

ГАЗИВА®

обинутузумаб



ГАЗИВА® — моноклональное антитело, показавшее более высокую эффективность в сравнении с препаратом Мабтера® в терапии первой линии хронического лимфолейкоза¹⁻³

- Препарат **ГАЗИВА®** в комбинации с хлорамбуцилом показал высокую эффективность в первой линии терапии ХЛЛ у пациентов с сопутствующей патологией (медиана выживаемости без прогрессирования составила 29,2 месяца vs 15,4 месяца в группе Мабтера® + хлорамбуцил)¹
- **ГАЗИВА®** — первое гликоинжиниринговое анти-CD20 моноклональное антитело II типа, для которого характерна более выраженная антитело-зависимая клеточная цитотоксичность в сравнении с препаратом Мабтера®^{2,3,4}
- Препарат **ГАЗИВА®** имеет изученный профиль безопасности, что позволяет применять его даже у пациентов с ХЛЛ и сопутствующей патологией^{2,3}



Газива®

Действующее вещество: обинутузумаб. **Лекарственная форма:** Концентрат для раствора для инфузий. 1 флакон содержит 1000 мг обинутузумаба, что соответствует концентрации перед разведением 25 мг/мл. **Механизм действия:** Обинутузумаб — это гуманизированное моноклональное анти-CD20 антитело II типа подкласса IgG1, полученное с помощью гликоинжиниринга. Оно специфически атакует внеклеточную петлю трансмембранного антигена CD20 на поверхности незлокачественных и злокачественных пре-B и зрелых В-лимфоцитов, но не на поверхности гематopoэтических стволовых клеток, про-B-лимфоцитов, нормальных клеток плазмы или других нормальных тканей. Гликоинжиниринг Fc-участка обинутузумаба приводит к более высокой аффинности рецепторов FcγRIII иммунных эффекторных клеток, таких как природные клетки-киллеры (NK), макрофаги и моноциты, по сравнению с антителами, которые не подвергались гликоинжинирингу. Обинутузумаб как антитело, подвергнувшееся гликоинжинирингу, характеризуется повышенной антителозависимой клеточной цитотоксичностью (ADCC) по сравнению с антителами, не подвергнувшимися гликоинжинирингу, в эквивалентных дозах. **Показания:** Препарат Газива® в сочетании с хлорамбуцилом показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), ранее не получавшими лечение, и с сопутствующими заболеваниями, что не позволяет проведение терапии на основе флу达拉бина в полных дозах. **Противопоказания:** Реакции повышенной чувствительности к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.** Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились. **Фармакокинетические взаимодействия.** Обинутузумаб не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментов цитохрома P450 (CYP450), уридин-дифосфат-глюкозилтрансферазы (УГТ) и переносчиков, таких как Р-гликопротеин. Учитывая это, фармакокинетическое взаимодействие с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием этих ферментных систем, не ожидается. **Фармакодинамические взаимодействия.** Проводить вакцинацию живыми противовирусными вакцинами во время лечения и до восстановления уровня В-лимфоцитов не рекомендуется из-за иммуносупрессивного эффекта обинутузумаба. Комбинация обинутузумаба с хлорамбуцилом может усиливать нейтропению. **Способ применения и дозы:** **Профилактика синдрома лизиса опухоли (СЛПО):** С целью снижения риска развития синдрома лизиса опухоли у пациентов с высоким уровнем лимфоцитов в периферической крови ($>25 \times 10^9/\text{л}$) рекомендуется провести профилактику с адекватной гидратацией и применением урикостатики (например, аллопуринола) за 12-24 часа до начала терапии. **Профилактика и премедикация для предупреждения инфузионных реакций (ИР):** Во время инфузии препарата Газива® может развиваться гипотензия как симптом инфузионной реакции. Поэтому может быть целесообразным воздержание от применения антигипертензивных препаратов в течение 12 часов до начала лечения, в течение всего времени проведения инфузии препарата Газива®, а также в течение первого часа после введения препарата. **Премедикация, которую необходимо проводить перед инфузией препаратом Газива® с целью снижения риска развития инфузионных реакций.** Цикл 1 (день 1, 2): ГКС (завершить не менее, чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива®); пероральный анальгетик / антипиретик (минимум за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®). Пациенты с ИР (1-й степени или тяжелее) после предыдущей инфузии. Антигистаминный препарат (не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®). Цикл 1 (день 8, 15), циклы 2-6 (день 1): пациенты с ИР 3-й степени тяжести после предыдущей инфузии; пациенты с уровнем лимфоцитов крови $>25 \times 10^9/\text{л}$ перед началом следующего этапа лечения. Внутривенный кортикостероид (завершить не менее, чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива®). Все пациенты. Пероральный анальгетик / антипиретик (минимум за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®). Пациенты с ИР (1-й степени или тяжелее) после предыдущей инфузии. Антигистаминный препарат (не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®). **Доза.** Цикл 1: Рекомендуемая доза Газива® составляет 1000 мг, которую вводят в течение 1-го дня, 2-го дня, 8-го дня и 15-го дня первого 28-дневного цикла лечения. Необходимо подготовить 2 инфузионных пакета для проведения инфузий в 1-й и 2-й дни (100 мг для 1-го дня и 900 мг для 2-го дня). Если при вводе первого пакета не возникало необходимости изменять скорость или прерывать инфузию, второй пакет можно ввести в тот же день (перерыв во введении дозы не требуется, повторная премедикация не требуется), при условии обеспечения достаточного времени, надлежащих условий и медицинского наблюдения в течение всей инфузии. Если при введении

первых 100 мг возникла необходимость изменения скорости или прерывания инфузии, второй пакет раствора следует вводить на следующий день. Циклы со 2-го по 6-й: Рекомендуемая доза Газива® составляет 1000 мг, которую вводят в 1-й день. **Продолжительность лечения.** Шесть лечебных циклов продолжительностью 28 дней каждый. **Отложенные или пропущенные дозы.** Если запланированная доза препарата Газива® не была введена, ее необходимо ввести как можно быстрее и не ждать следующей запланированной дозы. Планируемый лечебный интервал между дозами препарата Газива® необходимо выдерживать. **Модификация дозы во время лечения.** Уменьшать дозы препарата Газива® не рекомендуется. **Способ введения.** Препарат Газива® предназначен для внутривенного введения. После разведения препарат вводят в виде внутривенной инфузии через инфузионную систему. Препарат Газива® нельзя вводить как быструю инъекцию или болюсно. **Инструкции по разведению.** Раствор препарата Газива® должен готовить медицинский работник, соблюдая правила асептики. Не встряхивать флакон. Набирают 40 мл концентрата из флакона и разводят в инфузионном пакете из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не-ПВХ), в котором содержится раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%). Для дифференциации двух инфузионных пакетов для начальной дозы 1000 мг рекомендуется применять мешки различного размера, чтобы отличить дозу 100 мг для 1-го дня цикла 1 и дозу 900 мг для 1-го дня (продолжения) или 2-го дня цикла 1. Чтобы приготовить 2 инфузионных пакета, набирают 40 мл концентрата из флакона и разводят 4 мл в 100 мл из инфузионного пакета из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не-ПВХ), а остальные 36 мл — в 250 мл из инфузионного пакета из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не-ПВХ) (в обоих пакетах содержится раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%). Четко подписывают каждый инфузионный пакет. Не следует использовать другие растворители, такие как раствор глюкозы (5%). Пакет необходимо осторожно перевернуть несколько раз, чтобы перемешать раствор, но следует избегать чрезмерного пенообразования. Разведенный раствор нельзя встряхивать или замораживать. **Передозировка.** Опыт наблюдений за передозировкой препарата у людей отсутствует. В клинических исследованиях препарата Газива® пациентам вводили дозы в диапазоне от 50 мг до 2000 мг/инфузию включительно. Частота и интенсивность побочных реакций, о которых сообщалось в этих исследованиях, очевидно, не зависели от дозы. Если у пациента возникает передозировка, необходимо немедленно прервать или сократить инфузию и внимательно наблюдать за пациентом. **Побочные реакции:** инфузионные реакции, нейтропения, тромбоцитопения, инфекции 3 - 5-й степени тяжести, синдром лизиса опухоли, кардиологические заболевания, лейкопения, артралгия, боль в спине, костно-мышечная боль в груди, гиперурикемия, диарея. **Срок годности:** 3 года. **Условия хранения:** Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре от 2 до 8 °C в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживать. **Категория отпуска:** По рецепту.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Газива® приведена в инструкции для медицинского применения лекарственного препарата (приказ МЗ Украины №123 от 06.03.2015). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного препарата. РС МЗ Украины № UA/14232/01/01 от 06.03.2015.

1. Goede et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study / Leukemia 2015; 1-3.
2. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions / N Engl J Med 2014; 370(12):1101-1110.
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Газива® (наказ МОЗ України №123 від 06.03.2015).
4. Mössner E., et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. Blood. 2010 115(22):4393-402.

ООО «Рош Украина», г. Киев, ул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 44 354 30 40, факс: +380 44 354 30 41. www.roche.ua

ПРЕС-РЕЛІЗ

Обинутузумаб в сочетании с бендамустином одобрен в Европейском Союзе для пациентов с фолликулярной лимфомой, получавших лечение ранее

На основании результатов исследования III фазы Европейская комиссия утвердила таргетный препарат обинутузумаб (Газива®) в сочетании с химиотерапией бендамустином и последующей поддерживающей терапией обинутузумабом для лечения пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ). Этот режим одобрен для больных, которые не ответили на терапию ритуксимабом (Мабтера®) либо другими ритуксимаб-содержащими препаратами, или у которых заболевание прогрессировало в период до 6 мес после завершения терапии ритуксимабом.

Утверждение обинутузумаба Европейской комиссией базируется на результатах основного исследования III фазы GADOLIN, которое показало, что применение обинутузумаба в сочетании с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией обинутузумабом привело к сокращению риска прогрессирования заболевания или смерти (выживаемость без прогрессирования – ВБП) на 52% (относительный риск – ОР = 0,48; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,34-0,68; $p < 0,0001$) по сравнению с монотерапией бендамустином по оценке независимого наблюдательного комитета. По оценке исследователей, медиана ВБП на фоне режима с включением обинутузумаба более чем вдвое превысила таковую по сравнению с монотерапией бендамустином (29,2 мес против 13,7 мес; ОР=0,48; 95% ДИ 0,35-0,67; $p < 0,0001$). Кроме того, у пациентов, получавших режим с включением обинутузумаба, также наблюдалось снижение риска смерти на 38% (ОР=0,62; 95% ДИ 0,39-0,98) по сравнению с теми, кто получал монотерапию бендамустином.

Как заявила доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош» Сандра Хорнинг, утверждение обинутузумаба является важной вехой в лечении людей с фолликулярной лимфомой в Европе. Для тех больных, у которых не наблюдается прочного терапевтического эффекта на фоне применения ритуксимаб-содержащих режимов, обинутузумаб в сочетании с бендамустином является важным новым вариантом лечения, снижающим риск прогрессирования заболевания или смерти более чем в 2 раза.

Фолликулярная лимфома – самая распространенная индолентная форма неходжкинских лимфом (НХЛ), составляющая около 1/5 всех случаев НХЛ [1]. Данное заболевание считается неизлечимым и имеет рецидивирующий характер. Ежедневно в странах Европы этот тип НХЛ диагностируется более чем у 50 человек. По приблизительным оценкам, ежегодно во всем мире впервые диагностируется свыше 75 000 случаев ФЛ [2]. Частота ответа на первоначальную ритуксимаб-содержащую терапию ФЛ, которая в настоящее время является стандартом оказания медицинской помощи таким больным, превышает 90%. Однако поскольку заболевание остается некурабельным, со временем развиваются рецидивы [3, 4]. При каждом рецидиве заболевание все тяжелее поддается лечению, а если пациент не отвечает на 1-ю линию терапии либо рецидивы развиваются во время терапии ритуксимабом или в пределах 6 мес после ее завершения, ему необходимо альтернативное лечение. Такие пациенты часто имеют плохой прогноз, и доступные для них терапевтические опции ограничены [5].

После текущего утверждения обинутузумаб одобрен в Европе для лечения двух распространенных видов онкогематологических заболеваний. Как известно, обинутузумаб был утвержден в сочетании

с хлорамбуцилом для пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ), ранее не получавших лечение и имеющих сопутствующие заболевания, которые не позволяют им получать терапию на основе полной дозы флударабина. Это утверждение стало возможным благодаря основному исследованию CLL11, в ходе которого сочетание обинутузумаба с хлорамбуцилом показало более высокую эффективность по сравнению с ритуксимабом в сочетании с хлорамбуцилом или монотерапией хлорамбуцилом.

В феврале текущего года обинутузумаб (Газива®) в сочетании с последующей терапией бендамустином получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для пациентов с ФЛ, которые не реагируют на ритуксимаб-содержащий режим.

О клиническом исследовании GADOLIN

Открытое многоцентровое рандомизированное исследование III фазы GADOLIN посвящено изучению эффективности терапии обинутузумабом в сочетании с бендамустином и последующей поддерживающей терапией обинутузумабом до прогрессирования заболевания или на срок до 2 лет. Группа сравнения в этом исследовании получала монотерапию бендамустином. В исследование GADOLIN были включены 396 пациентов с индолентными НХЛ, в том числе 321 пациент с ФЛ, у которых заболевание прогрессировало на фоне терапии ритуксимабом или в течение 6 мес после нее.

Первичной конечной точкой исследования GADOLIN являлась ВБП по оценке независимого наблюдательного комитета, вторичными конечными точками стали ВБП по оценке исследователей, лучший общий ответ, полный ответ, частичный ответ, продолжительность ответа, общая выживаемость и профиль безопасности терапии.

Оценка результатов исследования в группе пациентов с ФЛ показала следующее.

- ▶ Режим с включением обинутузумаба улучшал ВБП по сравнению с монотерапией бендамустином по оценке независимого комитета. Медиана ВБП не была достигнута у тех пациентов, которые получают обинутузумаб, тогда как на фоне бендамустина этот показатель составил 13,8 мес.
- ▶ Показатель ВБП по оценке исследователей согласуется с таковым по оценке независимого комитета и более чем в 2 раза превышает таковой при монотерапии бендамустином (29,2 мес против 13,7 мес; ОР=0,48; 95% ДИ 0,35-0,67; $p < 0,0001$). Режим с включением обинутузумаба также уменьшил риск смерти (увеличил общую выживаемость) на 38% по сравнению с монотерапией бендамустином на основе анализа, проведенного спустя 8 мес после первичного анализа (ОР=0,62; 95% ДИ 0,39-0,98). Медиана общей выживаемости не была достигнута в обеих группах сравнения.
- ▶ Наиболее распространенными неблагоприятными событиями 3-4 степени, которые наблюдались по крайней мере у ≥2% пациентов в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения, были: снижение количества лейкоцитов (33 против 26%), реакции, связанные с инфузией (11 против 6%), и инфекции мочевых путей (3 против 0%).

Обинутузумаб в онкогематологии

Обинутузумаб представляет собой моноклональное гликоинжиниринговое антитело, взаимодействующее с рецептором CD20, который экспрессируется на некоторых В-лимфоцитах, но не на стволовых

клетках или клетках плазмы. Обинутузумаб обладает способностью уничтожать целевые В-лимфоциты как непосредственно, так и вместе с иммунной системой организма. В Европейском Союзе и Швейцарии препарат обинутузумаб присутствует под торговой маркой Газиваро (Gazyvaro®), в других странах, включая США, – как Газива (Gazyva®).

В настоящее время обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом утвержден более чем в 70 странах мира для применения при ХЛЛ. Утверждение было основано на исследовании CLL11, которое показало значительное улучшение ряда клинических исходов ХЛЛ, в том числе ВБП, частоты общего ответа, полного ответа и минимальной остаточной болезни на фоне обинутузумаб-содержащего режима по сравнению с ритуксимаб-содержащим режимом.

Кроме того, недавно было объявлено, что исследование III фазы GALLIUM, в которое вошли лица, ранее не получавшие лечения ФЛ, достигло своей первичной конечной точки. В исследовании GALLIUM лечение обинутузумабом в сочетании с режимом СНОР, CVP или бендамустином и последующей монотерапией обинутузумабом сравнивалось с комбинацией ритуксимаба и химиотерапией с последующим поддерживающим лечением ритуксимабом. Оценивалась эффективность и безопасность этих режимов. Промежуточный анализ результатов этого исследования показал, что лечение на основе обинутузумаба обеспечивает преимущество в отношении ВБП по сравнению с ритуксимаб-содержащим режимом. Профиль неблагоприятных событий, развивающихся на фоне лечения обинутузумабом или ритуксимабом, согласуется с таковым, наблюдавшимся в предыдущих клинических исследованиях, когда каждый из указанных таргетных препаратов применялся в комбинации с различными химиопрепаратами. Результаты исследования GALLIUM будут вскоре представлены широкой медицинской обществу, а также переданы на рассмотрение в регуляторные органы на предмет утверждения.

Сегодня обинутузумаб изучается в рамках большой клинической программы, к которой относится много исследований, в том числе клиническое исследование III фазы GOYA. В последнем сравнивается обинутузумаб или ритуксимаб в сочетании с режимом СНОР в 1-й линии терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Кроме того, в настоящее время планируются или проводятся многочисленные исследования эффективности применения обинутузумаба в сочетании с другими уже утвержденными или исследуемыми препаратами, в том числе с иммунотерапией и ингибиторами тирозинкиназ, при целом ряде онкологических заболеваний крови.

Литература

1. Shankland K.R., Armitage J.O., Hancock B.W.: Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 380 (9844): 848-57, 2012.
2. Ferlay J. et al. GLOBOCAN2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
3. Dotan E., Aggarwal M.D. et al. Impact of Rituximab (Rituxan) on the Treatment of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. Pharmacy & Therapeutics. 2010; 35(3): 148-157.
4. Salles G.A., Morschhauser F. et al. Obinutuzumab (GA101) in Patients With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Results From the Phase II GAUGUIN Study. Journal of Clinical Oncology. 2013. 31(23): 2920-2926.
5. Sehn L., Chua N.S. et al. GADOLIN: Primary results from a phase III study of obinutuzumab plus bendamustine compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. ASCO 2015 Chicago Abstract LBA8502.

Перевод с англ. и адаптация Катерины Котенко