćenja efikasnosti</b>				
<b><i>Preživljavanje bez progresije bolesti prema proceni nezavisnog procenjivačkog komiteta<sup>a</sup></i></b>				
Broj (%) pacijenata sa događajem	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Medijana vremena do pojave događaja (meseci)	11,2	27,2	14,9	26,7
<i>Hazard ratio</i> (95% IP)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p-vrednost (log-rang test, stratifikovan <sup>b</sup> )	<0,0001		<0,0001	

	Stadijum 1a		Stadijum 2	
	Hlorambucil N=118	GAZYVA + hlorambucil N= 238	Rituksimab+ hlorambucil N= 330	GAZYVA+ hlorambucil N= 333
	medijana vremena opservacije 22,8 meseci <sup>g</sup>		medijana vremena opservacije 18,7 meseci <sup>g</sup>	
<b>Stopa odgovora na kraju terapije</b>				
Broj pacijenata uključenih u analizu	118	238	329	333
Pacijenti koji su odgovorili (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
Pacijenti koji nisu odgovorili (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Razlika u stopi odgovora (95% IP)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p-vrednost (hi-kvadrat test)	<0,0001		0,0001	
Broj pacijenata sa kompletnim odgovorom <sup>c</sup> (%)	0 (0,0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
<b>Molekularna remisija na kraju terapije<sup>d</sup></b>				
Broj pacijenata uključenih u analizu	90	168	244	239
Minimalna rezidualna bolest (MRB) negativna (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
MRB pozitivna <sup>f</sup> (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Razlika u stopi MRB, (95% IP)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
<b>Preživljavanje bez događaja</b>				
Broj (%) pacijenata sa događajem	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Medijana vremena do pojave događaja (meseci)	10,8	26,1	14,3	26,1
Hazard ratio (95% IP)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p-vrednost (log-rang test, stratifikovan <sup>b</sup> )	<0,0001		<0,0001	
<b>Vreme do primene nove antileukemijske terapije</b>				
Broj (%) pacijenata sa događajem	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Medijana vremena do pojave događaja (meseci)	14,8	-ND	30,8	-ND
Hazard ratio (95%IP)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p-vrednost (log-rang test, stratifikovan <sup>b</sup> )	<0,0001		<0,0018	
<b>Ukupno preživljavanje</b>				
Broj (%) pacijenata sa događajem	57 (48,3%)	93 (39,1%)	147 (44,5%)	121 (36,3%)
Medijana vremena do pojave događaja (meseci)	66,7	ND	73,1	ND
Hazard ratio (95%IP)	0,68 [0,49; 0,94]		0,76 [0,60; 0,97]	
p-vrednost (log-rang test, stratifikovan <sup>b</sup> )	0,0196		0,0245	

Hazard ratio: odnos hazarda; IP): interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI); MRB: minimalna rezidualna bolest (engl. *minimal residual disease*, MRD), ND = nije dostignuto

<sup>a</sup>Definiše se kao vreme od randomizacije do prve pojave progresije bolesti, recidiva ili smrti iz bilo kog razloga prema oceni istraživača

<sup>b</sup>Stratifikovani po inicijalnom Binet stadijumu

<sup>c</sup>Obuhvata 11 pacijenata unutar GClb grupe sa kompletnim odgovorom i nepotpunim oporavkom koštane srži

<sup>d</sup>Kombinovana krv i koštana srž

<sup>e</sup>Negativan nalaz na MRB se definiše kao rezultat manji od 0,0001

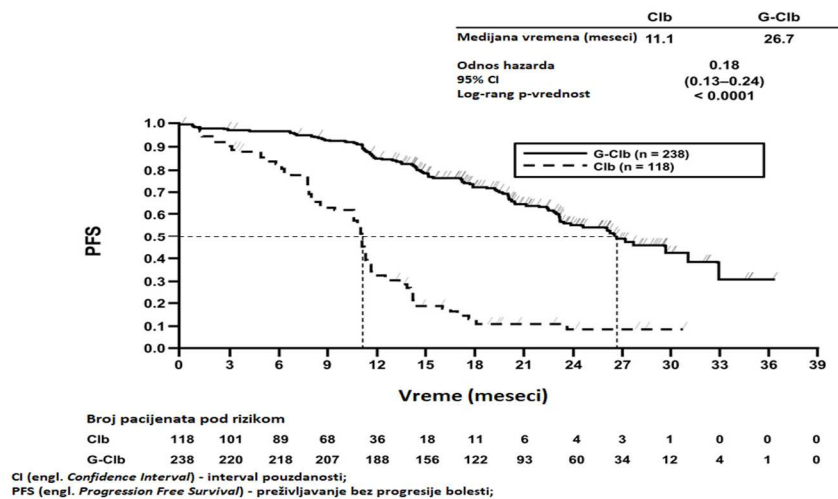
<sup>f</sup>Obuhvata pacijente sa pozitivnim nalazom na MRB i pacijente čija je bolest napredovala ili su umrli pre kraja terapije

<sup>g</sup>Medijana vremena praćenja za ukupno preživljavanje (OS) odgovara medijani praćenja od 62,5 meseca za stadijum 1a, odnosno 59,4 meseca za stadijum 2.

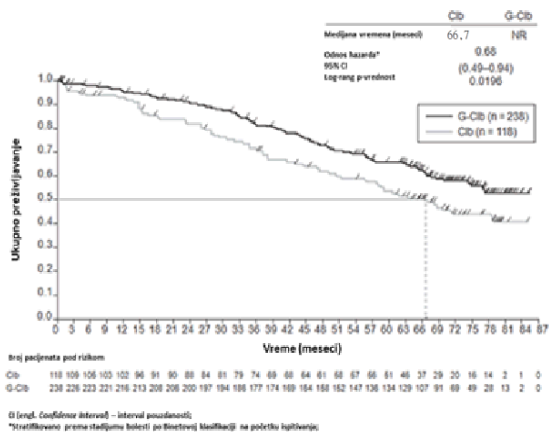
### Rezultati analize podgrupa

Rezultati analize podgrupa preživljavanja bez progresije (engl. *progression free survival*, PFS) (npr. pol, godine, Binet stadijum, klirens kreatinina (CrCl), vrednost CIRS, beta2-mikroglobulin, IGVH status, hromozomske abnormalnosti, inicijalni broj limfocita) su bili u skladu sa rezultatima ukupne populacije ispitanika koji su započeli terapiju. Rizik od progresije bolesti ili smrti je smanjen u GClb grupi u poređenju sa RClb grupom i Clb grupom u svim podgrupama osim u podgrupi pacijenata sa delecijom 17p. U maloj podgrupi pacijenata sa delecijom 17p, primećen je samo pozitivan trend u poređenju sa Clb (HR=0,42, p=0,0892); nije primećena nikakva korist u poređenju sa RClb. Za podgrupe, smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti je bilo u rasponu od 92% do 58% za GClb podgrupu u odnosu na Clb i od 72% do 29% za GClb podgrupu u odnosu na RClb.

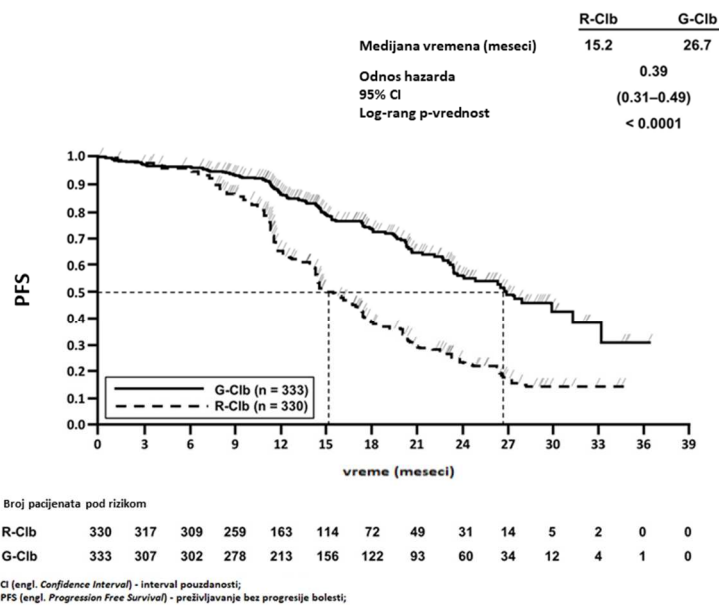
**Slika 1** *Kaplan-Meier-ova kriva PFS u delu 1a kod pacijenata sa HLL (studija BO21004/CLL11), prema proceni istraživača*



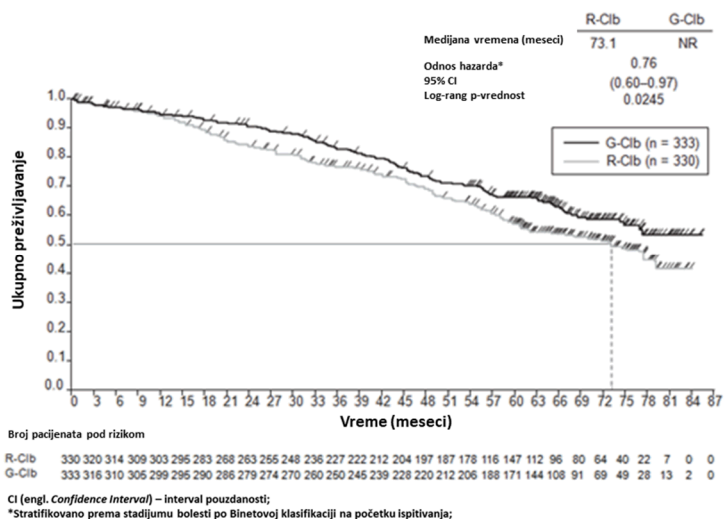
**Slika 2** *Kaplan-Meier-ova kriva OS u stadijumu 1a kod pacijenata sa HLL (studija BO21004/CLL11)*



Slika 3 Kaplan-Meier-ova kriva PFS u stadijumu 2 kod pacijenata sa HLL (studija BO21004/CLL11), prema proceni istraživača



Slika 4 Kaplan-Meierova kriva OS-a u stadijumu 2 kod pacijenata sa HLL-om (ispitivanje BO21004/CLL11)



### Kvalitet života

U upitnicima QLQC30 i QLQ-CLL-16 sprovedenim tokom terapije, nije primećena značajna razlika ni u jednoj od podgrupa. Podaci tokom praćenja, naročito za grupu u kojoj je primenjivan samo hlorambucil, su ograničeni. Međutim, do sada tokom praćenja nisu pronađene značajne razlike u kvalitetu života.

Procene kvaliteta života koji se odnosi na zdravlje, a posebno na zamor tokom perioda lečenja, ne pokazuju statistički značajnu razliku sugerirajući da dodavanje leka GAZYVA hlorambucilu ne dovodi do većeg zamora kod pacijenata.

### Folikularni limfom

#### Prethodno nelečeni folikularni limfom (studija BO21223/GALLIUM)

U otvorenoj, multicentričnoj, randomizovanoj kliničkoj studiji faze III (BO21223/GALLIUM), procenjeno je 1202 pacijenata sa prethodno nelečenim uznapredovalim folikularnim limfomom Stepena 1-3a (II stadijum bolesti sa velikom tumorskom masom [engl. *bulky disease*], stadijum III/IV). Pacijenti sa FL stepena 3b nisu bili uključeni u studiju. Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 kako bi primali lek GAZYVA (n=601 pacijenata) ili rituksimab (n=601 pacijenata) u kombinaciji sa hemioterapijom (bendamustin, CHOP ili CVP protokol), nakon čega je sledila terapija održavanja lekom GAZYVA ili rituksimabom kod pacijenata kod kojih je postignut kompletan ili parcijalan odgovor.

Lek GAZYVA je primenjen intravenskom infuzijom u dozi od 1000mg 1., 8. i 15. dana prvog ciklusa, kao i prvog dana svakog narednog ciklusa. Primenjeno je ukupno šest ciklusa (svaki u trajanju od 28 dana) leka GAZYVA u kombinaciji sa šest ciklusa bendamustina, odnosno ukupno osam ciklusa (svaki u trajanju od 21 dan) leka GAZYVA u kombinaciji sa šest ciklusa CHOP ili osam ciklusa CVP protokola. Lek GAZYVA primenjivan je pre hemioterapije. Bendamustin je dat intravenski u dozi od 90 mg/m<sup>2</sup>/dan prvog i drugog dana u svim ciklusima (ciklus 1-6) kada se primenjivao u kombinaciji sa lekom GAZYVA. Protokoli CHOP i CVP primenjeni su prema standardnom režimu doziranja. Nakon 6-8 ciklusa, u kombinaciji sa hemioterapijom, pacijenti koji su odgovorili na terapiju primali su lek GAZYVA kao terapiju održavanja svaka dva meseca do progresije bolesti ili tokom najviše 2 godine.

Demografski podaci i početne karakteristike populacije pacijenata u obe grane su bile dobro izbalansirane: medijana starosti je bila 59 godina, 81% su bili belci, 53% su bile žene, 79% je imalo FLIPI skor  $\geq 2$  i 7% je imalo II stadijum bolesti (bolest sa velikom tumorskom masom), 35% je imalo III stadijum i 57% IV stadijum bolesti, 44% je imalo bolest sa velikom tumorskom masom ( $>7$  cm), 34% je imalo najmanje jedan B-simptom na početku i 97% je imalo ECOG staus 0-1 na početku. Pedeset sedam odsto je primalo bendamustin, 33% CHOP i 10% je primalo CVP hemioterapijski protokol.

Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa prethodno nelečenim FL sažeti su u Tabeli 8. *Kaplan-Meier*-ove krive za preživljavanje bez progresije bolesti su prikazane na slici 5.

**Tabela 8 Kratak pregled efikasnosti kod pacijenata sa prethodno nelečenim FL iz studije BO21223/GALLIUM**

	<b>Rituksimab + hemioterapija, praćeni terapijom održavanja lekom rituksimab N= 601</b>	<b>GAZYVA + hemioterapija praćeni terapijom održavanja lekom GAZYVA N= 601</b>
	<b>medijana vremena opservacije: 34 meseca</b>	<b>medijana vremena opservacije: 35 meseci</b>
<b><i>Primarni parametri praćenja efikasnosti</i></b>		
<b>Preživljavanje bez progresije bolesti prema proceni istraživača<sup>§</sup></b>		
Broj (%) pacijenata sa događajem	144 (24.0%)	101 (16.8%)
<i>Hazard ratio</i> (95% IP)	0.66 [0.51, 0.85]	
p-vrednost (log-rang test, stratifikovan*)	0.0012	
Procenjeni trogodišnji PFS [95% PI]	73.3 [68.8, 77.2]	80.0 [75.9, 83.6]

	<b>Rituksimab + hemioterapija, praćeni terapijom održavanja lekom rituksimab N= 601</b>	<b>GAZYVA + hemioterapija praćeni terapijom održavanja lekom GAZYVA N= 601</b>
	<b>medijana vremena opservacije: 34 meseca</b>	<b>medijana vremena opservacije: 35 meseci</b>
<b><i>Ključni parametri praćenja efikasnosti</i></b>		
<b>Preživljavanje bez progresije bolesti prema proceni nezavisnog procenjivaćkog komiteta</b>		
Broj (%) pacijenata sa događajem	125 (20.8%)	93 (15.5%)
<i>Hazard ratio</i> (95% IP)	0.71 [0.54, 0.93]	
p-vrednost (log-rang test, stratifikovan*)	0.0138	
<b>Vreme do primene nove antileukemijske terapije<sup>#</sup></b>		
Broj (%) pacijenata sa događajem	111 (18.5%)	80 (13.3%)
<i>Hazard ratio</i> (95%IP)	0.68 [0.51, 0.91]	
p-vrednost (log-rang test, stratifikovan*)	0.0094	
<b>Ukupno preživljavanje<sup>#</sup></b>		
Broj (%) pacijenata sa događajem	46 (7.7%)	35 (5.8%)
<i>Hazard ratio</i> (95%IP)	0.75 [0.49, 1.17] <sup>¶</sup>	
p-vrednost (log-rang test, stratifikovan*)	0.21 <sup>¶</sup>	
<b>Stopa ukupnog odgovora<sup>**</sup> na kraju indukcione terapije<sup>‡</sup> (prema proceni istraživaća)<sup>#</sup></b>		
Pacijenti koji su odgovorili (%) (CR/PR)	522 (86.9%)	532 (88.5%)
Razlika u stopi odgovora (%) (95% IP)	1.7% [-2.1%, 5.5%]	
p-vrednost ( <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> test)	0.33	
Broj pacijenata sa kompletnim odgovorom (CR)	143 (23.8%)	117 (19.5%)
Broj pacijenata sa parcijalnim odgovorom (PR)	379 (63.1%)	415 (69.1%)

IRC: Nezavisni komitet za procenu (engl. *Independent Review Committee*); PFS: preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*); Hazard ratio: odnos hazarda; IP: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI);

\*Faktori stratifikacije su bili hemioterapijski protokoli, FLIPI grupa rizika za folikularni limfom, geografski region

<sup>§</sup>Nivo važnosti u ovoj interim analizi efikasnosti: 0,012

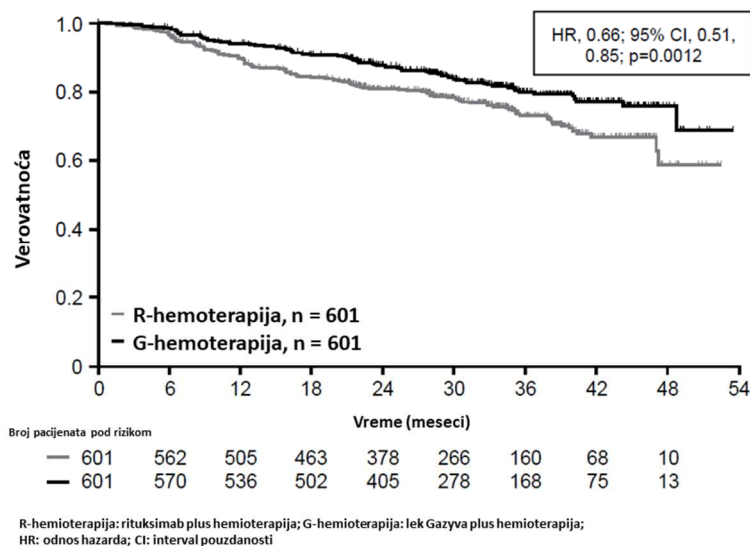
<sup>¶</sup>Prikupljanje podataka nije završeno. Medijana nije dostignuta tokom analize

<sup>#</sup>nije prilagođeno za multiplicitet

<sup>\*\*</sup>Ocenjeno prema modifikovanom Cheson kriterijumu iz 2007

‡Kraj indukcionog lečenja=kraj indukcione faze, ne uključuje monoterapiju održavanja

**Slika 5 Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti kod pacijenata sa prethodno nelečenim FL (studija BO21223/GALLIUM), prema proceni istraživača**



#### Rezultati analiza podgrupa

Rezultati analiza podgrupa (koje nisu prilagođene za multiplicitet) su generalno bili u skladu sa rezultatima primećenim u populaciji pacijenata sa FL, čime je podržana robusnost ukupnog rezultata. Podgrupe su procenjene prema IPI indeksu (engl. *International Prognostic Index*), FLIPI indeksu, velikoj tumorskoj masi (engl. *Bulky Disease*), B-simptomima na početku ispitivanja, Ann Arbor klasifikaciji i početnom ECOG statusu. Kod pacijenata sa FLIPI indeksom 0-1 (nizak rizik) nije primećena razlika između primene leka GAZYVA sa hemioterapijom i primene rituksimaba sa hemioterapijom (HR za Preživljavanje bez progresije bolesti prema proceni istraživača 1,17 (95% IP: 0.63; 2.19, 40 PFS događaja). Ovu podgrupu je činilo 21% (253/1202) populacije pacijenata sa FL ITT i zabeleženo je 16,3% (40/245) PFS događaja. Pored toga, rezultati eksploratornih analiza PFS kroz hemioterapijske režime (bendamustin, CHOP i CVP protokol) bili su u skladu sa rezultatima dobijenim kod populacije pacijenata lečene lekom GAZYVA sa hemioterapijom. Odnosi hazarda prema hemioterapijskoj podgrupi bili su sledeći: CHOP (n=398): HR 0,77 (95% IP: 0,50, 1,20), CVP (n=118): HR 0,63 (95% IP: 0,32,1,21) i bendamustin (n=686): HR 0,61 (95% IP: 0,43, 0,86).

#### Ishodi prijavljeni od strane pacijenata

Na osnovu upitnika za funkcionalnu procenu terapije za limfom (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma, FACT-Lym*), koji je sproveden tokom lečenja i perioda praćenja, pacijenti u obe grane studije pokazali su klinički značajno poboljšanje simptoma povezanih sa limfomom, što je definisano kao poboljšanje početnih rezultata za  $\geq 3$  na skali za procenu limfoma, povećanje početnih rezultata TOI indeksa (engl. *Trial Outcome Index*) za  $\geq 6$  i početnih ukupnih rezultata dobijenih na osnovu upitnika FACT-Lym za  $\geq 7$ . Na EQ-5D skali odgovora (standardizovano merenje zdravstvenog stanja koje je razvila EuroQol grupa) rezultati su bili slični na početku ispitivanja, tokom terapije i perioda praćenja. Nisu primećene veće razlike između grupa prema HRQOL (engl. *Health-related quality of life*) ili merama zdravstvenog statusa.

Imajući u vidu otvoreni dizajn studije, ishode prijavljene od strane pacijenata treba tumačiti oprezno.

*Pacijenti sa folikularnim limfomom koji nisu odgovorili na terapiju, ili je došlo do progresije bolesti tokom ili do 6 meseci nakon terapije rituksimabom ili protokolom koji je uključivao rituksimab (studije GAO4753g/GADOLIN).*

U otvorenoj, multicentričnoj, randomizovanoj kliničkoj studiji faze III (GAO4753g [GADOLIN]) procenjeno je 396 pacijenata sa iNHL koji nisu odgovorili na terapiju ili je došlo do progresije bolesti tokom 6 meseci nakon poslednje doze rituksimaba ili protokola koji je uključivao rituksimab (uključujući monoterapiju rituksimabom u sklopu indukcione terapije ili terapije održavanja). Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 za primanje samo bendamustina (B) (n = 202) ili leka GAZYVA u kombinaciji s bendamustinom (G+B) (n = 194) tokom 6 ciklusa, od kojih je svaki trajao 28 dana. Pacijenti u G+B grupi kod kojih nije došlo do progresije bolesti (tj. pacijenti sa kompletnim odgovorom (engl. *complete response* – CR), parcijalnim odgovorom (engl. *partial response* – PR) ili stabilnom bolešću (engl. *stable disease* - SD) na kraju indukcione terapije nastavili su sa primanjem leka GAZYVA kao terapijom održavanja jednom na svaka dva meseca tokom dve godine ili do progresije bolesti (šta god se dogodi ranije). Pacijenti su bili stratifikovani prema regionu, podtipu iNHL (folikularni ili nefolikularni), tipu refraktornosti na rituksimab (da li je bolest bila refraktarna na prethodno lečenje rituksimabom primenjenog kao monoterapijom ili rituksimabom u kombinaciji sa hemioterapijom) i prema broju prethodnih terapija ( $\leq 2$  naspram  $> 2$ ).

Demografski podaci i početne karakteristike pacijenata su bile dobro izbalansirane u obe grane studije (medijana godina je iznosila 63, većina pacijenata su bili belci [88%] i muškarci [58%]). Većina pacijenata je imala folikularni limfom (81%). Medijana vremena od početne dijagnoze je bila 3 godine, a medijana broja prethodnih terapija je iznosila 2 (raspon 1 – 10); 44% pacijenata je prethodno primilo jednu terapiju, a 34% pacijenata je prethodno primilo dve terapije.

Lek GAZYVA se primenjivao intravenskom infuzijom u dozi od 1000 mg 1., 8. i 15. dana prvog ciklusa, prvog dana ciklusa 2 - 6 i kod pacijenata bez progresije bolesti jednom na svaka dva meseca tokom dve godine ili do progresije bolesti (šta god se dogodi ranije). Bendamustin se primenjivao intravenski prvog i drugog dana u svim ciklusima lečenja (ciklus 1 - 6), u dozi od 90 mg/m<sup>2</sup>/dan kada se primenjivao u kombinaciji sa lekom GAZYVA ili u dozi od 120 mg/m<sup>2</sup>/dan kada se primenjivao samostalno. Svih šest ciklusa terapije primilo je 79,4% pacijenata lečenih kombinacijom G+B, u poređenju sa 66,7% pacijenata iz B grupe.

Primarna analiza zasnovana na proceni nezavisnog procenjivačkog komiteta (IRC) pokazala je statistički značajno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti za 45% kod pacijenata sa iNHL koji su primali kombinaciju G+B praćenu terapijom održavanja lekom GAZYVA, u poređenju sa pacijentima koji su primali samo bendamustin. Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti primećeno u populaciji sa iNHL potiče od podgrupe pacijenata sa FL.

Većina pacijenata u studiji GAO4753g je imala FL (81,1%). Rezultati efikasnosti iz primarne analize u populaciji pacijenata sa FL su prikazani u Tabeli 9 i na Slikama 6 i 8. Limfom marginalne zone (LMZ, engl. *marginal zone lymphoma* – MZL) je imalo 11,6% pacijenata, a limfom malih limfocita (LML, engl. *small lymphocytic lymphoma* - SLL) je imalo 7,1% pacijenata. U populaciji pacijenata sa nefolikularnim limfomom, odnos rizika za IRC-procenjivano preživljavanje bez progresije bolesti Nezavisnog procenjivačkog komiteta (IRC-PFS), je iznosio 0,94 [95% CI: 0,49, 1,90]. Ne mogu se doneti konačni zaključci o efikasnosti kod subpopulacije pacijenata sa LMZ i LML.

U finalnoj analize za FL, medijana vremena opservacije je bila 45.9 meseci (opseg: 0 – 100,9 meseci), za pacijente u B grupi i 57,3 meseca (opseg: 0,4-97,6 meseca) za pacijente u grupi G+B, predstavljajući dodatnih 25,6 meseci i 35,2 meseca medijane praćenja u B i G+B grupi, respektivno, u odnosu na primarnu analizu. U finalnoj analizi su predstavljeni samo rezultati primarnih parametara praćenja efikasnosti prijavljeni od strane istraživača (INV) jer se procena od strane IRC nije nastavila. Konačno, parametri praćenja efikasnosti prijavljeni od strane istraživača su bili konzistentni sa onim što je uočeno u primarnoj analizi. Ukupno preživljavanje (OS) kod pacijenata sa FL je bilo stabilno sa dužim periodom praćenja (videti Sliku 7); Odnos rizika (HR) za smrt je bio 0,71 (95%CI: 0,51, 0,98).

**Tabela 9 Kratak pregled primarne analize efikasnosti kod pacijenata sa FL<sup>#</sup> iz studije GAO4753g/GADOLIN**

	<b>Bendamustin N=166</b>	<b>Lek GAZYVA + bendamustin praćeni terapijom održavanja lekom GAZYVA N=155</b>
	<b>medijana vremena opservacije: 20 meseci</b>	<b>medijana vremena opservacije: 22 meseca</b>
<b>Primarni parametri praćenja efikasnosti kod pacijenata sa FL</b>		
<b><i>Preživljavanje bez progresije bolesti prema proceni nezavisnog procenjivačkog komiteta</i></b>		
Broj (%) pacijenata sa događajem	90 (54,2%)	54 (34,8%)
Medijana vremena do pojave događaja (meseci, 95% IP)	13,8 (11,4, 16,2)	ND (22,5, -)
<i>Hazard ratio</i> (95% IP)	0,48 (0,34, 0,68)	
p-vrednost (log-rang test, stratifikovan*)	<0.0001	
<b>Sekundarni parametri praćenja efikasnosti</b>		
<b><i>Preživljavanje bez progresije bolesti prema proceni istraživača</i></b>		
Broj (%) pacijenata sa događajem	102 (61,4%)	62 (40,0%)
Medijana vremena do pojave događaja (meseci, 95% IP)	13,7 (11,0, 15,5)	29,2 (17,5, -)
<i>Hazard ratio</i> (95% IP)	0,48 (0,35, 0,67)	
p-vrednost (log-rang test, stratifikovan*)	<0.0001	
<b><i>Stopa najboljeg ukupnog odgovora (prema proceni nezavisnog procenjivačkog komiteta)<sup>§</sup></i></b>		
Broj pacijenata uključenih u analizu	161	153
Pacijenti koji su odgovorili (%) (CR/PR)	124 (77,0%)	122 (79,7%)
Razlika u stopi odgovora (95% IP)	2,72 (-6,74, 12,18)	
p-vrednost ( <i>Cochran-Mantel- Haenszel</i> test)	0,6142	
Broj pacijenata sa kompletnim odgovorom (%)	31 (19,3%)	24 (15,7%)
Broj pacijenata sa parcijalnim odgovorom (%)	93 (57,8%)	98 (64,1)
Stabilna bolest (%)	18 (11,2%)	13 (8,5%)
<b><i>Trajanje odgovora (prema proceni nezavisnog procenjivačkog komiteta)</i></b>		
Broj pacijenata uključenih u analizu	127	122
Broj (%) pacijenata sa događajem	74 (58,3%)	36 (29,5%)
Medijana vremena do pojave događaja (meseci)	11,9 (8,8, 13,6)	ND (25,4, -)

	<b>Bendamustin N=166</b>	<b>Lek GAZYVA + bendamustin praćeni terapijom održavanja lekom GAZYVA N=155</b>
	<b>medijana vremena opservacije: 20 meseci</b>	<b>medijana vremena opservacije: 22 meseca</b>
<i>Hazard ratio (95%IP)</i>	0,36 (0,24, 0,54)	
<b>Ukupno preživljavanje</b>		
Broj (%) pacijenata sa događajem	36 (21,7%)	25 (16,1%)
Medijana vremena do pojave događaja (meseci)	ND	ND
<i>Hazard ratio (95%IP)</i>	0,71 (0,43, 1,19)	
p-vrednost (log-rang test, stratifikovan*)	0,1976	

IRC: Nezavisni komitet za procenu (engl. *Independent Review Committee*); IP: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI);

HR: odnos hazarda (engl. *Hazard ratio*);

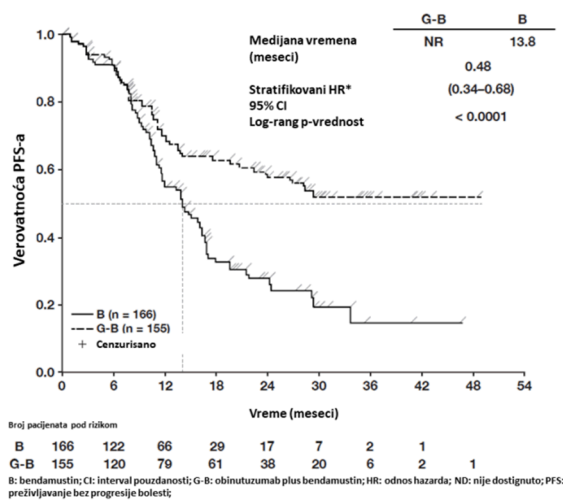
ND = nije dostignut

#Pacijenti sa FL koji nisu odgovorili na terapiju, ili je došlo do progresije bolesti tokom ili do 6 meseci nakon terapije rituksimabom ili protokolom koji je uključivao rituksimab

\*Stratifikacioni faktori za analizu su bili tip refraktornosti (rituksimab monoterapija naspram rituksimab u kombinaciji sa hemioterapijom) i prethodne terapije ( $\leq 2$  naspram  $2 >$ ). Stratifikacioni faktor u studiji je bio i folikularni naspram nefolikularni limfom, ali nije bio primenjiv u podgrupi analiziranih pacijenata saFL.

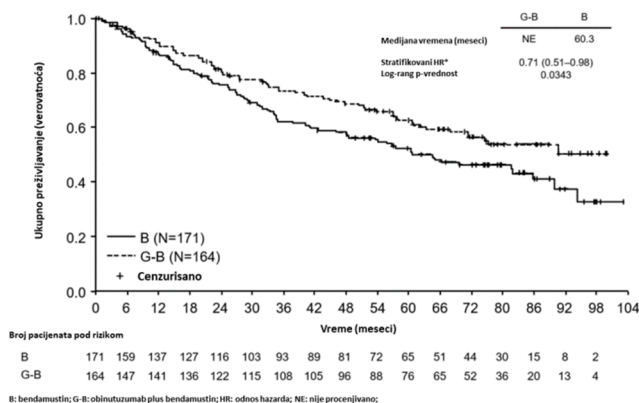
§Najbolji odgovor u okviru 12 meseci od početka terapije

**Slika 6 Kaplan-Meier-ova kriva PFS kod pacijenata sa FL<sup>#</sup>, prema proceni nezavisnog procenjivačkog komiteta (studija GAO4753g/GADOLIN)**



# Pacijenti sa FL koji nisu odgovorili na terapiju, ili je došlo do progresije bolesti tokom ili do 6 meseci nakon terapije rituksimabom ili protokolom koji je uključivao rituksimab

**Slika 7 Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja (OS) kod pacijenata sa FL u finalnoj analizi (studija GAO4753g/GADOLIN)**



## Rezultati analiza podgrupa

Rezultati analiza podgrupa su generalno bili u skladu sa rezultatima primećenim u populaciji pacijenata sa FL, čime je podržana robusnost ukupnog rezultata.

### Slika 8 Preživljavanje bez progresije bolesti prema proceni nezavisnog procenjivačkog komiteta u podgrupi pacijenata sa FL\*<sup>#</sup> (studija GAO4753g/GADOLIN)

Početni faktori	B (n = 166)				G-B (n = 155)				95% Wald CI	U korist G-B B
	Ukupno n	n	Događaji	1-god. K-M stopa	n	Događaji	1-god. K-M stopa	HR		
<b>Svi pacijenti</b>	321	166	90	54,888	155	54	69,219	0,49	(0,35; 0,68)	
<b>Pol</b>										
Muški	180	95	47	55,028	85	28	72,507	0,49	(0,30; 0,78)	
Ženski	141	71	43	54,593	70	26	65,083	0,50	(0,31; 0,82)	
<b>Velika tumorska masa (≥ 6 cm)</b>										
Da	107	58	33	53,774	49	17	69,568	0,51	(0,28; 0,91)	
Ne	212	106	57	55,515	106	37	69,113	0,48	(0,32; 0,74)	
<b>B simptomi (≥ 1) na početku</b>										
Da	47	27	16	54,444	20	7	68,177	0,55	(0,22; 1,34)	
Ne	271	137	73	55,366	134	47	69,376	0,49	(0,34; 0,70)	
<b>Početni ECOG</b>										
0-1	304	157	85	55,820	147	50	70,512	0,47	(0,33; 0,67)	
2	15	7	4	41,667	8	4	50,000	1,02	(0,25; 4,17)	
<b>Broj prethodnih terapija</b>										
≤ 2	255	130	74	55,100	125	41	69,826	0,43	(0,29; 0,63)	
> 2	66	36	16	54,092	30	13	65,660	0,82	(0,39; 1,72)	
<b>Bolest refraktorna na</b>										
R-mono	64	39	20	63,982	25	8	82,143	0,34	(0,15; 0,80)	
R-hemio. kao uvodno lečenje	120	64	34	48,448	56	20	72,098	0,50	(0,28; 0,87)	
R-održ. nakon uvodne hemioterapije	133	62	35	56,561	71	26	60,848	0,58	(0,35; 0,97)	
<b>Dvostruko refraktorni status</b>										
Da	252	133	73	51,224	119	42	67,441	0,51	(0,34; 0,74)	
Ne	69	33	17	69,156	36	12	74,829	0,43	(0,20; 0,91)	

\*Unapred specificirane analize sprovedene na populaciji namenjenoj za lečenje (ITT) su ponovljene na populaciji sa FL; analiza dvostruko refraktornog statusa (t.j. izostanak odgovora na terapiju ili progresija bolesti tokom terapije ili 6 meseci nakon poslednje doze protokola baziranog na alkilirajućim lekovima) je bila eksplorativna.

<sup>#</sup> Pacijenti sa FL koji nisu odgovorili na terapiju, ili je došlo do progresije bolesti tokom ili do 6 meseci nakon terapije rituksimabom ili protokolom koji je uključivao rituksimab

## Ishodi prijavljeni od strane pacijenata

Imajući u vidu otvoreni dizajn studije, ishode prijavljene od strane pacijenata treba tumačiti oprezno. Na osnovu FACT-Lym upitnika i EQ-5D skale odgovora, tokom terapije i perioda praćenja, utvrđeno je da se kvalitet života u vezi sa zdravljem generalno zadržao na nivou iz pivotalne studije bez značajnih razlika između grupa. Ipak, kod pacijenata sa FL dodatak leka GAZYVA bendamustinu je odložio pogoršanje kvaliteta života u vezi sa zdravljem, mereno FACT-Lym, a TOI rezultat je iznosio 2,2 meseca (medijana 5,6 naspram 7,8 meseci za B i G+B grupu, HR = 0,83; 95% IP: 0,60, 1,13).

## *Imunogenost*

Rezultati testa imunogenosti veoma zavise od nekoliko faktora, uključujući osetljivosti i specifičnosti testa, metodologije testa, robusnosti testa s obzirom na količinu leka Gazyva/antitelo u cirkulaciji, rukovanja uzorcima, vremena prikupljanja uzoraka, pratećih lekova i osnovne bolesti. Iz ovih razloga, može nas zavarati poređenje učestalosti pojave antitela na lek Gazyva sa učestalošću pojave antitela na druge lekove.

Pacijenti u pivotalnoj studiji za HLL BO21004/CLL11 su testirani više puta na prisustvo antitela na lek Gazyva. Kod pacijenata lečenih lekom Gazyva, 8 od 140 pacijenata u randomizovanoj fazi i 2 od 6 u uvodnoj fazi su imali pozitivan nalaz testa na antitela na lek (ATA) tokom 12 meseci praćenja. Od ovih pacijenata, nijedan nije doživeo anafilaktičke ili hipersenzitivne reakcije za koje se smatralo da su u vezi sa ATA, niti su antitela uticala na klinički odgovor.

Nakon početka lečenja pacijenata sa iNHL u studiji GAO4753g/GADOLIN nije primećena pojava humanih antihumanih antitela (engl. *Human Anti-Human Antibody - HAHA*). U studiji BO21223/GALLIUM, 1/565 pacijenata (0,2% od ukupnog broja pacijenata kod kojih je sprovedena procena nakon početka lečenja) je razvio HAHA po završetku indukciono terapije. Iako klinički značaj HAHA nije poznat, potencijalna korelacija između pojave HAHA i kliničkog toka bolesti ne može se isključiti.

### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata istraživanja leka Gazyva u svim podgrupama u pedijatrijskoj populaciji oboleloj od HLL i FL (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Model populacione farmakokinetike (FK) je razvijen u cilju analize farmakokinetičkih podataka kod 469 sa iNHL, 342 sa HLL i 130 sa difuznim limfomom krupnih B-ćelija (DLBCL) pacijenata iz studija faze I, faze II i faze III koji su primali lek obinutuzumab sam ili u kombinaciji sa hemioterapijom.

### Resorpcija

Obinutuzumab se primenjuje intravenski i zbog toga ne postoje podaci o apsorpciji. Nisu vršena ispitivanja u kojima je lek primenjivan na drugi način. Populacioni farmakokinetički model je pokazao da nakon primene infuzije prvog dana 6. ciklusa pacijentima obolelim od hronične limfocitne leukemije, procenjena medijana vrednosti  $C_{max}$  je bila 465,7 mikrograma/mL, a  $PIK(\tau)$  vrednosti 8961 mikrograma•d/mL, a kod pacijenata obolelih od indolentnog ne-*Hodgkin*-ovog limfoma, procenjena medijana vrednosti  $C_{max}$  je bila 539,3 mikrograma/mL, a  $PIK(\tau)$  vrednosti 10956 mikrograma•d/mL.

### Distribucija

Posle intravenske primene, volumen distribucije centralnog odeljka (2,98 L kod pacijenata obolelih od hronične limfocitne leukemije i 2,97 L kod pacijenata obolelih od indolentnog ne-*Hodgkin*-ovog limfoma) je približno jednak zapremini seruma, što ukazuje da je raspodela u velikoj meri ograničena na plazmu i intersticijalnu tečnost.

### Biotransformacija

Metabolizam obinutuzumaba nije direktno ispitivan. Antitela se uglavnom uklanjaju putem katabolizma.

### Eliminacija

Klirens obinutuzumaba je približno iznosio 0,11 L/dan kod pacijenata obolelih od HLL i 0,08 L/dan kod pacijenata obolelih od iNHL, sa medijanom poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ ) od 26,4 dana kod pacijenata obolelih od HLL i 36,8 dana kod pacijenata obolelih od iNHL. Eliminacija obinutuzumaba podrazumeva dva paralelna puta koji opisuju klirens, linearni put izlučivanja i nelinearni put izlučivanja koji se menja kao funkcija vremena. Tokom inicijalne terapije dominantan je nelinearni klirens koji se menja sa vremenom i stoga on predstavlja glavni put klirensa. Kako napreduje lečenje, značaj ovog puta se umanjuje i preovlađuje linearni put izlučivanja. To ukazuje na ciljano raspoređivanje leka (CRL), gde je početni veliki broj CD20

ćelija prouzrokovao brzo uklanjanje obinutuzumaba iz cirkulacije. Međutim, kada je većina ćelija CD20 vezana za obinutuzumab, uticaj CRL na FK je sveden na minimum.

#### Odnos između farmakokinetike i farmakodinamike

Populaciona farmakokinetička analiza je pokazala da je pol kovarijabla čime se objašnjavaju neke varijabilnosti između pacijenata. Naime, kod muškaraca je 22% veći klirens u stanju ravnoteže ( $CL_{SS}$ ) i 19% veći volumen distribucije ( $V_d$ ). Međutim, rezultati populacione analize pokazuju da razlike u izloženosti nisu značajne (sa procenjenom medijanom vrednosti  $PIK$  i  $C_{max}$  kod pacijenata obolelih od HLL 11282 mikrograma•d/mL i 578,9 mikrograma/mL kod žena i 8451 mikrograma•d/mL i 432,5 mikrograma/mL kod muškaraca u 6. ciklusu i medijanom vrednosti  $PIK$  i  $C_{max}$  kod pacijenata obolelih od iNHL 13172 mikrograma•d/mL i 635,7 mikrograma/mL kod žena i 9769 mikrograma•d/mL i 481,3 mikrograma/mL kod muškaraca), što ukazuje da nema potrebe da se doze prilagode na osnovu pola.

#### Stariji pacijenti

Populaciona farmakokinetička analiza je pokazala da starost ne utiče na farmakokinetiku obinutuzumaba. Nije primećena značajna razlika u farmakokinetici obinutuzumaba među pacijentima < 65 godina ( $n = 375$ ), pacijentima starosti između 65 i 75 godina ( $n = 265$ ) i pacijentima > 75 godina ( $n = 171$ ).

#### Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedene farmakokinetičke studije sa obinutuzumabom kod pedijatrijskih pacijenata.

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Populaciona farmakokinetička analiza obinutuzumaba je pokazala da klirens kreatinina ne utiče na farmakokinetiku obinutuzumaba. Farmakokinetika obinutuzumaba kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega ( $CrCl$  50-89 mL/min,  $n=464$ ) ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega ( $CrCl$  30 do 49 mL/min,  $n=106$ ) je bila slična onoj kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ( $CrCl$   $\geq 90$  mL/min,  $n=383$ ). Farmakokinetički podaci kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $CrCl$  15-29 mL/min) su ograničeni ( $n = 8$ ), stoga se ne mogu dati nikakve preporuke u vezi sa doziranjem.

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nijedna zvanična farmakokinetička studija nije bila sprovedena kod pacijenata sa oštećenjem jetre.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Nisu sprovedena ispitivanja kojima bi se utvrdio karcinogeni potencijal obinutuzumaba.

Nikakva specifična ispitivanja nisu sprovedena na životinjama da bi se procenio efekat obinutuzumaba na plodnost. U studijama toksičnosti ponovljenih doza sa makaki majmunima, obinutuzumab nije imao nikakve štetne efekte na muške i ženske reproduktivne organe.

Studija toksičnosti prenatalnog i postnatalnog razvoja (ePPND) kod skotnih ženki makaki majmuna je pokazala da nema dokaza o teratogenim efektima. Međutim, intravenska primena obinutuzumaba jednom nedeljno u dozama od 25 mg/kg i 50 mg/kg (2-5 puta na osnovu  $C_{max}$  i  $PIK$ ), od 20 dana nakon začeća do porođaja je dovelo do potpune deplecije B-ćelija kod mladunaca majmuna. Na osnovu izloženosti mladunaca 28. dana po rođenju, može se zaključiti da obinutuzumab može da prođe kroz placentalnu barijeru. Koncentracije u serumu odojčadi 28. dana po rođenju su bile u opsegu koncentracija u serumu majke, dok su koncentracije u mleku istog dana bile veoma niske (manje od 0,5% od odgovarajućih koncentracija u serumu majke) ukazujući da se izlaganje odojčadi obinutuzumabu verovatno odigralo u materici. Broj B-ćelija se vratio na normalu i imunološka funkcija je obnovljena u roku od 6 meseci po rođenju.

U studiji sa makaki majmunima u trajanju od 26 nedelja, zabeležene su reakcije preosetljivosti koje se pripisuju prepoznavanju stranog humanizovanog antitela kod makaki majmuna (0,7- 6 puta veća klinička izloženost na osnovu  $C_{max}$  i  $PIK$  u ravnotežnom stanju posle nedeljne primene leka u dozama od 5,25 mg/kg i 50 mg/kg). Nalazi obuhvataju akutne anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije i povećanu učestalost sistemske inflamacije i infiltrate koji ukazuju na postojanje hipersenzitivne reakcije posredovane imuno kompleksima, kao što je artritis/periartritis, glomerulonefritis i upala seroza/adventicija. Ove reakcije su dovele do

neplaniranog isključenja 6/36 životinja koje su tokom faze doziranja i oporavka primale obinutuzumab; ove promene su bile delimično reverzibilne. Nije uočena renalna toksičnost koja bi bila posledica primene obinutuzumaba kod ljudi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

L-histidin  
L-histidin hidrohlorid monohidrat;  
Trehaloza dihidrat;  
Poloksamer 188;  
Voda za injekcije.

### 6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih navedenih u odeljku 6.6.

### 6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica  
3 godine.

#### Nakon razblaživanja

Nakon razblaživanja, pokazana je fizička i hemijska stabilnost u rastvoru za injekciju 9 mg/mL (0.9%) natrijum-hlorida pri koncentracijama od 0,4 mg/mL do 20 mg/mL u toku 24 časa na temperaturi od 2°C do 8°C i nakon toga još 48 časova (uključujući vreme infuzije) na temperaturi  $\leq 30^{\circ}\text{C}$ .

Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi rastvor upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre i tokom primene su odgovornost korisnika. Pripremljeni lek ne bi trebalo čuvati duže od 24 časa na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ukoliko je razblaživanje obavljeno pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C – 8°C).  
Ne zamrzavati.  
Držati bočicu u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: 40 mL koncentrata se nalazi u staklenoj bočici od 50 mL (providno staklo tipa I) koja je zatvorena butil gumenim čepom.  
Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

### 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

#### Uputstvo za razblaživanje

Zdravstveni radnik mora da pripremi lek GAZYVA koristeći aseptičnu tehniku. Nemojte mućkati bočicu.

*Ciklusi 2-6 za HLL i svi ciklusi za FL*

Izvući 40 mL koncentrata iz bočice i razblažiti u kesama za infuziju napravljenim od polivinilhlorida (PVC) ili poliolefina koje ne sadrže PVC, u kojima se nalazi rastvor za injekcije 9 mg/mL (0,9%) natrijum-hlorida.

#### *Samo za HLL – Ciklus 1*

Da bi se omogućilo razlikovanje dve infuzione kese za početnu dozu od 1000 mg, preporuka je da se iskoriste kese različitih veličina kako bi se doza od 100 mg namenjena za primenu 1. dana 1. ciklusa mogla razlikovati od doze od 900 mg namenjene za primenu 1.dana 1. ciklusa (nastavak) ili 2.dana 1. ciklusa. Za pripremu 2 kese za infuziju, izvući 40 mL koncentrata iz bočice i razblažiti 4 mL u 100-mililitarskoj kesi za infuziju od polivinilhlorida (PVC) ili poliolefina koja ne sadrži PVC, a preostalih 36 mL razblažiti u 250-mililitarskoj kesi za infuziju od polivinilhlorida ili poliolefina koja ne sadrži PVC, u kojima se nalazi rastvor za injekciju 9 mg/mL (0,9%) natrijum-hlorida. Jasno obeležiti svaku kesu za infuziju. Uslove čuvanja kesa za infuziju videti u odeljku 6.3

<b>Doza leka GAZYVA za primenu</b>	<b>Potrebna količina koncentrata leka GAZYVA</b>	<b>Veličina kese za infuziju od PVC-a ili poliolefina koja ne sadrži PVC</b>
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1000 mg	40 mL	250 mL

Ne smete koristiti druge rastvarače kao što je rastvor glukoze (5%) (videti odeljak 6.2).

Lagano okrenuti kesu za infuziju da se rastvor izmeša kako ne bi došlo do prekomernog stvaranja pene. Razblaženi rastvor ne treba mučkati niti zamrzavati.

Lekove za parenteralnu primenu bi trebalo vizuelno pregledati pre primene, kako bi se otklonila mogućnost postojanja čestica ili promene boje.

Nisu primećene nikakve inkompatibilnosti između leka GAZYVA u koncentracijama od 0,4 mg/mL do 20,0 mg/mL posle razblaživanja rastvorom za injekciju 9 mg/mL (0,9%) natrijum-hlorida i:

- kesa za infuziju od PVC-a, polietilena (PE), polipropilena ili poliolefina
- setova za infuziju od PVC-a, poliuretana (PUR) ili polietilena (PE)
- dodatnih *in-line* filtera kod kojih je površina koja dolazi u dodir sa lekom napravljena od polietarsulfona (PES), trostranih ventila za infuziju od polikarbonata (PC) i katetera od polietaruretana (PEU).

#### Odlaganje

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ROCHE D.O.O. BEOGRAD,  
Milutina Milankovića 11a  
Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-03408-19-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 11.02.2015.

Datum posljednje obnove dozvole: 13.08.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2020. godine.