

	Додаток 30 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу VI)
--	--

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	КАЛКВЕНС (міжнародна непатентована назва — акалабрутиніб)
2. Заявник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Sodertalje, Sweden)
3. Виробник	Виробництво, контроль якості, пакування, випуск серії АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) Гертуневеген, Содертал'є, 151 85, Швеція (Gartunavagen, Sodertalje, 151 85, Sweden)
4. Проведені дослідження:	так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Інший лікарський засіб Нова діюча речовина (ДР)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, багатоцентрове, відкрите дослідження фази 3 акалабрутинібу (АСР-196) у порівнянні з препаратом вибору дослідника іделалісіб плюс ритуксимаб або бендамустин плюс ритуксимаб у пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним хронічним лімфоцитарним лейкозом
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	з ___ 01 грудня 2016 р. _____ по лютий 2021 (заплановано) _____
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Бельгія, Болгарія, Канада, Хорватія, Чехія, Франція, Німеччина, Гонконг, Угорщина, Ізраїль, Італія, Нова Зеландія, Польща, Росія, Сингапур, Словаччина, Південна Корея, Іспанія, Швеція, Тайвань, Туреччина, Україна, Об'єднане Королівство Великої Британії та Північної Ірландії, США.
9. Кількість досліджуваних	запланована: приблизно 306 фактична: 310

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинна: Ефективність монотерапії акалабрутинібом (група А) у порівнянні з іделалісибом/ритуксимабом або бендамустином/ритуксимабом (група В) за оцінкою незалежної експертної комісії (НЕК) виживаності без прогресування (ВБП)</p> <p>Вторинна: Дослідник оцінював ВБП; Дослідник та НЕК оцінювали загальна частота відповіді (ЗЧВ); Загальна виживаність (ЗВ); Результати за повідомленням пацієнта (РПП); НЕК та Дослідник оцінювали тривалість відповіді (ТВ); Час до призначення наступного лікування (ЧПНЛ)</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Учасники, рандомізовані у співвідношенні 1:1 до групи А та групи В.</p> <p>Пацієнти були стратифіковані за статусом делеції хромосоми 17 р, функціональним статусом за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) (0 або 1 проти 2) та кількістю отриманих курсів терапії (1-3 проти ≥ 4)</p>
12. Основні критерії включення	<p>Задokumentований CD20 хронічний лімфоцитарний лейкоз; активне захворювання згідно з критеріями Міжнародного семінару з хронічного лімфоцитарного лейкозу (IWCLL); 1 або більше попередніх системних методів лікування ХЛЛ; печінкові трансамінази АСТ/АЛТ $\leq 2,0$ x верхня межа норми (ВМН), загальний білірубін $\leq 1,5$ x ВМН, кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв, розрахований за формулою Кокрофта-Голта.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Монотерапія акалабрутинібом (група А) по 100 мг двічі на добу (2 р/д) перорально (п/о).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Група В: Іделалісиб по 150 мг 2 р/д п/о + ≤ 8 доз ритуксимабу внутрішньовенно (в/в), де перша доза становить 375 мг/м², а наступні дози по 500 мг/м², що вводяться кожні 2 тижні по 4 інфузії, потім кожні 4 тижні по 3 інфузії</p> <p><i>АБО:</i></p> <p>Бендамустин, 70 мг/м² в/в у дні 1 та 2 + ритуксимаб в/в у день 1 (375/500 мг/м²) у день 1 протягом 6 циклів</p> <p>Цикли в сумі становлять 28 днів. Модифікація дози дозволена для акалабрутинібу, іделалісибу та бендамустину, але не для ритуксимабу.</p>
15. Супутня терапія	<p>Допускаються протиблювотні засоби, препарати стандартної підтримувальної терапії, гемопоетичні фактори росту, профілактичні антибіотики та лікування синдрому лізису пухлини.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна: ВБП за оцінкою НЕК</p> <p>Вторинна: ВБП за оцінкою дослідника; ЗЧВ за оцінкою дослідника, ЗЧВ за оцінкою НЕК; ЗВ; РПП; ТВ за оцінкою дослідника та НЕК; ЧПНЛ</p>

17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції (ПР), ПР, що виникли після початку лікування (ПРПЛ), клінічні лабораторні показники (включно з лімфоцитозом, сироватковими імуноглобулінами), статус за шкалою ECOG та основні фізіологічні показники.
18. Статистичні методи	Стратифікований лог-ранговий критерій, що використовується для порівняння ВБП. Стратифікована регресійна модель Кокса для розрахункового співвідношення ризиків та двосторонніх довірчих інтервалів для групи А та групи В. Криві Каплана-Мейєра для кожної групи.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Загальна популяція дослідження</p> <p>Стать: Ч — 67,1%; Ж — 32,9%</p> <p>Середній вік: 67 років (діапазон 32–90 років)</p> <p>Раса: Монголоїдна — 4,5%; мешканці тихоокеанських островів — 0,3%; європеїдна — 92,3%; не повідомили — 2,9%</p> <p>Етнічна приналежність: нелатиноамериканського походження — 89%; латиноамериканського походження — 2,6%; не повідомили — 8,4%</p>
20. Результати ефективності	<p>Первинна:</p> <p>ВБП за оцінкою НЕК: Група А, не піддається оцінюванню (НО) (95% ДІ: НО–НО). Мін., макс. 0,0, 22,4 місяці;</p> <p>Група В, 16,5 місяців (95% ДІ: 14,0–17,1). Мін., макс. 0,0, 20,0 місяців</p> <p>Вторинна:</p> <p>ВБП за оцінкою дослідника: Узгоджена з первинним аналізом</p> <p>ЗЧВ за оцінкою НЕК: Група А, 81,3% (ДІ: 74,4–86,6);</p> <p>Група В, 75,5% (ДІ: 68,1–81,6)</p> <p>ЗЧВ за оцінкою дослідника: Група А 79,4% (ДІ: 72,3–85,0)</p> <p>Група В 83,2% (ДІ: 76,6–88,3)</p> <p>ЗВ: Група А, НО (діапазон 0,5–22,4 місяці)</p> <p>Група В, НО (діапазон 0,0–22,0 місяці)</p> <p>ТВ за оцінкою НЕК: Група А, НО (ДІ: НО–НО) місяців. Мін., макс. 0,5, 22,4 місяці</p> <p>Група В, 13,6 (ДІ: 11,9–НО) місяців. Мін., макс. 2,1, 16,8 місяців</p> <p>ТВ за оцінкою дослідника: Група А, НО (ДІ: НО–НО) місяців. Мін., макс. 0,0, 19,6 місяців</p> <p>Група В, 13,9 (ДІ: 11,3–НО) місяців. Мін., макс. 0,0, 16,8 місяців</p>

		<p>ЧПНЛ: Група А, НО (ДІ: НО–НО). Мін./макс. 0,5, 22,4 місяці</p> <p>Група В, НО (ДІ: 18,4 місяців–НО). Мін./макс. 0,0, 22,0 місяці</p>
21. Результати безпеки		<p>У порівнянні з іделалісібом/ритуксимабом (група В), ступінь ПРПЛ ≥ 3 був нижчим у групі монотерапії акалабрутинібом (група А) (49,4% у групі А у порівнянні з 89,8% у групі В) та СПР також були нижчими (28,6% у групі А у порівнянні з 55,9% у групі В). Побічні реакції, що виникли після початку лікування та призвели до його припинення, становили 10,4% у групі А та 52,5% у групі В.</p>
22. Висновок (заключення)		<p>Монотерапія акалабрутинібом продемонструвала клінічно значуще та статистично значуще покращення ВБП порівняно з ІР/БР. Акалабрутиніб продемонстрував прийнятний профіль безпеки та переносимості у цьому дослідженні, до якого було зараховано учасників із рецидивуючим або рефрактерним ХЛЛ.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	/підпис/	
	(підпис)	РУТ ПЕНН, лікар (RUTH PENN, M.D.)
	(ПІБ)	

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



	Annex 30 to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Documents during the Validity Period of Registration Certificate (paragraph 4, Section IV)
--	---

Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	CALQUENCE® (international non-proprietary name acalabrutinib)
2. Applicant	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje, Sweden
3. Manufacturer	Manufacture, QC release testing, Packing, Batch release AstraZeneca AB Gartunavagen, Sodertalje, 15185, Sweden
4. Conducted studies:	yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) Other medicinal product New active substance (AS)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia
6. Clinical trial phase	Phase 3
7. Clinical trial time frame	from __01 Dec 2016__ through __Feb 2021 (projected)__
8. Countries where the clinical trial was conducted	Australia, Belgium, Bulgaria, Canada, Croatia, Czechia, France, German, Hong Kong, Hungary, Israel, Italy, New Zealand, Poland, Russia, Singapore, Slovakia, South Korea, Spain, Sweden, Taiwan, Turkey, Ukraine, United Kingdom and Northern Ireland, United States.
9. Number of subjects	planned: approx. 306 actual: 310
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	Primary: Efficacy of acalabrutinib monotherapy (Arm A) compared with idelalisib/rituximab or bendamustine/rituximab (Arm B) based on independent review committee (IRC) assessment of progression free



	<p>survival (PFS)</p> <p>Secondary: Investigator (INV) assessed PFS; INV and IRC assessed overall response rate (ORR); Overall survival (OS); Patient reported outcomes (PROs); IRC and INV assessed duration of response (DOR); Time to next treatment (TTNT)</p>
11. Clinical trial design	<p>Subjects randomized 1:1 to Arm A or Arm B. Randomization stratified by chromosome 17 p deletion status, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status (0 or 1 versus 2) and number of prior therapies (1-3 versus ≥ 4)</p>
12. Key inclusion criteria	<p>Documented CD20 chronic lymphocytic leukemia; active disease as per the International Workshop on CLL (IWCLL); 1 or more prior systemic therapies for CLL; hepatic transaminases AST/ALT ≤ 2.0 x upper limit of normal (ULN), total bilirubin ≤ 1.5 x ULN and creatinine clearance ≥ 30 mL/min as calculated by the Cockcroft-Gault formula.</p>
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Acalabrutinib monotherapy (Arm A) 100 mg twice daily (BID) orally (PO).</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Arm B: Idelalisib 150 mg BID PO + ≤ 8 doses of rituximab intravenously (IV) with first dose at 375 mg/m² and subsequent doses at 500 mg/m² administered every 2 weeks for 4 infusions then every 4 weeks for 3 infusions</p> <p>OR:</p> <p>Bendamustine, 70 mg/m² IV on Days 1 and 2 + rituximab IV on Day 1 (375/500 mg/m²) on Day 1 up to 6 cycles</p> <p>Cycles are 28 days. Dose modifications allowed for acalabrutinib, idelalisib and bendamustine, but not for rituximab.</p>
15. Concomitant therapy	<p>Antiemetics, standard supportive care medications, hematopoietic growth factors, prophylactic antibiotics and treatment for tumor lysis syndrome allowed.</p>
16. Efficacy endpoints	<p>Primary: PFS as assessed by IRC</p> <p>Secondary: INV assessed PFS; INV assessed ORR, IRC-ORR; OS; PRO; INV and IRC DOR; TTNT</p>
17. Safety endpoints	<p>Adverse events (AEs), treatment-emergent AEs (TEAEs), clinical laboratory (including lymphocytosis, serum immunoglobulins), ECOG and vital signs.</p>
18. Statistical methods	<p>A stratified log-rank test used for comparison of PFS. A stratified Cox regression model for estimated hazard ratio and 2-sided confidence intervals for Arm A and Arm B. Kaplan Meier curves presented for each arm.</p>
19. Demographic data of the study population	<p>Overall Study Population</p>

(sex, age, race, etc.)	<p>Sex: Male 67.1% ; Female 32.9%</p> <p>Median age: 67 years (range 32, 90 years)</p> <p>Race: Asian 4.5%; Pacific Islander 0.3%; White 92.3%; Not reported 2.9%</p> <p>Ethnicity: Non-Hispanic 89%; Hispanic 2.6%; Not reported 8.4%</p>
20. Efficacy outcomes	<p>Primary:</p> <p>PFS by IRC: Arm A, not estimable (NE) (95% CI NE, NE). Min, max 0.0, 22.4 months;</p> <p>Arm B, 16.5 months (95% CI 14.0,17.1). Min, max 0.0, 20.0 months</p> <p>Secondary:</p> <p>PFS by INV: Consistent with primary analysis</p> <p>ORR by IRC: Arm A, 81.3% (CI 74.4, 86.6); Arm B, 75.5% (CI 68.1, 81.6)</p> <p>ORR by INV: Arm A 79.4% (CI 72.3,85.0) Arm B 83.2% (CI 76.6, 88.3)</p> <p>OS: Arm A, NE (range 0.5, 22.4 months) Arm B, NE (range 0.0, 22.0 months)</p> <p>DOR IRC: Arm A, NE (CI NE, NE) months. Min, max 0.5, 22.4 months Arm B, 13.6 (CI 11.9, NE) months. Min, max 2.1, 16.8 months</p> <p>DOR INV: Arm A, NE (CI NE,NE) months. Min, max 0.0, 19.6 months Arm B, 13.9 (CI 11.3, NE) months. Min, max 0.0, 16.8 months</p> <p>TTNT: Arm A, NE (CI NE,NE). Min/max 0.5, 22.4 months Arm B, NE (CI 18.4 months, NE). Min/max 0.0, 22.0 months</p>
21. Safety outcomes	<p>When compared with idelalisib/rituximab (Arm B), Grade\geq3 TEAEs were lower in the acalabrutinib monotherapy arm (Arm A) (49.4% Arm A versus 89.8% Arm B) and SAEs were also lower (28.6% Arm A versus 55.9% Arm B). Treatment-emergent AEs leading to discontinuation were 10.4% in Arm A and 52.5 % in Arm B.</p>

22. Conclusion (findings)	Acalabrutinib monotherapy demonstrated a clinically meaningful and statistically significant improvement in PFS compared with IR/BR. Acalabrutinib showed an acceptable safety and tolerability profile in this study which enrolled subjects with relapsed or refractory CLL.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	<p><i>Ruth Penn, MD</i></p> <hr/> <p>(signature)</p> <p><i>RUTH PENN, M.D.</i></p> <hr/> <p>(full name)</p>

{Procedure is supplemented with a new Annex 30 in accordance with Order of the Ministry of Health No. 1528 as of June 27, 2019}



Томаско І. Г. О.
Г. О.

	Додаток 30 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)
--	---

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	КАЛКВЕНС (МНН: акалабрутиніб)
2. Заявник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) SE-151 85 Содертал'є, Швеція (SE-151 85 Sodertalje, Sweden)
3. Виробник	АстраЗенека АБ (AstraZeneca AB) Гертуневеген, Содертал'є, 151 85, Швеція (Gartunavagen, Sodertalje, 151 85, Sweden) (Виробництво, контроль якості, первинне та вторинне пакування, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	так
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація:	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Інший лікарський засіб Нова діюча речовина (ДР) (Селективний інгібітор тирозинкінази Брутона (ТКБ), акалабрутиніб (АСР-196))
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, багатоцентрове, відкрите дослідження фази 3, що проводилося в 3 групах із застосуванням обінутузумабу в комбінації з хлорамбуцилом, АСР-196 у комбінації з обінутузумабом та монотерапії АСР-196 в пацієнтів із раніше нелікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 14 вересня 2015 р. по липень 2021 р. (заплановано)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Бельгія, Бразилія, Канада, Чилі, Колумбія, Франція, Німеччина, Угорщина, Ізраїль, Італія, Литва, Нова Зеландія, Польща, Іспанія, Швеція, Великобританія, США
9. Кількість учасників дослідження	запланована: приблизно 510 фактична: 535
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: Оцінити ефективність застосування обінутузумабу в комбінації з хлорамбуцилом (група А) у порівнянні з акалабрутинібом у комбінації з обінутузумабом (група В) за оцінкою незалежної експертної комісії (НЕК) виживаності без прогресування (ВБП) відповідно до критеріїв

	<p>Міжнародного семінару з хронічного лімфоцитарного лейкозу (IWCLL), проведеного у 2008 році, у пацієнтів із раніше нелікованим ХЛЛ.</p>
	<p>Вторинна:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити ефективність застосування обінутузумабу в комбінації з хлорамбуцилом (група А) у порівнянні з монотерапією акалбрутинібом (група С) за оцінкою НЕК виживаності без прогресування (ВБП) відповідно до критеріїв IWCLL, проведеного у 2008 році. • Порівняти застосування обінутузумабу плюс хлорамбуцилу (група А) у порівнянні з акалбрутинібом плюс обінутузумабом (група В), а також обінутузумабу плюс хлорамбуцилу (група А) у порівнянні з монотерапією акалбрутинібом (група С) з огляду на: <ul style="list-style-type: none"> ○ оцінку НЕК частоти об'єктивної відповіді (ЧОВ) відповідно до критеріїв IWCLL, проведеного у 2008 році. ○ Час до призначення наступного лікування (ЧПНЛ) (визначений як час від рандомізації до початку лікування ХЛЛ, не визначеного протоколом). ○ Загальну виживаність (ЗВ).
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Пацієнти були рандомізовані в співвідношенні 1:1:1 на 3 групи й отримували:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Група А: обінутузумаб плюс хлорамбуцил (відповідно до інструкції для медичного застосування) • Група В: акалбрутиніб (100 мг 2 р/д) плюс обінутузумаб (відповідно до інструкції для медичного застосування) • Група С: монотерапію акалбрутинібом (100 мг 2 р/д) <p>Рандомізацію стратифікували за статусом делеції хромосоми 17 р, функціональним статусом за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) (0 або 1 у порівнянні з 2) та географічним регіоном (Північна Америка та Західна Європа в порівнянні з іншими регіонами).</p> <p>Учасники, рандомізовані до групи А з прогресуванням захворювання (ПЗ), підтвердженим НЕК (згідно з поправкою 5.0) або ПЗ за оцінкою дослідника (поправка 6.0) будуть відповідати критеріям отримання перехресного лікування монотерапією акалбрутинібом у дозі 100 мг 2 р/д до прогресування захворювання або виникнення неприйняттого токсичного ефекту.</p>

<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Основні критерії включення</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Чоловіки та жінки: Віком ≥ 65 років АБО > 18 та < 65 років за умови відповідності принаймні одному з таких критеріїв: <ol style="list-style-type: none"> a. Кліренс креатиніну 30–69 мл/хв. b. Оцінка більше ніж 6 за кумулятивною шкалою рейтингу захворювань для геріатричних пацієнтів (CIRS-G) (поправка до протоколу 5.0 [глобальний]). 2. Функціональний статус за шкалою ECOG 0, 1 або 2. 3. Діагноз CD20+ХЛЛ. 4. Активне захворювання, що відповідає ≥ 1 критерію Міжнародного семінару з ХЛЛ (IWCLL), проведеного у 2008 році, для необхідного лікування. 5. Відповідність таких лабораторних показників: <ol style="list-style-type: none"> a. АКН ≥ 750 клітин/мкл або ≥ 500 клітин/мкл у пацієнтів із документально підтвердженим ураженням кісткового мозку та незалежно від введення факторів росту за 7 днів до оцінки. b. Кількість тромбоцитів $\geq 50\ 000$ клітин/мкл або $\geq 30\ 000$ клітин/мкл у пацієнтів із документально підтвердженим ураженням кісткового мозку та без проведення трансфузій за 7 днів до оцінки. Пацієнтів із трансфузійно-залежною тромбоцитопенією не включали в дослідження. c. Рівень АСТ та АЛТ/СГПТ у сироватці крові $\leq 3,0$ x ВМН. d. Рівень загального білірубину $\leq 1,5$ x ВМН. e. Розрахунковий кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв, розрахований за формулою Кокрофта-Голта. 6. Пацієнтки репродуктивного віку мають дати згоду на застосування вискоєфективного методу контрацепції
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><i>Група В: Акалабрутиніб у комбінації з обінутузумабом.</i></p> <p>Монотерапія акалабрутинібом у дозі 100 мг два рази на добу (2 р/д) перорально (п/о), починаючи з дня 1 циклу 1 до прогресування захворювання або</p>

	<p>виникнення неприйнятного токсичного ефекту.</p> <p>Наявний у продажу обінутузумаб надавався у формі рідкого концентрату (25 мг/мл) для розведення для внутрішньовенного введення (в/в). Обінутузумаб вводили в/в у дні 1 (100 мг), 2 (900 мг), 8 (1000 мг) та 15 (1000 мг) циклу 2 та в день 1 (1000 мг) циклів 3–7, загалом 6 циклів лікування.</p> <p><i>Група С: Монотерапія акалабрутинібом</i> Монотерапія акалабрутинібом у дозі 100 мг два рази на добу (2 р/д) перорально (п/о), починаючи з дня 1 циклу 1 до прогресування захворювання або виникнення неприйнятного токсичного ефекту.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><i>Група А: Обінутузумаб в комбінації з хлорамбуцилом</i> Наявний у продажу обінутузумаб надавався у формі рідкого концентрату (25 мг/мл) для розведення для внутрішньовенного введення (в/в). Обінутузумаб вводили в/в у дні 1 (100 мг), 2 (900 мг), 8 (1000 мг) та 15 (1000 мг) циклу 1 та в день 1 (1000 мг) циклів 2-6, загалом 6 циклів лікування.</p> <p>Хлорамбуцил застосовували перорально в дозі 0,5 мг/кг маси тіла в дні 1 та 15 циклів 1–6.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>За наявності клінічних показань дозволялося застосування протиблювотних засобів. Дозволялося застосування препаратів стандартної підтримувальної терапії. Застосування гемопоетичних факторів росту дозволялося відповідно до клінічних настанов ASCO. Пацієнти, які вважалися такими, що мають ризик синдрому лізису пухлини (СЛП) (наприклад, пацієнти з високим пухлинним навантаженням та/або високою кількістю циркулюючих лімфоцитів [$> 25 \times 10^9/\text{л}$] та/або порушенням функції нирок [кліренс креатиніну < 70 мл/хв]) перед інфузією обінутузумабу могли отримувати профілактичне лікування, що складалося з адекватного рівня гідратації та застосування урикостатиків (наприклад, алопуринолу) або відповідну альтернативу, як-от урат-оксидазу (наприклад, расбуриказа).</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><u>Первинна:</u> ВВП за оцінкою НЕК між групою А (обінутузумаб+хлорамбуцил) та групою В (акалабрутиніб+обінутузумаб) у популяції всіх рандомізованих пацієнтів відповідно до призначеного лікування (ІТТ).</p> <p><u>Вторинна:</u> Оцінка НЕК частоти об'єктивної відповіді (ЧОВ), часу до призначення наступного лікування (ЧПНЛ) та загальної виживаності (ЗВ) у групі А (обінутузумаб+хлорамбуцил) у порівнянні з групою В (акалабрутиніб+обінутузумаб) та групою А (обінутузумаб+хлорамбуцил) у порівнянні з групою С (монотерапія акалабрутинібом).</p> <p>Пошукові цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінка дослідником ВВП та ЧОВ відповідно до критеріїв IWCLL, проведеного у 2008 році.

	<ul style="list-style-type: none"> • Клональна еволюція • Зменшення вираженості та/або зникнення пов'язаних із захворюваннями симптомів. • Гематологічне поліпшення в підгрупі пацієнтів із цитопенією(ями) на вихідному рівні. • Результати лікування за повідомленням пацієнта (PRO) за шкалою функціональної оцінки терапії хронічного захворювання — шкалою втомлюваності (FACIT- Fatigue) (більше не використовуються для поправки 6.0). • Результати лікування за повідомленням пацієнта (PRO) щодо впливу на загальну оцінку якості життя з використанням анкети, розробленої Європейською організацією досліджень і лікування раку, що складається з 30 запитань (EORTC QLQ-C30) та Європейського опитувальника оцінки якості життя за п'ятьма категоріями (EQ-5D) (більше не використовуються для поправки 6.0). • Звернення за медичною допомогою (MRU). • Характеристики фармакокінетики (ФК) акалабрутинібу в монотерапії та в комбінації з обінутузумабом. • Потенційні прогностичні біомаркери та механізми резистентності захворювання. • Буде оцінена молекулярна ремісія, визначена за негативним статусом мінімальної залишкової хвороби (MRD). • Ефективність методів MRD на основі ДНК у порівнянні з проточно-цитометричними методами. • Ступінь та стійкість статусу MRD для клінічних результатів після повної відповіді, підтвердженої дослідником.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища (ПЯ), ПЯ, що виникли після початку лікування (ПЯПЛ), клінічні лабораторні показники (включно з лімфоцитозом, сироватковими імуноглобулінами), статус за шкалою ECOG та основні фізіологічні показники.
18. Статистичні методи	<p>Первинний аналіз ефективності проводили з використанням стратифікованого лог-рангового критерію з поправкою на фактори стратифікації рандомізації.</p> <p>Оцінка відношення ризиків (група В/група А) та відповідний 95% ДІ була розрахована з використанням стратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса за допомогою факторів стратифікації рандомізації.</p> <p>Криву Каплана-Мейера (КМ) використовували для оцінки розподілу показників ВБП. Частку пацієнтів без прогресування оцінювали на основі методу КМ, а відповідний 95% ДІ розраховували в обрані контрольні точки часу для кожної групи лікування. Резюме подій ВБП було наведено за групами лікування.</p>

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Загальна популяція дослідження</p> <p>Стать: Чоловіча 61,3%; Жіноча 38,7%</p> <p>Середній вік: 70,0 років (діапазон 41,0; 91,0 років)</p> <p>Расова належність: Американські індіанці або представники корінного населення Аляски — 0,2%; монголоїдна — 0,6%; представники негроїдної раси або афроамериканці — 2,4%; корінні жителі гавайських островів або інших тихоокеанських островів — 0,2%; європеїдна — 93,3%; не повідомили — 3,4%.</p> <p>Етнічна належність: нелатиноамериканського походження — 89,0%; іспанського або латиноамериканського походження — 4,5%; не повідомили — 5,6%</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинна:</p> <p>За медіани подальшого спостереження 28,5 місяця в групі В (акалабрутиніб+обінутузумаб) та 28,0 місяця в групі А (обінутузумаб+хлорамбуцил) медіана оціненої ВВП для групи В (акалабрутиніб+обінутузумаб) не була досягнута; медіана оціненої ВВП для групи А (обінутузумаб+хлорамбуцил) становила 22,6 місяця (95% ДІ: 20,2–27,6). За даними стратифікованого аналізу в групі В (акалабрутиніб+обінутузумаб) було продемонстровано статистично значуще покращення ВВП за оцінкою НЕК у порівнянні з групою А (обінутузумаб+хлорамбуцил) зі зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на 90 % (ВР=0,10 [95% ДІ: 0,06–0,17]; $p<0,0001$)</p> <p>Вторинна:</p> <p>Ключовою вторинною точкою ефективності була ВВП за оцінкою НЕК у групі А (обінутузумаб+хлорамбуцил) у порівнянні з групою С (монотерапія акалабрутинібом). За медіани подальшого спостереження 28,4 місяця в групі С (монотерапія акалабрутинібом) та 28,0 місяця в групі А (обінутузумаб+хлорамбуцил) медіана оціненої ВВП для групи С (монотерапія акалабрутинібом) не була досягнута; медіана оціненої ВВП для групи А (обінутузумаб+хлорамбуцил) становила 22,6 місяця (95% ДІ: 20,2–27,6).</p> <p>За даними стратифікованого аналізу в групі С (монотерапія акалабрутинібом) було продемонстровано статистично значуще покращення ВВП за оцінкою НЕК у порівнянні з групою А (обінутузумаб+хлорамбуцил) зі зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на 80% (ВР=0,20 [95% ДІ: 0,13–0,30]; $p<0,0001$)</p> <p>Перевага комбінації акалабрутиніб+обінутузумаб та монотерапії акалабрутинібом для ВВП у порівнянні з комбінацією обінутузумаб+хлорамбуцил зберігалася в усіх попередньо визначених підгрупах, включно з</p>

пацієнтами з цитогенетичними ознаками високого ризику, а також була продемонстрована в пацієнтів із прогресуванням захворювання після початку отримання пацієнтами наступної протипухлинної терапії.

Станом на дату припинення збору даних (08 лютого 2019 р.) ЗЧВ за оцінкою НЕК для групи В (акалабрутиніб+обінутузумаб), групи С (монотерапія акалабрутинібом) та групи А (обінутузумаб+хлорамбуцил) становила 93,9% (95% ДІ: 89,3–96,5), 85,5% (95% ДІ: 79,6–89,9) та 78,5% (95% ДІ: 71,9–83,9), відповідно. Різниця ЗЧВ за оцінкою НЕК між групою В (акалабрутиніб+обінутузумаб) та групою А (обінутузумаб+хлорамбуцил) становила 15,3% (95% ДІ: 8,3–22,3), що було статистично значущим ($p < 0,0001$). Різниця ЗЧВ за оцінкою НЕК між групою С (монотерапія акалабрутинібом) та групою А (обінутузумаб+хлорамбуцил) становила 6,9% (95% ДІ: -1,0–14,9, $p = 0,0763$).

Станом на дату припинення збору даних (08 лютого 2019 р.) тривалість ЧПНЛ була значно більшою в групі А (обінутузумаб+хлорамбуцил) у порівнянні з групою В (акалабрутиніб+обінутузумаб) ($VP = 0,14$ [95% ДІ: 0,08–0,26]; $p < 0,0001$) та групою С (монотерапія акалабрутинібом) ($VP = 0,24$ [95% ДІ: 0,15–0,40]; $p < 0,0001$). Медіана ТТNT не була досягнута для групи В (акалабрутиніб+обінутузумаб) (діапазон: 1,3–40,3+ місяців), групи С (монотерапія акалабрутинібом) (діапазон: 0,1+–40,1+ місяців) або групи А (обінутузумаб+хлорамбуцил) (діапазон: 0,0+–39,6+ місяців).

За медіани подальшого спостереження 28,5 місяця в групі В (акалабрутиніб+обінутузумаб), 28,4 місяця в групі С (монотерапія акалабрутинібом) та 28,0 місяці в групі А (обінутузумаб+хлорамбуцил) 9 (5,0%) пацієнтів у групі В (акалабрутиніб+обінутузумаб), 11 (6,1%) пацієнтів у групі С (монотерапія акалабрутинібом) та 17 (9,6%) пацієнтів у групі А (обінутузумаб+хлорамбуцил) померли. Медіана ЗВ не була досягнута в жодній із груп лікування, VP становило 0,47 (95% ДІ: 0,21–1,06; $p = 0,0577$) для групи В (акалабрутиніб+обінутузумаб), 0,60 (95% ДІ: 0,28–1,27; $p = 0,1556$) для групи С (монотерапія акалабрутинібом) у порівнянні з групою А (обінутузумаб+хлорамбуцил).

21. Результати безпеки

ПЯ, що виникли після початку лікування, спостерігалися рідше в групі С (монотерапія акалабрутинібом), ніж у групі В (акалабрутиніб+обінутузумаб) (65,7% у порівнянні з 80,9%, відповідно) або групі А (обінутузумаб+хлорамбуцил) (65,7% у порівнянні з 91,1%, відповідно).

	<p>ПЯПЛ ступеня ≥ 3 спостерігалися рідше в групі С (монотерапія акалабрутинібом), ніж у групі В (акалабрутиніб+обінутузумаб) (49,7% у порівнянні з 70,2%, відповідно) або групі А (обінутузумаб+хлорамбуцил) (49,7% у порівнянні з 69,8%, відповідно).</p> <p>Протягом дослідження (та протягом 30 днів після отримання останньої дози досліджуваного препарату) ПЯПЛ ступеня 5/летальний наслідок виникли в 5 пацієнтів (2,8%) у групі В (акалабрутиніб+обінутузумаб), 6 пацієнтів (3,4%) у групі С (монотерапія акалабрутинібом) та 4 пацієнтів (2,4%) у групі А (обінутузумаб+хлорамбуцил).</p> <p>У групі В (акалабрутиніб+обінутузумаб) у 69 пацієнтів (38,8%) спостерігалось принаймні 1 СПЯ; СПЯ ступеня ≥ 3 спостерігалися в 58 пацієнтів (32,6%). Загалом у 28 пацієнтів (15,7%) спостерігалися СПЯ, пов'язані з лікуванням.</p> <p>У групі С (монотерапія акалабрутинібом) у 57 пацієнтів (31,8%) спостерігалось принаймні 1 СПЯ; СПЯ ступеня ≥ 3 спостерігалися в 53 пацієнтів (29,6%). Загалом у 16 пацієнтів (8,9%) спостерігалися СПЯ, пов'язані з лікуванням.</p> <p>У групі А (обінутузумаб+хлорамбуцил) у 37 пацієнтів (21,9%) спостерігалось принаймні 1 СПЯ; СПЯ ступеня ≥ 3 спостерігалися в 33 пацієнтів (19,5%). Загалом у 23 пацієнтів (13,6%) спостерігалися СПЯ, пов'язані з лікуванням.</p> <p>Фібриляція передсердь виникла в 3,4%, 3,9% та 0,6% пацієнтів у групі В (акалабрутиніб+обінутузумаб), групі С (монотерапія акалабрутинібом) та групі А (обінутузумаб+хлорамбуцил), відповідно, водночас лише 1 явище було ступеня ≥ 3 (у групі В (акалабрутиніб+обінутузумаб)).</p> <p>Другі первинні злоякісні новоутворення (будь-якого ступеня) виникли в 19 (10,7%), 15 (8,4%) та 6 (3,6%) пацієнтів у групі В (акалабрутиніб+обінутузумаб), групі С (монотерапія акалабрутинібом) та групі А (обінутузумаб+хлорамбуцил), відповідно. Базальноклітинна карцинома була найчастішим другим первинним злоякісним новоутворенням (будь-якого ступеня) у групі В (акалабрутиніб+обінутузумаб) та групі С (монотерапія акалабрутинібом) (7 пацієнтів [3,9%] та 8 пацієнтів [4,5%], відповідно).</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>У цьому дослідженні первинна кінцева точка була досягнута в пацієнтів із нелікованим ХЛЛІ; комбінація акалабрутиніб+обінутузумаб продемонструвала клінічно значуще та статистично значуще покращення ВВП у порівнянні з комбінацією обінутузумаб+хлорамбуцил зі зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на 90% (ВР=0,10; $p < 0,0001$). У цьому</p>

	<p>дослідженні ключова кінцева точка була досягнута; монотерапія акалабрутинібом продемонструвала клінічно значуще та статистично значуще покращення ВБП у порівнянні з комбінацією обінутузумаб+хлорамбуцил зі зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на 80% (VP=0,20; p<0,0001). Перевага комбінації акалабрутиніб+обінутузумаб та монотерапії акалабрутинібом для ВБП у порівнянні з комбінацією обінутузумаб+хлорамбуцил зберігалася в усіх попередньо визначених підгрупах, включно з пацієнтами з цитогенетичними ознаками високого ризику, а також була продемонстрована в пацієнтів із прогресуванням захворювання після початку отримання пацієнтами наступної протипухлинної терапії. Акалабрутиніб (у комбінації з обінутузумабом або в монотерапії) показав прийнятний профіль безпеки та добре переносився.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;">/підпис/</p> <hr/> <p style="text-align: center;">(підпис) ВЕЙМІНЬ СЮЙ (WEIMING XU)</p> <hr/> <p style="text-align: center;">(П.І.Б.)</p>

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019 р.}

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



	Annex 30 to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Documents during the Validity Period of Registration Certificate (paragraph 4, Section IV)
--	---

Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	CALQUENCE® (INN: Acalabrutinib)
2. Applicant	AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertalje, Sweden
3. Manufacturer	AstraZeneca AB Gartnavagen, Sodertalje, 15185, Sweden (Manufacture, QC testing, Primary and secondary packing, Batch release)
4. Conducted studies:	yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier) Other medicinal product New active substance (AS) (Bcr tyrosine kinase (BTK) selective inhibitor, acalabrutinib (ACP-196))
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP-196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia
6. Clinical trial phase	Phase 3
7. Clinical trial time frame	From 14 September 2015 through July, 2021 (projected)
8. Countries where the clinical trial was conducted	Australia, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Columbia, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Lithuania, New Zealand, Poland, Spain, Sweden, United Kingdom, United States
9. Number of subjects	planned: approx. 510 actual:535
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	Primary: To evaluate the efficacy of obinutuzumab in combination with chlorambucil (Arm A) compared with acalabrutinib in combination with obinutuzumab (Arm B), based on Independent Review Committee (IRC) assessment of progression-free survival (PFS) per International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia criteria (IWCLL) 2008 criteria, in subjects with

	<p>previously untreated CLL.</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To evaluate the efficacy of obinutuzumab in combination with chlorambucil (Arm A) versus acalabrutinib monotherapy (Arm C) based on IRC assessment of PFS per IWCLL 2008 criteria. • To compare obinutuzumab plus chlorambucil (Arm A) versus acalabrutinib plus obinutuzumab (Arm B), and obinutuzumab plus chlorambucil (Arm A) versus acalabrutinib monotherapy (Arm C) in terms of: <ul style="list-style-type: none"> ○ IRC-assessed objective response rate (ORR) per IWCLL 2008 criteria; ○ Time to next treatment (TTNT) (defined as the time from randomization to institution of non-protocol specified treatment for CLL); ○ Overall survival (OS)
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>Subjects were randomized in a 1:1:1 ratio into 3 arms to receive either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: obinutuzumab plus chlorambucil (per the package inserts) • Arm B: acalabrutinib (100 mg BID) plus obinutuzumab (as per the package insert) • Arm C: acalabrutinib monotherapy (100 mg BID) <p>Randomization was stratified by chromosome 17p deletion status, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 or 1, versus 2), and Geographic region ((North America and Western Europe vs Other).</p> <p>Subjects randomized to Arm A, who have IRC-confirmed progressive disease (PD) (through Amendment 5.0) or investigator-assessed PD (Amendment 6.0) will be eligible to receive crossover treatment with single-agent acalabrutinib at 100 mg BID until disease progression or unacceptable toxicity.</p>
<p>12. Key inclusion criteria</p>	<p>Key inclusion criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Men and women: ≥ 65 years of age OR > 18 and < 65 years of age, provided that they meet at least one of the following criteria: <ol style="list-style-type: none"> a. Creatinine clearance 30 to 69 mL/min. b. A score higher than 6 on the Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric(CIRS-G) (Protocol Amendment 5.0 [Global]).

	<ol style="list-style-type: none"> 2. ECOG performance status of 0, 1, or 2. 3. Diagnosis of CD20+ CLL. 4. Active disease meeting ≥ 1 of the International Workshop on CLL (IWCLL) 2008 criteria for requiring treatment. 5. Meet the following laboratory parameters: <ol style="list-style-type: none"> a. ANC ≥ 750 cells/μL, or ≥ 500 cells/μL in subjects with documented bone marrow involvement, and independent of growth factor support 7 days before assessment. b. Platelet count $\geq 50,000$ cells/μL, or $\geq 30,000$ cells/μL in subjects with documented bone marrow involvement, and without transfusion support 7 days before assessment. Subjects with transfusion-dependent thrombocytopenia are excluded. c. Serum AST and ALT/SGPT $\leq 3.0 \times$ ULN. d. Total bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN. e. Estimated creatinine clearance ≥ 30 mL/min, as calculated by the Cockcroft-Gault formula. 6. Must agree to use highly effective contraception if having the potential to bear children
<p>13. Investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p><i>Arm B: Acalabrutinib in Combination with Obinutuzumab.</i> Acalabrutinib monotherapy 100 mg twice daily (BID) orally (PO) commencing on Cycle 1 Day 1 until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p>Commercially available obinutuzumab was supplied as a liquid concentrate (25 mg/mL) for dilution for intravenous administration (IV). IV obinutuzumab was given on days 1 (100 mg), 2 (900 mg), 8 (1000 mg), and 15 (1000 mg) of Cycle 2 and on day 1 (1000 mg) of Cycles 3–7, for a total of 6 treatment cycles.</p> <p><i>Arm C: Acalabrutinib monotherapy</i> Acalabrutinib monotherapy 100 mg twice daily (BID) orally (PO) commencing on Cycle 1 Day 1 until disease progression or unacceptable toxicity.</p>
<p>14. Comparator, dose, method of administration, strength</p>	<p><i>Arm A: Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil</i> Commercially available obinutuzumab was supplied as a liquid concentrate (25 mg/mL) for dilution for intravenous administration (IV). IV obinutuzumab was given on days 1 (100 mg), 2 (900 mg), 8 (1000 mg), and 15 (1000 mg) of Cycle 1 and on day 1 (1000 mg) of Cycles 2–6, for a total of 6 treatment cycles.</p> <p>Chlorambucil was orally administered at a dose of 0.5 mg/kg of body weight on Days 1 and 15 of Cycles 1 through 6.</p>

15. Concomitant therapy	<p>Antiemetics were permitted if clinically indicated. Standard supportive care medications were permitted. Use of hematopoietic growth factors was permitted per the ASCO guidelines. Subjects who were considered to be at risk of tumor lysis syndrome (TLS) (e.g., subjects with a high tumour burden and/or a high circulating lymphocyte count [$> 25 \times 10^9/L$] and/or renal impairment [creatinine clearance $< 70 \text{ mL/min}$]) could receive prophylaxis, consisting of adequate hydration and administration of uricostatics (e.g., allopurinol) or a suitable alternative such as a urate oxidate (e.g., rasburicase), before the infusion of Obinutuzumab.</p>
16. Efficacy endpoints	<p>Primary: PFS as assessed by IRC between Arm A (obinutuzumab +chlorambucil) and Arm B (acalabrutinib+ obinutuzumab) in the intent-to-treat (ITT) population.</p> <p>Secondary:IRC-assessed objective response rate (ORR), time to next treatment (TTNT), and overall survival (OS) in Arm A (obinutuzumab +chlorambucil) versus Arm B(acalabrutinib+ obinutuzumab) and Arm A (obinutuzumab +chlorambucil) versus Arm C (acalabrutinib monotherapy).</p> <p>Exploratory:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigator-assessed PFS and ORR per IWCLL 2008 criteria. • Clonal evolution • Improvement and/or resolution of disease-related symptoms. • Hematologic improvement in the subset of subjects with cytopenia(s) at baseline. • Patient reported outcome (PRO) by the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) (no longer for Amendment 6.0) • PRO by European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaires Core 30 (EORTC QLQ-C30) and EuroQoL Five-Dimension (EQ-5D) (no longer for Amendment 6.0). • Medical resource utilization (MRU). • Pharmacokinetic (PK) characteristics of acalabrutinib alone and in combination with obinutuzumab. • Potential predictive biomarkers and mechanisms of resistance for the disease. • Molecular remission as measured by minimal residual disease (MRD) negativity will be evaluated. • Performance of DNA-based compared with flow cytometric-based methods for MRD. • Extent and durability of MRD status on clinical outcomes following investigator-confirmed complete response.
17. Safety endpoints	<p>Adverse events (AEs), treatment-emergent AEs (TEAEs), clinical laboratory (including lymphocytosis, serum</p>

	immunoglobulins), ECOG and vitalsigns.
18. Statistical methods	<p>The primary efficacy analysis was performed using a stratified log-rank test adjusting for randomization stratification factors.</p> <p>The estimate of the hazard ratio (Arm B/Arm A) and its corresponding 95% CI was computed using a Cox Proportional Hazards model stratified by randomization stratification factors.</p> <p>A Kaplan-Meier (KM) curve was used to estimate the distribution of PFS. The proportion of subjects who were progression free was estimated based on KM method and its corresponding 95% CI were calculated at selected timepoints for each treatment arm. A summary of PFS events were provided by treatment arm.</p>
19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	<p>Overall Study Population</p> <p>Sex: Male 61.3%; Female 38.7%</p> <p>Median age: 70.0 years (range 41.0, 91.0 years)</p> <p>Race: American Indian or Alaska Native 0.2%; Asian 0.6%; Black or African American 2.4%; Native Hawaiian or Other Pacific Islander 0.2%; White 93.3%; Not reported 3.4%.</p> <p>Ethnicity: Non-Hispanic 89.0%; Hispanic or Latino 4.5%; Not reported 5.6%</p>
20. Efficacy outcomes	<p>Primary:</p> <p>With a median follow-up of 28.5 months in the Arm B (acalabrutinib+Obinutuzumab) arm and 28.0 months in the Arm A (obinutuzumab+chlorambucil arm), the median estimated PFS for Arm B (acalabrutinib+Obinutuzumab) was not reached; the median estimated PFS for Arm A (obinutuzumab+chlorambucil) was 22.6 months (95% CI: 20.2–27.6). Based on the stratified analysis, Arm B (acalabrutinib+Obinutuzumab) demonstrated a statistically significant improvement in IRC-assessed PFS compared with Arm A (obinutuzumab+chlorambucil), with a 90% reduction in risk of disease progression or death (HR=0.10 [95% CI: 0.06–0.17]; p<0.0001)</p> <p>Secondary:</p> <p>The key secondary efficacy endpoint was IRC-assessed PFS comparing Arm A (obinutuzumab+ chlorambucil) with Arm C (acalabrutinib monotherapy). With a median follow-up of 28.4 months in Arm C (acalabrutinib monotherapy) and 28.0 months in the Arm A (Obinutuzumab + chlorambucil), the median estimated PFS for Arm C (acalabrutinib monotherapy) was not reached; the median estimated PFS for Arm A (Obinutuzumab + chlorambucil) was 22.6 months (95% CI: 20.2–27.6).</p> <p>Based on the stratified analysis, Arm C (acalabrutinib</p>

	<p>monotherapy) demonstrated a statistically significant improvement in IRC-assessed PFS compared with Arm A (obinutuzumab+ chlorambucil), with an 80% reduction in risk of disease progression or death (HR=0.20 [95% CI: 0.13–0.30]; p<0.0001).</p> <p>The PFS benefit of acalabrutinib +obinutuzumab and acalabrutinib monotherapy compared with Obinutuzumab +chlorambucil was consistent across all prespecified subgroups including subjects with high-risk cytogenetic features, and was also demonstrated in subjects who progressed after starting subsequent anticancer therapy.</p> <p>As of the data cutoff date (08 February 2019), the IRC-assessed ORR for Arm B (acalabrutinib+Obinutuzumab), Arm C (acalabrutinib monotherapy), and Arm A (obinutuzumab+chlorambucil) was 93.9% (95% CI: 89.3–96.5), 85.5% (95% CI: 79.6–89.9), and 78.5% (95% CI: 71.9–83.9), respectively. The IRC-assessed ORR difference between Arm B (acalabrutinib+Obinutuzumab) and Arm A (obinutuzumab+ chlorambucil) was 15.3% (95% CI: 8.3–22.3), which was statistically significant (p<0.0001). The IRC-assessed ORR difference between Arm C (acalabrutinib monotherapy) and Arm A (obinutuzumab+chlorambucil) was 6.9% (95% CI: -1.0–14.9, p=0.0763).</p> <p>As of the data cutoff date (08 February 2019), the TTNT was significantly prolonged compared with Arm A (Obinutuzumab +chlorambucil) for both Arm B (acalabrutinib+Obinutuzumab) HR=0.14 [95% CI: 0.08–0.26]; p<0.0001) and Arm C (acalabrutinib monotherapy) (HR=0.24 [95% CI: 0.15–0.40]; p<0.0001). The median TTNT was not reached for Arm B (acalabrutinib+Obinutuzumab) (range: 1.3–40.3+ months), Arm C (acalabrutinib monotherapy) (range: 0.1+–40.1+ months), or Arm A (Obinutuzumab +chlorambucil) (range: 0.0+–39.6+ months).</p> <p>With a median follow-up of 28.5 months in Arm B (acalabrutinib+Obinutuzumab), 28.4 months in Arm C (acalabrutinib monotherapy), and 28.0 months in Arm A (obinutuzumab+chlorambucil), 9 (5.0%) subjects in Arm B (acalabrutinib +obinutuzumab arm), 11 (6.1%) subjects in Arm C (acalabrutinib monotherapy), and 17 (9.6%) subjects in Arm A (obinutuzumab+chlorambucil) had died. The median OS was not reached in any of the treatment arms, with an HR of 0.47 (95% CI: 0.21–1.06; p=0.0577) for Arm B (acalabrutinib +obinutuzumab), and an HR of 0.60(95% CI: 0.28–1.27; p=0.1556) for Arm C (acalabrutinib monotherapy) compared with Arm A (obinutuzumab+chlorambucil).</p>
21. Safety outcomes	Treatment-related TEAEs were reported less frequently in Arm C (acalabrutinib monotherapy) than in either of Arm B (acalabrutinib + Obinutuzumab) (65.7% versus 80.9%, respectively) or Arm A (obinutuzumab+chlorambucil)

	<p>(65.7% versus 91.1%, respectively).</p> <p>Grade ≥ 3 TEAEs were reported less frequently in Arm C (acalabrutinib monotherapy) than in either of the Arm B (acalabrutinib+Obinutuzumab) (49.7% versus 70.2%, respectively) or Arm A (obinutuzumab +chlorambucil (49.7% versus 69.8%, respectively).</p> <p>During the study (and within 30 days of the last dose of study treatment), TEAEs with a Grade 5/fatal outcome occurred in 5 subjects (2.8%) in Arm B (acalabrutinib +Obinutuzumab), 6 subjects (3.4%) in Arm C (acalabrutinib monotherapy), and 4 subjects (2.4%) in Arm A (obinutuzumab+chlorambucil).</p> <p>In Arm B (acalabrutinib+Obinutuzumab), 69 subjects (38.8%) had at least 1 SAE; Grade ≥ 3 SAEs were reported in 58 subjects (32.6%). A total of 28 subjects (15.7%) had treatment-related SAEs.</p> <p>In Arm C (acalabrutinib monotherapy), 57 subjects (31.8%) had at least 1 SAE; Grade ≥ 3 SAEs were reported in 53 subjects (29.6%). A total of 16 subjects (8.9%) had treatment-related SAEs.</p> <p>In Arm A (obinutuzumab+chlorambucil), 37 subjects (21.9%) had at least 1 SAE; Grade ≥ 3 SAEs were reported in 33 subjects (19.5%). A total of 23 subjects (13.6%) had treatment-related SAEs.</p> <p>Atrial fibrillation occurred in 3.4%, 3.9%, and 0.6% of subjects in Arm B (acalabrutinib+Obinutuzumab), Arm C (acalabrutinib monotherapy), and Arm A (obinutuzumab+chlorambucil), respectively, with only 1 event being Grade ≥ 3 (in Arm B, acalabrutinib+obinutuzumab).</p> <p>Second primary malignancies (any grade) occurred in 19 (10.7%), 15 (8.4%), and 6 (3.6%) subjects in Arm B (acalabrutinib+obinutuzumab), Arm C (acalabrutinib monotherapy arm), and Arm A (obinutuzumab +chlorambucil), respectively. Basal cell carcinoma was the most frequent second primary malignancy (any grade) in Arm B (acalabrutinib+obinutuzumab) and Arm C (acalabrutinib monotherapy) (7 subjects [3.9%] and 8 subjects [4.5%], respectively).</p>
22. Conclusion (findings)	<p>The primary endpoint was met in this study in subjects with treatment-naïve CLL; acalabrutinib+obinutuzumab demonstrated a clinically meaningful and statistically significant improvement in PFS compared with obinutuzumab+chlorambucil, with a 90% reduction in risk of IRC-assessed disease progression or death (HR=0.10; p<0.0001). The key secondary endpoint was met in this study; acalabrutinib monotherapy demonstrated a clinically meaningful and statistically significant improvement in PFS compared with obinutuzumab+chlorambucil, with an 80% reduction in risk of IRC-assessed disease progression or death (HR=0.20; p<0.0001). The PFS benefit of</p>

	<p>acalabrutinib+obinutuzumab and acalabrutinib monotherapy compared with Obinutuzumab +chlorambucil was consistent across all prespecified subgroups including subjects with high-risk cytogenetic features, and was also demonstrated in subjects who progressed after starting subsequent anticancer therapy. Acalabrutinib (either in combination with obinutuzumab or as monotherapy) showed an acceptable safety profile and was well tolerated.</p>
<p>Applicant (Marketing Authorization Holder)</p>	<p><i>Weiming Xu</i></p> <hr/> <p>(signature) WEIMING XU</p> <hr/> <p>(full name)</p>

{Procedure is supplemented with a new Annex 30 in accordance with Order of the Ministry of Health No. 1528 as of June 27, 2019}



	<p>Annex 29 to Procedure for Conducting Expert Evaluation of Materials Pertinent to Medicinal Products, which are Submitted for State Registration (Re-Registration) and Expert Evaluation of Materials about Introduction of Changes to Registration Documents during the Validity Period of Registration Certificate (paragraph 4, Section IV)</p>
--	--

Non-Clinical Study Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any):	CALQUENCE® (international non-proprietary name acalabrutinib)
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	<p>Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)</p> <p>Other medicinal product</p> <p>New active substance (AS)</p>
2) conducted studies	Yes
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	<p>Acalabrutinib is an inhibitor Bruton tyrosine kinase (BTK). BTK is a signaling molecule of the B-cell antigen receptor (BCR) and cytokine receptor pathways that is expressed in B-cells, myeloid cells, mast cells, and platelets. BTK's role in signaling through the B-cell surface receptors results in activation of pathways necessary for B-cell trafficking, chemotaxis, and adhesion. Chronic activation of the BCR pathway is involved in the proliferation and cell survival of various B-cell malignancies.</p> <p>Acalabrutinib was shown to bind BTK in lymphoma cells in vitro as well as inhibit B cell receptor driven expression of CD69 in peripheral blood mononuclear cells. In vivo, acalabrutinib demonstrated tumor growth inhibition in models of mantle cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, and chronic lymphocytic leukemia.</p>
2) secondary pharmacodynamics	<p>Studies 840290, 840327, 100032432, and 100033052: Acalabrutinib and ACP-5862 were evaluated in radioligand binding assays across a diverse set of 80 receptors, ion channels, and transporters. ≥50% inhibition of specific ligand binding was only observed for adenosine A2A and A3 receptors and neurokinin 2 (NK2). The Ki values were all above the observed peak clinical concentrations for acalabrutinib and ACP-5862, indicating a low potential for physiologically relevant effects in patients treated with the intended clinical dose regimen.</p>
3) safety pharmacology	<p>Dimension of pivotal safety pharmacology studies are in line with industry standard.</p>



[Handwritten signature in blue ink]

Central Nervous System (CNS)

Study 503222: In a modified Irwin test conducted with good laboratory practice (GLP), male Sprague Dawley rats (8/group) were administered a single oral dose of acalabrutinib (30, 100, or 300 mg/kg), vehicle (0.4% hydroxypropyl methylcellulose with 0.2% Tween 80 in water), or the positive control chlorpromazine (20 mg/kg). Detailed clinical signs with CNS functional assessments including sensory, motor, and behavioral endpoints and rectal temperatures were measured at predose and 1, 2, 4, 6, and 24 hours after dosing, mortality was checked twice daily, and body weight was measured predose. Acalabrutinib had no effects on neurobehavioral function or rectal temperature following a single oral administration at doses up to 300 mg/kg.

Respiratory

Study 503221: In a GLP study, male Sprague Dawley rats (10/group) were administered a single oral dose of acalabrutinib (30, 100, or 300 mg/kg), vehicle (0.4% hydroxypropyl methylcellulose with 0.2% Tween 80 in water), or the positive control baclofen (40 mg/kg). Respiratory parameters (breathing frequency, tidal volume, minute volume, peak inspiratory flow, and peak expiratory flow) were evaluated at 30 minute intervals during the first 4 hours after dosing using head out plethysmography. Acalabrutinib had no effects on respiratory function following a single oral administration at doses up to 300 mg/kg.

Cardiovascular

The potential for acalabrutinib to inhibit the human ether-a-go-go related gene (hERG) potassium channel was assessed in two separate in vitro GLP studies. In one study (503219), acalabrutinib at a concentration of 10 µM showed an inhibition of 25.1% of the hERG tail current measured in HEK-293 cells stably transfected with hERG-1 cDNA. In the second study (794950), the effects of acalabrutinib (1 and 10 µM) and ACP-319 (a PI3kδ inhibitor; 1, 3, 10, and 30 µM) both separately and in combination on the hERG tail currents were measured in CHO-K1 cells expressing the hERG channel. Acalabrutinib alone inhibited the hERG tail current by 8.2% at 1 µM and 24.9% at 10 µM. In the presence of acalabrutinib (10 µM), ACP-319 inhibited the hERG tail current in a concentration dependent manner with an IC50 value of 10.3 µM for ACP-319. The IC50 values for the inhibition of the hERG current for acalabrutinib were not determined in either study.



[Handwritten signature]

	<p>Study 594019: In an in vivo GLP cardiovascular assessment study, radiotelemetry-instrumented Beagle dogs (4 males) were administered single oral doses of vehicle (0.4% hydroxypropyl methylcellulose with 0.2% Tween 80 in water) and acalabrutinib (3, 10, and 30 mg/kg) per an escalating dose design with approximately 3 to 7 days between doses. Cardiovascular function assessments including heart rate, arterial blood pressure (mean, systolic, and diastolic), pulse pressure, and ECG waveforms from which ECG intervals (PR, QRS, RR, QT, and heart rate-corrected QT) were derived and body temperature were collected continuously from approximately 1 hour prior to administration of vehicle or acalabrutinib through 24 hours after dosing. Acalabrutinib had no toxicologically-significant effects on cardiovascular function following single oral doses up to 30 mg/kg in this study.</p>
4) pharmacodynamic interactions	
3. Pharmacokinetic properties:	
1) analytical procedures and reports on their validation	<p>Validation report numbers: 502782, 502793, 2219-051, 2219-012, 2219-033 and 2219-017. Methods for the determination of acalabrutinib were developed in plasma from mouse, rat, dog and rabbit. Samples were prepared by protein precipitation with quantitative analysis by high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectroscopy (HPLC-MS/MS).</p>
2) absorption	<p>XT138100 - Acalabrutinib showed high passive permeability across an MDCK cell monolayer system, indicating the potential to be well absorbed from the g.i. tract.</p> <p>0112-0001 – Following single 5mg/kg oral administration, to female BALB/c mice, acalabrutinib was rapidly and extensively absorbed (Tmax 0.08h and oral bioavailability 62%).</p> <p>2219-003 – In male Sprague-Dawley rats given oral doses of 5mg/kg acalabrutinib, there was rapid absorption (Tmax 0.25h) and 21 to 23% oral bioavailability.</p> <p>2219-001 – In male Beagle dogs following single 2.5mg/kg oral doses, acalabrutinib was also rapidly absorbed (Tmax 0.5h) with an oral bioavailability of 53 to 58%.</p> <p>2219-004 – Following single oral (2.5mg/kg) administration to cynomolgus monkeys, the Tmax for acalabrutinib was between 0.5 and 2h with oral bioavailability values of 6 to 10%.</p> <p>Overall, the preclinical data suggest that acalabrutinib is rapidly and extensively absorbed with oral exposure likely determined by the extent of hepatic first-pass extraction.</p>



[Handwritten signature]

<p>3) distribution</p>	<p><u>XS-0850</u> – The most appropriate measurement of the plasma protein binding of acalabrutinib was using measurement of [¹⁴C]- acalabrutinib by ultracentrifugation. Under these conditions, acalabrutinib was moderately to highly bound in plasma with fraction unbound values of 0.246, 0.08, 0.316, 0.058 and 0.025 in mouse, rat, dog monkey and human plasma, respectively. The binding to human serum albumin was also measured with a fraction unbound of 0.06. Binding to plasma proteins was essentially concentration independent.</p> <p>In the same study, the major metabolite of acalabrutinib (ACP-5862) exhibited fraction unbound values of 0.014, 0.002, 0.057 and 0.014 in mouse, rat, dog and human plasma, respectively.</p> <p><u>XS-0947</u> – Acalabrutinib partitions essentially evenly between blood cells and plasma with mean blood to plasma ratios of 1.37, 0.87, 1.06, 0.83 and 0.79 in mouse, rat, dog, monkey and human blood.</p> <p><u>8338525</u>- In a quantitative whole-body autoradiography study in male Long Evans pigmented rats following single oral (100mg/kg) administration of [¹⁴C]- acalabrutinib, radioactivity was widely distributed into tissues. The highest radioactivity was observed in the large intestine, liver, uveal tract, kidney cortex, extraorbital lacrimal gland, intra-orbital lacrimal gland, kidney medulla, kidney, adrenal glands, cecum, and small intestine.</p> <p>Radioactivity was generally rapidly removed from tissues, with many tissues BLQ after 24 hour post dosing. By 168 hours post dose, all tissues were BLQ with the exception of the uveal tract in the eye.</p>
<p>4) metabolism</p>	<p><u>8338525, 8338256, 8340639, 8341070</u>- The metabolism profile of acalabrutinib has been evaluated in rat, dog and human following oral administration of 100mg/kg, 30mg/kg and 100mg of the [¹⁴C]-labelled material, respectively. Across the species, acalabrutinib was extensively metabolised with greater than 36 unique metabolites identified in plasma and excreta.</p> <p>The metabolism of acalabrutinib proceeds via 3 main routes: oxidative attack on the pyrrolidine ring, amide hydrolysis and glutathione conjugation.</p> <p>The major circulating components in human plasma following dosing of acalabrutinib were unchanged acalabrutinib and ACP-5862 (M27) which is formed by pyrrolidine oxidation, ring opening and rearrangement.</p>



	<p>No other significant metabolites were present in human plasma. Circulating ACP-5862 total plasma concentrations were approximately 2.7 fold higher than those of acalabrutinib based on AUC_{0-t} comparison following 100mg acalabrutinib dosed to humans.</p> <p><u>XT134082, XT164096</u> – Using a combination of human liver microsomal studies (+/- specific CYP isoform inhibitors) and recombinant CYP studies, CYP3A4/5 was shown to be the major P450 responsible for the metabolism of both acalabrutinib and ACP-5862.</p>
5) elimination	<p><u>8338525</u> – The excretion of [¹⁴C]-acalabrutinib was studied in male and female Sprague Dawley rats following oral (100mg/kg) administration. The majority of the dose (88-91%) was recovered in the faeces, mostly within the first 48 hours following administration. Urinary excretion was low (2.7-3.6%). At 96 hours post dosing, only 1% of the dose remained in the carcass.</p> <p><u>8338526</u> – Following oral (30mg/kg) administration of [¹⁴C]- acalabrutinib to male and female Beagle dogs, the majority of the dose (69-72%) was recovered in the faeces with 15% recovered in the urine.</p> <p><u>ESN0330</u> – In bile duct cannulated rats following intravenous administration, 69% of the dose was recovered in the bile. Following oral administration, 39% of the dose was recovered in the bile. In the dog, 19% was recovered in bile following oral administration.</p>
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	<p>At the clinical dose of 100mg acalabrutinib, the estimated unbound plasma C_{max} values for acalabrutinib and ACP-5862 were 0.036 and 0.012μM, respectively. All IC₅₀ values in this section should be considered against these concentrations.</p> <p><u>XT135097, XT165071</u> - The direct CYP inhibitory potential of acalabrutinib (3 to 100 μM) was tested against a panel of enzyme activities. Acalabrutinib had no significant effect against CYPs 1A2, 2B6, 2C19 and 2D6 (IC₅₀ >100μM) and exhibited moderate inhibition of CYPs 2C8 (IC₅₀ 37 μM), 2C9 (IC₅₀ 28 μM) and CYP3A4/5 (IC₅₀ 57 to 69μM). ACP-5862 IC₅₀s were all >20μM with the exception of CYP2C8 and CYP2C9 where IC₅₀ values were 6.7 and 17μM, respectively. Based on 100mg administration of acalabrutinib, systemic DDIs due to direct CYP inhibition are unlikely. However, a DDI due to gut wall CYP3A4/5 inhibition cannot be ruled out.</p> <p>In time dependent CYP inhibition assays, acalabrutinib was found to be a weak time-dependent inhibitor of CYPs 2C8, 2C9 and 3A4/5. Based on PBPK modelling, acalabrutinib is not expected to increase the systemic concentrations of co-administered CYP3A4/5 substrates.</p>



[Handwritten signature]

XT133111, XT163068 - The CYP induction potential of acalabrutinib was investigated in human hepatocytes. Acalabrutinib (50 µM) caused minor increases in CYP1A2, 2B6 and CYP3A4 mRNA (up to 3-fold). ACP-5862 (50µM) caused similar increases in CYP3A4 mRNA, but no effect on CYP1A2 or 2B6. These data suggested clinically meaningful induction of hepatic CYPs and gastrointestinal CYP3A4 are unlikely with acalabrutinib.

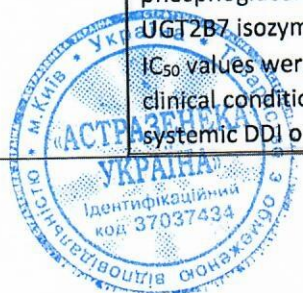
At the clinical dose of 100mg acalabrutinib, the estimated unbound plasma Cmax values for acalabrutinib and ACP-5862 were 0.036 and 0.012µM, respectively. All IC50 values in this section should be considered against these concentrations.

XT135097, XT165071 - The direct CYP inhibitory potential of acalabrutinib (3 to 100 µM) was tested against a panel of enzyme activities. Acalabrutinib had no significant effect against CYPs 1A2, 2B6, 2C19 and 2D6 (IC50s >100µM) and exhibited moderate inhibition of CYPs 2C8 (IC50 37 µM), 2C9 (IC50 28 µM) and CYP3A4/5 (IC50 57 to 69µM). ACP-5862 IC50s were all >20µM with the exception of CYP2C8 and CYP2C9 where IC50 values were 6.7 and 17µM, respectively. Based on 100mg administration of acalabrutinib, systemic DDIs due to direct CYP inhibition are unlikely. However, a DDI due to gut wall CYP3A4/5 inhibition cannot be ruled out.

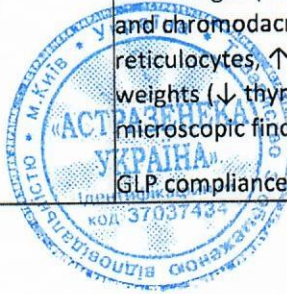
In time dependent CYP inhibition assays, acalabrutinib was found to be a weak time-dependent inhibitor of CYPs 2C8, 2C9 and 3A4/5. Based on PBPK modelling, acalabrutinib is not expected to increase the systemic concentrations of co-administered CYP3A4/5 substrates.

XT133111, XT163068 - The CYP induction potential of acalabrutinib was investigated in human hepatocytes. Acalabrutinib (50 µM) caused minor increases in CYP1A2, 2B6 and CYP3A4 mRNA (up to 3-fold). ACP-5862 (50µM) caused similar increases in CYP3A4 mRNA, but no effect on CYP1A2 or 2B6. These data suggested clinically meaningful induction of hepatic CYPs and gastrointestinal CYP3A4 are unlikely with acalabrutinib.

BS001953-23 - The potential of acalabrutinib and ACP-5862 to inhibit human hepatic microsomal uridine diphosphoglucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) and UGT2B7 isozymes was studied. For both isoforms, the IC50 values were greater than 3µM. Therefore, under clinical conditions, acalabrutinib should not cause a systemic DDI on these two UGT isoforms.



	<p><u>XT138100, XT168092, XS31144</u> – The potential for acalabrutinib and ACP-5862 to inhibit a number of drug transporters has been investigated in relevant cell line models (Caco-2, MDCKII-BCRP or HEK293 cells expressing appropriate transporters).</p> <p>Acalabrutinib inhibited MDR1 (P-glycoprotein) and BCRP with IC₅₀ values of 18 and 41µM, respectively. The values for ACP-5862 were >20 and 6µM, respectively. The hepatic uptake transporters were inhibited by acalabrutinib with IC₅₀ values of >20µM for both OATP1B1 and OATP1B3, whereas for ACP-5862 the values were 10µM and >20µM, respectively.</p> <p>Acalabrutinib was a weak inhibitor of renal drug transporters with IC₅₀ values of >20, >20, 59% inhibition at 20µM, >3 and >3µM for OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2K, respectively. ACP-5862 inhibited the same transporters with IC₅₀ values of 12, >20, >20, 0.2 and >3µM, respectively.</p> <p>Overall, the likelihood for 100mg acalabrutinib to perpetrate a transporter DDI in humans is low, with the potential exceptions of BCRP in the intestine and renal MATE1 driven by inhibition by ACP-5862.</p>
7) other pharmacokinetic studies	NA
<p>4. Toxicology:</p> <p>Dimension of pivotal toxicology studies are in line with industry standard.</p>	
1) single-dose toxicity	No single-dose oral toxicity studies have been conducted.
2) repeated-dose toxicity	<p><u>Study title/ number: 28-day Oral Gavage Toxicity Study with ACP-196 Followed by a 4-Week Recovery Period in Male and Female Sprague Dawley Rats / 502513</u></p> <p>Acalabrutinib was administered by oral gavage at doses of 30, 100, or 300 mg/kg/day once daily for at least 28 days in Sprague Dawley rats. Mortality was observed in 3 males and 3 females at 300 mg/kg/day, and these unscheduled deaths were associated with hepatic, myocardial, and renal necrosis. Pancreatic inflammation was also observed in the males. Target organs of toxicity in the surviving rats were the liver, kidney, pancreas, and adrenals. Adverse findings in rats treated with 100 mg/kg/day included clinical signs (hunched posture, salivation, piloerection, and chromodacryorrhea), changes in hematology (↑ reticulocytes, ↑ neutrophils, and ↓ B-cells), organ weights (↓ thymus, ↓ spleen, and ↑ adrenal gland), and microscopic findings in the pancreas and kidneys.</p> <p>GLP compliance: Yes</p>



Study title/ number: ACP-196: A 91-Day Oral Toxicity Study in Rats with a 28-Day Recovery Period/ 2219-029

Acalabrutinib was administered by oral gavage at doses of 10, 30, or 100 mg/kg/day once daily for 91 days in Sprague Dawley rats. No acalabrutinib-related mortality was observed in this study and toxicity was primarily limited to macroscopic and microscopic findings in the pancreas observed at all doses. Findings included small pancreas, hemorrhage/pigment/inflammation/fibrosis of the islets, and subacute/chronic inflammation of the exocrine pancreas. Following the 28-day recovery period, the macroscopic findings and subacute/chronic inflammation were resolved; however, the incidences of hemorrhage/pigment/inflammation/fibrosis of the islets were similar to the incidences observed at the main study necropsy with slightly decreased severity.

GLP compliance: Yes

Study title/ number: ACP-196: A 26-Week Oral Toxicity Study in Rats with a 4-Week Recovery Period/ 2219-084

Key Study Findings

Mortality was observed at 300 mg/kg/day during the first 2 weeks of treatment and the highest dose was decreased to 200 mg/kg/day. Additional mortality was observed in animals treated with 300/200 mg/kg/day following the dose reduction. The causes of mortality were uremia/acute kidney failure and myocardial necrosis. Organs of toxicity of acalabrutinib in surviving animals included the kidney, liver, lung, mesenteric lymph node, and pancreas.

GLP compliance: Yes

Methods:

Dose and frequency of dosing: 0, 20, 100, or 300/200* mg/kg/day once daily for 26 weeks; 4-week recovery period.

*Animals in the 300 mg/kg/day group were placed on a 4-day dose holiday starting on Day 10 (main study females and all toxicokinetics animals) or Day 11 (main study males), then the dose was lowered to 200 mg/kg/day starting on Day 14 or Day 15, respectively.

Route of administration: Oral gavage

Species/Strain: Rat/Wistar Han

Number/Sex/Group: Main Study: 16/sex/group
Recovery: 6/sex/group



Age: ~5.5 weeks at receipt

Satellite groups/ unique design:

Toxicokinetics: 6/sex for 0 mg/kg/day group and 14/sex/day for 20, 100, and 300/200 mg/kg/day Groups

Animals found dead or euthanized *in extremis* during the first 17 days of the study were replaced. According to the methods section, a total of 9 rats were used as replacement animals and according to the morality results section, a total of 7 animals were replaced including 1 male prior to initiation of dosing and 6 females at 300 mg/kg/day (5 main study and 1 toxicokinetic).

Study title/ number: 28-day Oral Gavage Toxicity Study with ACP-196 in Male and Female Beagle Dogs Followed by a 4-Week Recovery Period/ 502515

Acalabrutinib was administered by oral gavage at doses of 3, 10, or 30 mg/kg/day once daily for at least 28 days in Beagle dogs. Hematology changes included decreases in B-cell counts in males at all doses (21-44%) and in females at 30 mg/kg/day (17-20%) compared to controls.

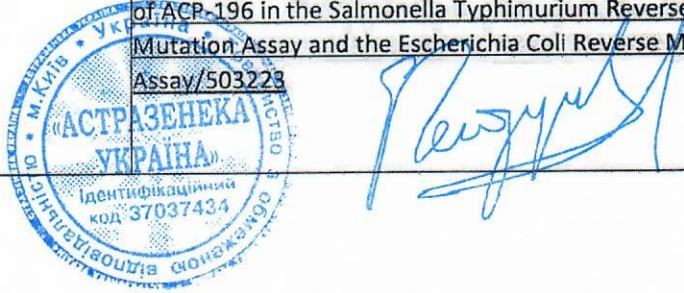
Organ weights were decreased in multiple organs at 30 mg/kg/day compared to controls including the spleen (↓ 13%), thymus (↓ 23%), prostate (↓ 30%), epididymides (↓ 14%), testes (↓ 12%), and ovaries (↓ 16%). Microscopic findings included lymphoid depletion in the spleen and congestion/erythrophagocytosis in the mesenteric lymph node that corresponded to a macroscopic finding of dark red discoloration observed at all doses of acalabrutinib. Increased incidences of findings in the kidney including tubular basophilia, papilla mineralization, and hyaline casts were observed in dogs treated with acalabrutinib.

GLP compliance: Yes

Study title/ number: ACP-196: A 39-Week Oral Capsule Toxicity Study in Dogs with a 4-Week Recovery Period/ 2219-098

Acalabrutinib was administered orally via gelatin capsules at doses of 10 or 30 mg/kg/day once daily for 39 weeks in Beagle dogs. Toxicities were limited to changes in clinical pathology starting by Weeks 4 or 13 and observed throughout the dosing period. Hematology changes consisted of reversible effects on red blood cell parameters including increases in mean cell volume (MCV; ↑ up to 10%) and mean cell hemoglobin (MCH; ↑ up to 6%) and decreases in mean cell hemoglobin concentration (MCHC; ↓ up to 5%) and red cell distribution width (RDW;



	<p>↓ up to 10%) in both males and females at 30 mg/kg/day compared to controls. Additionally, decreases in red cell mass (erythrocytes, hemoglobin, or hematocrit; ↓ up to 14%) were observed in females at 30 mg/kg/day compared to controls. Clinical chemistry changes included decreases in albumin in females at 30 mg/kg/day and in a single female at 10 mg/kg/day.</p> <p>GLP compliance: Yes</p> <p><u>Study title/ number: ACP-196: A 91-Day Oral Capsule Toxicity Study in Dogs with a 28- Day Recovery Period/ 2219-030</u></p> <p><u>Key Study Findings</u></p> <p>At the highest dose of 30 mg/kg/day, one female had increases in clinical chemistry parameters (ALT, alkaline phosphatase, urea nitrogen, and creatinine) and clinical signs that led to a 1-week dosing interruption of acalabrutinib (Days 46-52) in this animal. Dosing was resumed at 30 mg/kg/day and the animal finished the study.</p> <p>Organs of toxicity of acalabrutinib included the gut-associated lymphoid tissue (GALT), kidney, liver, mandibular and mesenteric lymph nodes, spleen, and thyroid/parathyroid.</p> <p>GLP compliance: Yes</p> <p><u>Methods:</u></p> <p>Dose and frequency of dosing: 0, 5, 10, or 30 mg/kg/day once daily for 91 days; 28-day recovery period. Due to veterinary observations, one female at 30 mg/kg/day (Animal # 149) was not dosed for a 1 week period on Days 46-52.</p> <p>Route of administration: Oral capsules</p> <p>Species/Strain: Dog/Beagle</p> <p>Number/Sex/Group: Main Study: 5/sex/group Recovery: 3/sex/group</p> <p>Age: 5-6 months at receipt</p> <p>Satellite groups/ unique design: None</p>
<p>3) genotoxicity: <i>in vitro</i></p>	<p><u>In Vitro Reverse Mutation Assay in Bacterial Cells (Ames)</u></p> <p><u>Study title/ number: Evaluation of the Mutagenic Activity of ACP-196 in the Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay and the Escherichia Coli Reverse Mutation Assay/503223</u></p> 

Key Study Findings:

Acalabrutinib did not increase in the number of revertant colonies in tester strains TA100, TA1535, TA 1537, and WP2 uvrA with or without metabolic activation. Tester strain TA98 increased the number of revertant colonies above the historical control data range both with and without metabolic activation in two separate experiments, but increases were less than 2-fold the concurrent control.

Acalabrutinib was negative for mutagenicity in the reverse mutation assay.

GLP compliance: Yes

Test system:

Salmonella typhimurium strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537; Escherichia coli tester strain WP2 uvrA; tested at concentrations up to 5000 ug/plate; +/- S9 activation.

Results:

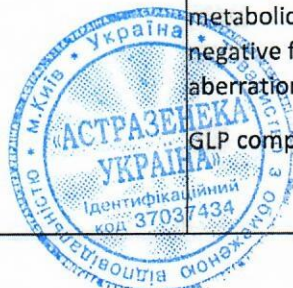
In tester strain TA98, acalabrutinib induced increases in the number of revertant colonies compared to the solvent control at dose levels of 3330 and 5000 ug/plate without S9-activation (up to 1.9-fold) and at 3330 ug/plate with S9-activation (up to 1.8-fold). These increases were below the criterion for a positive result for the TA98 strain of 3-fold the concurrent control used in this study. To verify these results, an additional experiment with concentrations up to 5000 ug/plate was conducted with the TA98 strain and similar results at 1000 (without S9 only) and 3330 ug/plate were observed in the second experiment. Although the increases in the number of revertant colonies were above the historical control data range in two separate experiments, since they were less than 3-fold the concurrent control they were considered to not be biologically relevant.

Study title/ number: Evaluation of the Ability of ACP-196 to Induce Chromosome Aberrations in Cultured Peripheral Human Lymphocytes (with Repeat Experiment)/ 503225

Key Study Findings:

Acalabrutinib did not induce chromosome aberrations in human peripheral blood lymphocytes with or without metabolic activation; therefore, acalabrutinib was negative for clastogenicity in the in vitro chromosome aberrations assay.

GLP compliance: Yes



	<p><u>Test system:</u></p> <p>Human peripheral blood lymphocytes; +/- S9 activation; exposure to acalabrutinib of 3, 24, or 48 hours without S9 activation and 3 hours with S9 activation; 24-48 hours fixation time; for cytogenetic assays, concentrations of up to 400 ug/mL for 3 hour exposure, 100 ug/mL for 24 hour exposure, and 150 ug/mL for 48 hour exposure.</p>
<p><i>in vivo</i> (including additional toxicokinetics assessment)</p>	<p><u>Study title/ number: In Vivo Micronucleus Assay in Rats/ AD92XN.125M012ICH.BTL</u></p> <p><u>Key Study Findings:</u></p> <p>Acalabrutinib did not induce an increase in the incidence of micronucleated polychromatic erythrocytes; therefore, acalabrutinib was negative for micronucleus induction and <i>in vivo</i> clastogenicity.</p> <p>GLP compliance: Yes</p> <p><u>Test system:</u></p> <p>Sprague-Dawley rats; males and females in dose range finding assay, males only in definitive assay; single oral dose of 0, 500, 1000, or 2000 mg/kg acalabrutinib; 24 hour (all doses) or 48 hour (0 and 2000 mg/kg only) bone marrow collection.</p>
<p>4) carcinogenicity:</p>	<p>Carcinogenicity studies have not been conducted and considered not required for this patient population.</p>
<p>long-term studies</p>	<p>N/A</p>
<p>short-term studies or mid-term studies</p>	<p>N/A</p>
<p>additional studies</p>	
<p>5) reproductive and developmental toxicity:</p>	
<p>effect on fertility and early embryonic development</p>	<p><u>Study title/ number: ACP-196: A Combination Study of Fertility and Embryo Fetal Developmental Toxicity in Rats with a Toxicokinetic Evaluation/ 2219-088</u></p> <p><u>Key Study Findings</u></p> <p>Acalabrutinib caused mortality related to kidney toxicity in males at 300 mg/kg/day. No effects on fertility or embryo-fetal development were observed at any dose level; therefore, the NOAEL for male fertility was 300 mg/kg/day and the NOAEL for female fertility and embryo-fetal toxicity was 200 mg/kg/day in rats. Exposures at these doses were approximately 18 times and 16 times, respectively, the human clinical exposure based on AUC at the recommended human dose.</p>



[Handwritten signature]

GLP compliance: Yes

Methods

Dose and frequency of dosing:

Males: 0, 30, 100, or 300 mg/kg/day; once daily dosing starting 28 days prior to pairing through mating and post mating period (77-79 days total).

Females: 0, 30, 100, or 200 mg/kg/day

Once daily dosing starting 14 days prior to pairing through Gestation Day (GD) 17

Route of administration: Oral gavage

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)

Number/Sex/Group: 25/sex/group

Satellite groups: Toxicokinetics:

9 males at 300 mg/kg/day administered 28 days prior to pairing through Day 28; 3 females at 0 mg/kg/day and 9 females/group at 30, 200, and 300 mg/kg/day administered from GD 6 through GD 17; females were received time-mated.

Study design:

Females were paired with males from the same treatment level until evidence of mating; maximum pairing period of 21 days (14 days with first male and 7 days with second successful male); day on which positive evidence of copulation was observed was considered GD 0; necropsy/cesarean section for females conducted on GD 20.

Study title/ number: ACP-196: A Study for Effects on Embryo Fetal Development in Rabbits with a Toxicokinetic Evaluation/ 2219-075

Key Study Findings

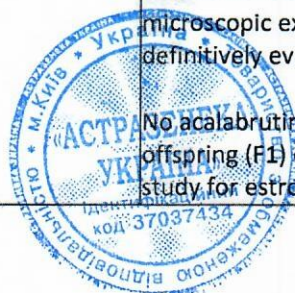
Acalabrutinib caused maternal toxicity at 100 and 200 mg/kg/day characterized by decreased food consumption, body weight gain, and body weight leading to mortality. Mortality was observed in all the animals in the 200 mg/kg/day group; therefore, developmental toxicity could not be assessed at this dose.

Fetal toxicity characterized by decreased fetal body weights and delayed fetal skeletal ossification was observed at the maternally toxic dose of 100 mg/kg/day. Maternal exposures at the 100 mg/kg/day dose were approximately 4 times the human clinical exposure based on AUC at the recommended human dose.

The NOAEL for maternal and developmental toxicity was 50 mg/kg/day in rabbits.



	<p>GLP compliance: Yes</p> <p><u>Methods</u></p> <p>Dose and frequency of dosing: 0, 50, 100, or 200 mg/kg/day; once daily GD 6-18.</p> <p>Route of administration: Oral gavage</p> <p>Species/Strain: Rabbit/New Zealand White Hra:(NZW)SPF Number/Sex/Group: 23 females/group</p> <p>Satellite groups: Toxicokinetics: 4 females/group</p> <p>Study design: Pregnant rabbits were administered acalabrutinib once daily on GD 6-18, scheduled necropsy/cesarean section conducted on GD 29. Due to deteriorating health, all surviving females at 200 mg/kg/day were terminated early on GD 21-23; uterine examinations and maternal necropsy were conducted but fetal evaluations were not conducted, therefore, developmental toxicity could not be assessed at 200 mg/kg/day.</p>
embryotoxicity	See study 2219-088.
prenatal and postnatal toxicity	<p><u>Study title/ number: ACP-196: A Study of Toxic Effects on Pre- and Postnatal Development, including Maternal Function in Rats/ 2219-111.</u></p> <p><u>Key study findings</u></p> <p>No effect of acalabrutinib was observed on mean body weight, body weight change, or food consumption in parental (P) females during gestation or lactation at any of the dose levels evaluated. No adverse test article-related effects were seen on clinical observations or survival in P females at 50 mg/kg.</p> <p>One P female at 100 mg/kg and 2 P females at 150 mg/kg were euthanized moribund due to fetal dystocia or incomplete delivery. Clinical signs associated with dystocia were apparent prior to euthanasia.</p> <p>Potential acalabrutinib-associated macroscopic changes in P females included red discoloration of the mandibular and/or mediastinal lymph node in all acalabrutinib treated groups. These changes may be test article-related due to involvement of both lymph nodes, however, without microscopic examination, this relationship could not be definitively evaluated.</p> <p>No acalabrutinib-related effects were observed on offspring (F1) or the F1 pups selected to continue on the study for estrous cyclicity, mating, fertility and fecundity</p>



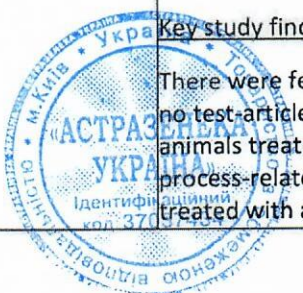
[Handwritten signature]

	<p>indices, and uterine implantation evaluations.</p> <p>The NOAEL for parental females was considered to be 50 mg/kg based on the low incidence of dystocia observed at dose levels ≥ 100 mg/kg. In the offspring, the NOAEL for survival, growth, and physical and functional development was considered to be 150 mg/kg.</p> <p><u>Methods:</u></p> <p>Dose and frequency of dosing: The parental (P) time-mated female rats received acalabrutinib at 0, 50, 100, or 150 mg/kg once daily via oral gavage from gestation (GD) 6 through lactation day (LD) 20. Offspring were not directly dosed but could be exposed to test material in-utero and via the milk.</p> <p>Route of administration: Oral gavage</p> <p>Species/Strain: Rat/ CD⁰ [CrI:CD⁰(SD)]</p> <p>Number/Sex/Group: P = 25 females/group Toxicokinetics: first 6 P females/group</p> <p>Study design: Parental time-mated female rats received acalabrutinib once daily from GD 6 through LD 20. The effects on the pregnant/lactating female and on the development of the conceptus and the offspring from implantation through weaning were evaluated.</p> <p>Assessment of toxicity for P animals included clinical signs, body weights, and food consumption during gestation and lactation, parturition and litter data, success in rearing offspring to weaning, and anatomical pathology. Assessment for plasma levels of the test article was conducted for P females. Observations of the offspring (F1) included survival, sex, body weights, gross abnormalities, and physical development. Following weaning, selected F1 animals were observed for clinical signs, body weights, and anatomical pathology including a uterine examination. The selected F1 animals were also evaluated for growth, sexual maturation, behaviour, functional observational battery (FOB) evaluations, estrous cycle determination, reproductive performance, and fertility.</p> <p>GLP compliance: Yes</p>
<p>studies in which the drug is administered in the offspring (juvenile animals) and/or late effect is assessed</p>	<p>Not conducted.</p>
<p>6) local tolerance</p>	<p>No local tolerance studies have been conducted as acalabrutinib will be administered via the oral route.</p>



[Handwritten signature]

7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody production)	Antigenicity studies have not been conducted because there was no evidence of antigenicity potential of acalabrutinib in repeat-dose toxicity studies or in clinical trials.
immunotoxicity	Immunotoxicity studies have not been conducted with acalabrutinib because there was no evidence of immunological effects of acalabrutinib in repeat-dose toxicity studies or in clinical trials.
mechanistic study	Mechanistic studies have not been conducted. At exposures in nonclinical species approximating the clinical exposure, the principal findings have been related to acalabrutinib pharmacology. Investigative toxicology studies of the rat-specific pancreas finding that is commonly observed with BTK inhibitors are described in Other Studies.
drug dependence	Dependence studies have not been conducted with acalabrutinib because there was no conclusive evidence of any adverse effects on the central and peripheral nervous systems in safety pharmacology and repeat dose toxicity studies or in clinical trials.
toxicity of metabolites	No specific studies were conducted with acalabrutinib metabolite (ACP-5862) as the major metabolite of acalabrutinib identified in humans was present in rats and dogs after oral dosing.
toxicity of impurities	<p>Studies included a 14-day toxicology study in rats to qualify the process impurity and in vitro genetic toxicology studies of impurities.</p> <p><u>Study title/ number: ACP-196 Lot 2584-75-1: A 14-Day Oral Toxicity Study in Wistar Han Rats/2219-063</u></p> <p>To qualify the process impurity, this study evaluated the toxicity of acalabrutinib containing levels of a process-related impurity (5 or 25 mg/kg/day; Lot # 2584-75-1) compared to acalabrutinib without the impurity (25 mg/kg/day) or a vehicle control administered by oral gavage for 14 days in Wistar Han rats. Assessment of toxicity included mortality, clinical observations, body weight, food consumption, ophthalmoscopic examinations, clinical and anatomic pathology, and toxicokinetics.</p> <p><u>Key study findings:</u></p> <p>There were few toxicity findings observed in this study and no test-article microscopic lesions were observed in animals treated with the acalabrutinib containing the process-related impurity (Lot # 2584-75-1). One animal treated with acalabrutinib alone at 25 mg/kg had findings</p>



	<p>in the islets of the pancreas consisting of degeneration of islet cells, haemorrhage, fibrosis, mixed cell inflammation, and pigmented macrophages.</p> <p>Overall, the toxicology profile of acalabrutinib containing the process-related impurity and acalabrutinib alone were similar at a dose of 25 mg/kg/day for 14 days.</p> <p><u>Genetic Toxicology Studies with Impurities</u> Multiple in vitro bacterial reverse mutation assays (studies AE24KN.5021CH.BTL, AE38BU.502008ICH.BTL, AE28XD.502005ICH.BTL and AE25YJ.502005ICH.BTL) and an in vitro chromosomal aberrations assay (study AE24KN.341ICH.BTL) were conducted to assess the potential for the impurities to induce genotoxicity. All specified impurities in these studies were negative for mutagenic potential.</p> <p>One process-related substance was found to be mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation assay (study AE44YR.502005ICH.BTL), which is appropriately controlled at release of acalabrutinib drug substance.</p> <p><u>Impurity Qualification</u> During the nonclinical safety program, qualification of process-related substances, impurities, and degradants was performed in compliance with guidance related to the quality of drug substance and drug product (ICH Q3A(R2), ICH Q3B(R2)) as well as guidance on assessment and control of mutagenic impurities (ICH M7). Toxicology batches of acalabrutinib have contained relevant amounts of related substances (process impurities and degradants) to support their qualification during the general toxicity program. Where necessary, in vitro and in vivo studies have been conducted to achieve desired qualification levels for certain impurities.</p> <p>Therefore, all specified impurities have been qualified and support the proposed drug substance and drug product specification.</p>
<p>other</p>	<p><u>Pancreas</u></p> <p>Several investigative GLP toxicology studies in the rat up to 13 weeks in duration (studies 2219-010, 2219-041 and 2219-050) were conducted to provide information about a pancreas finding in rats with similar histological features to an age-, gender-, and strain related background lesion known in this species.</p> <p>Microscopic pancreas findings in male and female Sprague-Dawley rats and in male Wistar Han rats after treatment with acalabrutinib included haemorrhage/pigment/inflammation/fibrosis of the islets and subacute/chronic inflammation of the exocrine pancreas. The islet findings in acalabrutinib-treated rats showed a</p>



similar gender, and strain predisposition as has been reported for the spontaneous background lesion.

The pancreas findings in rats are considered a non-adverse exacerbation of spontaneous background lesions in a predisposed species, and not relevant to human risk assessment. Pancreas findings have not been observed with acalabrutinib treatment in other nonclinical test species.

Phototoxicity

Phototoxicity evaluations were performed using the standard GLP study in NIH-3T3 mouse fibroblasts (study 9316-101051). In addition, a GLP photo-Ames assay was performed (study 503224).

The results of the 3T3 assay were positive only at concentrations well above the clinical Cmax (i.e. 51-fold higher than total Cmax in patients at the intended therapeutic dose). The results of the photo-Ames assay were negative.

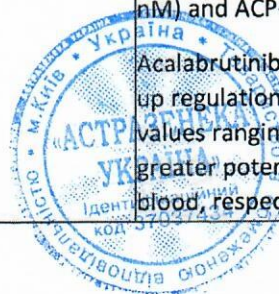
5. Conclusions on non-clinical study

The nonclinical development program for acalabrutinib was conducted in various cellular assay systems, and in the mouse, rat, rabbit, and dog, to evaluate the pharmacology, pharmacokinetics, general toxicology, reproductive and developmental effects, and the genotoxic potential of acalabrutinib.

Acalabrutinib and its active metabolite ACP-5862 inhibited BTK with IC50 values of 3.0 nM and 5.0 nM, respectively. Covalent binding for BTK was demonstrated in adenosine triphosphate (ATP) competition assays and data from the BTK-wild type compared to the BTK Cys481Ser mutant confirmed that acalabrutinib and ACP-5862 bind covalently to C481 in the ATP pocket of BTK. In the kinase selectivity screens, compared to the inhibition of BTK at 1 μM, acalabrutinib and/or ACP-5862 showed >65% inhibition for BMX, BRK (PTK6), ERBB2, ERBB4, LIMK1, MEK5, TEC, and TXK based on Kd values.

The in vitro activity of acalabrutinib and ACP-5862 on BTK in cells was evaluated in Ramos B lymphoma cells, human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), and human whole blood. Both acalabrutinib and ACP-5862 showed binding to BTK in the Ramos (Burkitt's lymphoma) cell line, with a 3-fold difference between acalabrutinib (EC50=13 nM) and ACP-5862 (EC50=39 nM).

Acalabrutinib and ACP-5862 inhibited BCR-mediated CD69 up regulation in both PBMCs and whole blood with EC50 values ranging from 6 nM to 64 nM and 4-fold and 7-fold greater potency with acalabrutinib in PBMCs and whole blood, respectively. The effects of acalabrutinib on CD86



[Handwritten signature]

and CD69 cell surface expression in gated B cells were evaluated following ex vivo B cell activation in splenocytes from mice administered a single oral dose of acalabrutinib. The ED50 of acalabrutinib administered orally ranges between 0.34 and 1.8 mg/kg for the inhibition of CD86 expression and 0.16 and 1.3 mg/kg for the inhibition of CD69 expression. Additionally, the in vivo activity of acalabrutinib against malignant B cells was assessed in human xenograft models in mice. Treatment with acalabrutinib at a dose of 12.5 mg/kg twice daily (BID) resulted in tumor growth inhibition in models of diffuse large B cell lymphoma and mantle cell lymphoma.

Other pharmacology studies compared the effects of acalabrutinib and ibrutinib on other types of immune cells and platelet function and thrombus formation. In studies conducted to compare the effects of acalabrutinib and ibrutinib on T cells and natural killer (NK) cells, results showed that while ibrutinib had multiple effects including decreases in T helper cell development, NK cytolytic function, and IFN γ production in CD8 T cells, acalabrutinib had either no effect or modest effects on T cells and NK cells. Based on the results of the in vitro and in vivo assays evaluating and comparing the effects of acalabrutinib and ibrutinib on platelet function, acalabrutinib appears to have fewer effects than ibrutinib on platelets in aggregometry assays and in a humanized mouse model of thrombus formation.

Safety pharmacology studies assessed the effects of acalabrutinib on the cardiovascular, central nervous system (CNS), and respiratory function. Following single oral doses, acalabrutinib had no toxicologically-significant effects on cardiovascular function in a cardiovascular study in telemetered dogs, and had no effects on neurobehavioral function, rectal temperature, or respiratory function in CNS and respiratory studies conducted in male rats.

Acalabrutinib appears to be well absorbed from the g.i.tract following oral administration. Both acalabrutinib and ACP-5862 bound to protein in the plasma of various species in a concentration-independent manner. The fraction unbound was 0.025 for acalabrutinib and 0.014 for ACP-5862. Acalabrutinib partitioned essentially evenly between blood and plasma with human blood to plasma ratio of 0.79. In a quantitative whole-body autoradiography study in rats following a single oral administration of radiolabeled acalabrutinib, the drug was widely distributed with the highest radioactivity observed in the large intestine, liver, uveal tract, kidney cortex, extraorbital lacrimal gland, intra-orbital lacrimal gland, kidney medulla, kidney, adrenal glands, cecum, and small

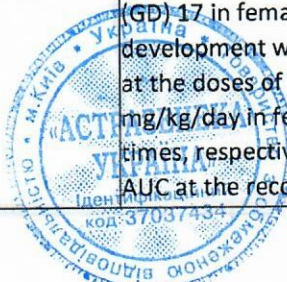


[Handwritten signature]

findings in these animals included hepatocyte degeneration/necrosis in the liver, and hemorrhage/inflammation/necrosis in the heart. The causes of mortality were determined to be uremia/acute kidney failure and myocardial necrosis. In surviving animals, clinical pathology changes included increases in lymphocytes, monocytes, total bilirubin, gamma-glutamyl transferase (GGT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), urea nitrogen, and creatinine, and decreases in triglycerides. The organs of toxicity of acalabrutinib in surviving animals included the kidney, liver, lung, mesenteric lymph node, and pancreas.

In the 39-week study in dogs, acalabrutinib was administered orally via gelatin capsules at doses of 0, 10, or 30 mg/kg/day once daily for 39 weeks with a 4-week recovery period. Toxicities were limited to changes in clinical pathology consisting of reversible effects on red blood cell parameters including decreases in red cell mass and decreases in albumin. Acalabrutinib produced more toxicity in the 3-month (91-day) dog study when administered at doses of 0, 5, 10, or 30 mg/kg/day for 91-days with a 28-day recovery period. At the highest dose of 30 mg/kg/day, one female had increases in clinical chemistry parameters (ALT, alkaline phosphatase, urea nitrogen, and creatinine) and clinical signs that lead to a 1-week dosing interruption of acalabrutinib (Days 46-52) in this animal. Dosing was resumed at 30 mg/kg/day and the animal finished the study. Decreased body weight and food consumption were observed in females at all doses compared to vehicle controls. Hematology changes were consistent with the findings in the 9-month study and included decreases in red cell mass (erythrocytes, hemoglobin, and hematocrit) with corresponding increases in mean cell volume(MCV) and reticulocytes. Organs of toxicity of acalabrutinib observed in the 91-day study included the gut-associated lymphoid tissue (GALT), kidney, liver, mandibular and mesenteric lymph nodes, spleen, and thyroid/parathyroid.

A combination fertility and embryo-fetal development study was conducted in rats with acalabrutinib administered once daily at doses of 0, 30, 100, or 300 mg/kg/day starting 28 days prior to pairing through mating and a postmating period (77-79 days total) in males and at doses of 0, 30, 100, or 200 mg/kg/day starting 14 days prior to pairing through Gestation Day (GD) 17 in females. No effects on fertility or embryo-fetal development were observed at any dose level. Exposures at the doses of 300 mg/kg/day in males and 200 mg/kg/day in females were approximately 18 times and 16 times, respectively, the human clinical exposure based on AUC at the recommended human dose. The



[Handwritten signature]

pharmacokinetic analysis from a pilot pre- and post-natal development study in which acalabrutinib was administered orally to pregnant female rats from GD 6 through delivery until lactation day (LD) 12 confirmed the presence of acalabrutinib and its active metabolite in fetal rat plasma on GD 18 and in maternal milk and pup plasma on LD 18.

In an embryo-fetal development study in female rabbits, once daily administration of acalabrutinib at doses of 0, 50, 100, or 200 mg/kg/day on GD 6-18 resulted in maternal toxicity at 100 and 200 mg/kg/day characterized by decreased food consumption, body weight gain, and body weight leading to mortality. Mortality was observed in all the animals in the 200 mg/kg/day group; therefore, developmental toxicity could not be assessed at this dose. Fetal toxicity characterized by decreased fetal body weights and delayed fetal skeletal ossification was observed at the maternally toxic dose of 100 mg/kg/day. Maternal exposures at the 100 mg/kg/day dose were approximately 4 times the human clinical exposure based on AUC at the recommended human dose.

Acalabrutinib was not mutagenic in the in vitro bacterial reverse mutation test or clastogenic in the in vitro chromosomal aberrations assay in peripheral human lymphocytes or in the in vivo bone marrow micronucleus assay in rats. No carcinogenicity studies have been conducted or are required to support marketing of acalabrutinib for the current indication.

The nonclinical pharmacology and toxicology data supports the proposed clinical indication.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

S Redmond 25th January 2021

(signature)

Sean Redmond

(full name)

{Procedure is supplemented with a new Annex 29 in accordance with Order of the Ministry of Health No. 1528 as of June 27, 2019}



Redmond

	Додаток 29 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)
--	---

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	КАЛКВЕНС (міжнародна непатентована назва — акалабрутиніб)
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє) Інший лікарський засіб Нова діюча речовина (ДР)
2) проведені дослідження	Так
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Акалабрутиніб — це інгібітор тирозинкінази Брутона (ТКБ). ТКБ — це сигнальна молекула шляхів В-клітинного рецептора (BCR), що розпізнає антиген, та рецептора цитокинів, що експресується у В-клітинах, мієлоїдних клітинах, опасистих клітинах і тромбоцитах. Роль ТКБ у передачі сигналів через поверхневі рецептори В-клітин призводить до активації шляхів, необхідних для В-клітинної міграції, хемотаксису та адгезії. Постійна активація шляху ТКБ бере участь у проліферації та виживанні клітин при різних злоякісних новоутвореннях В-клітин. Було показано, що акалабрутиніб зв'язує ТКБ в клітинах лімфоми <i>in vitro</i> , а також інгібує експресію CD69, зумовлену рецепторами В-клітин, в мононуклеарних клітинах периферичної крові. <i>In vivo</i> акалабрутиніб продемонстрував пригнічення росту пухлини в моделях мантійноклітинної лімфоми, дифузної крупноклітинної В-клітинної лімфоми та хронічного лімфоцитарного лейкозу.
2) вторинна фармакодинаміка	Дослідження 840290, 840327, 100032432 та 100033052: Акалабрутиніб та АСР-5862 оцінювали у радіолігандних аналізах із застосуванням різноманітного набору з 80 рецепторів, іонних каналів та транспортерів. $\geq 50\%$ інгібування специфічного зв'язування з лігандом спостерігалось лише для аденозинових рецепторів А2А та А3 та нейрокініну 2 (NK2). Всі значення K_i були вище від спостережуваних пікових клінічних концентрацій акалабрутинібу та АСР-5862, що вказує на низький потенціал фізіологічно значущих ефектів у пацієнтів, які отримували лікування за передбаченою клінічною схемою дозування.

3) фармакологія безпеки

Параметри опорних клінічних досліджень фармакології безпеки відповідають галузевим стандартам.

Центральна нервова система (ЦНС)

Дослідження 503222: У модифікованому тесті Ірвіна, проведеному відповідно до належної лабораторної практики (GLP), самцям щурів лінії Спраг-Доулі (8/група) вводили одноразову пероральну дозу акалабрутинібу (30, 100 або 300 мг/кг), носія (0,4 % гідроксипропілметилцелюлози з 0,2 % Твін 80 у воді) або хлорпромазину позитивного контролю (20 мг/кг). Детальні клінічні ознаки з функціональними оцінками ЦНС, в тому числі сенсорні, рухові та поведінкові кінцеві точки і ректальну температуру, вимірювали перед введенням дози та через 1, 2, 4, 6 та 24 години після введення дози, смертність перевіряли двічі на добу, а масу тіла вимірювали перед введенням дози. Акалабрутиніб не впливав на нейроповедінкову функцію або ректальну температуру після одноразового перорального введення дози до 300 мг/кг.

Дихальна система

Дослідження 503221: У дослідженні, проведеному відповідно до вимог GLP, самцям щурів лінії Спраг-Доулі (10/група) вводили одноразову пероральну дозу акалабрутинібу (30, 100 або 300 мг/кг), носія (0,4 % гідроксипропілметилцелюлози з 0,2 % Твін 80 у воді) або баклофену позитивного контролю (40 мг/кг). Параметри дихання (частота дихання, дихальний об'єм, хвилинний об'єм, пікова швидкість вдиху та пікова швидкість видиху) оцінювали з інтервалом у 30 хвилин протягом перших 4 годин після введення дози з використанням плетизмографії корпусу тіла. Акалабрутиніб не впливав на респіраторну функцію після одноразового перорального введення дози до 300 мг/кг.

Серцево-судинна система

Потенціал акалабрутинібу до інгібування гена специфічних калієвих каналів серця людини (hERG), оцінювали у двох окремих дослідженнях *in vitro*, проведених відповідно до вимог GLP. В одному дослідженні (503219) акалабрутиніб в концентрації 10 мкМ продемонстрував 25,1 % інгібування хвостового струму hERG, виміряного в клітинах HEK-293, стабільно трансфікованих кДНК hERG-1. У другому дослідженні (794950) вплив акалабрутинібу (1 та 10 мкМ) та АСП-319 (інгібітор P13K δ ; 1, 3, 10 та 30 мкМ) як окремо, так і в

	<p>комбінації, на хвостові струми hERG вимірювали в клітинах CHO-K1, що експресують канал hERG. Акалабрутиніб окремо пригнічував хвостовий струм hERG на 8,2 % при 1 мкМ та на 24,9 % при 10 мкМ. У присутності акалабрутинібу (10 мкМ) АСП-319 інгібував хвостовий струм hERG залежно від концентрації зі значенням IC₅₀ 10,3 мкМ для АСП-319. Значення IC₅₀ для інгібування струму hERG для акалабрутинібу не визначались в жодному дослідженні.</p> <p>Дослідження 594019: У дослідженні серцево-судинної системи <i>in vivo</i>, проведеному відповідно до вимог GLP, собакам породи бігль (4 самці) з радіотелеметричними приладами вводили одноразові пероральні дози носія (0,4 % гідроксипропілметилцелюлози з 0,2 % Твін 80 у воді) та акалабрутинібу (3, 10 та 30 мг/кг) відповідно до плану підвищення дози з інтервалом приблизно 3–7 днів між дозами. Вимірювання серцево-судинної функції, в тому числі частоти серцевих скорочень, артеріального тиску (середнього, систолічного та діастолічного), пульсового тиску і ЕКГ, на основі яких були отримані інтервали ЕКГ (PR, QRS, RR, QT і QT, скоригований на частоту серцевих скорочень), а також температури тіла, проводили безперервно, починаючи приблизно за 1 годину до введення носія або акалабрутинібу та закінчуючи через 24 години після дозування. Акалабрутиніб не мав токсикологічно значущого впливу на серцево-судинну функцію після одноразового перорального введення дози до 30 мг/кг у цьому дослідженні.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Номери валідаційних звітів: 502782, 502793, 2219-051, 2219-012, 2219-033 та 2219-017. Методи визначення акалабрутинібу були розроблені в плазмі крові миші, щура, собаки та кролика. Зразки готували шляхом осадження білка з кількісним аналізом за допомогою високоефективної рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектроскопією (ВЕРХ-МС/МС).</p>
2) Всмоктування	<p><u>ХТ138100</u> — Акалабрутиніб продемонстрував високу пасивну проникність через моношарову систему клітин MDCK, що вказує на його здатність добре всмоктуватися зі шлунково-кишкового тракту.</p> <p><u>0112-0001</u> — Після одноразового перорального введення 5 мг/кг самицям мишей BALB/c акалабрутиніб швидко та активно всмоктується (T_{max} – 0,08 год та пероральна біодоступність – 62 %).</p>

	<p><u>2219-003</u> — У самців щурів лінії Спраг-Доулі, яким вводили пероральну дозу 5 мг/кг акалабрутинібу, спостерігалось швидке всмоктування (T_{max} – 0,25 год) та пероральна біодоступність від 21 % до 23 %.</p> <p><u>2219-001</u> — У самців собак породи бігль після одноразової пероральної дози 2,5 мг/кг акалабрутинібу також швидко всмоктувався (T_{max} – 0,5 год) з пероральною біодоступністю від 53 % до 58 %.</p> <p><u>2219-004</u> — Після одноразового перорального введення (2,5 мг/кг) яванським макакам T_{max} для акалабрутинібу становив від 0,5 до 2 годин із пероральним значенням біодоступності від 6 % до 10 %.</p> <p>В цілому, доклінічні дані свідчать про те, що акалабрутинібу швидко і активно всмоктується при пероральному прийманні, що, ймовірно, зумовлено ступенем передсистемного метаболізму в печінці.</p>
3) Розподіл	<p><u>XS-0850</u> — Найбільш доцільним способом вимірювання зв'язування акалабрутинібу з білками плазми було використання вимірювання [^{14}C]-акалабрутинібу шляхом ультрацентрифугування. За цих умов акалабрутинібу в плазмі мав помірний та високий ступінь зв'язування в плазмі крові зі значеннями незв'язаних фракцій 0,246, 0,08, 0,316, 0,058 та 0,025 у плазмі крові мишей, щурів, собак, мавп та людини відповідно. Зв'язування з сироватковим альбуміном людини також вимірювали зі значенням незв'язаної фракції 0,06. Зв'язування з білками плазми крові по суті не залежало від концентрації.</p> <p>У тому ж дослідженні основний метаболіт акалабрутинібу (АСР-5862) продемонстрував значення незв'язаних фракцій 0,014, 0,002, 0,057 і 0,014 в плазмі крові мишей, щурів, собак і людини відповідно.</p> <p><u>XS-0947</u> — Акалабрутинібу розподіляється по суті рівномірно між клітинами крові та плазмою із середнім співвідношенням крові до плазми 1,37, 0,87, 1,06, 0,83 та 0,79 у крові мишей, щурів, собак, мавп та людини.</p> <p><u>8338525</u> — У кількісному дослідженні авторадіографії всього тіла у самців пігментованих щурів Лонг-Еванс після однократного перорального (100 мг/кг) введення [^{14}C]-акалабрутинібу радіоактивність була широко розподілена в тканинах. Найвища радіоактивність спостерігалась у товстій кишці, печінці, увеальному тракці, кірковій речовині нирки, позаочній слізній залозі, внутрішньоочній</p>

	<p>слізній залозі, мозковій речовині нирки, нирках, надниркових залозах, сліпій кишці та тонкій кишці.</p> <p>Радіоактивність, як правило, швидко виводилася з тканин, причому багато тканин мали рівень нижче межі кількісного визначення (BLQ) через 24 години після введення дози. До 168 годин після введення дози всі тканини мали BLQ, за винятком увеального тракту ока.</p>
4) Метаболізм	<p><u>8338525, 8338256, 8340639, 8341070</u> — Профіль метаболізму акалабрутинібу оцінювали у щурів, собак та людини після перорального введення 100 мг/кг, 30 мг/кг та 100 мг матеріалу, міченого [¹⁴C], відповідно. У всіх видів акалабрутиніб широко метаболізувався, в плазмі крові та виділеннях було виявлено понад 36 унікальних метаболітів.</p> <p>Метаболізм акалабрутинібу протікає за 3 основними шляхами: окиснювальна атака на піролідінове кільце, гідроліз аміду та кон'югація глутатіону.</p> <p>Основними циркулюючими компонентами в плазмі крові людини після введення акалабрутинібу були незмінені акалабрутиніб та АСР-5862 (M27), що утворюються в результаті окислення піролідину, розкриття кільця та перебудови.</p> <p>Інших значущих метаболітів у плазмі людини не було. Загальна концентрація циркулюючого АСР-5862 в плазмі крові була приблизно в 2,7 рази вище, ніж концентрація акалабрутинібу, на підставі порівняння AUC_{0-t} після введення 100 мг акалабрутинібу людині.</p> <p><u>ХТ134082, ХТ164096</u> — За допомогою комбінації мікросомальних досліджень печінки людини (+/- специфічні інгібітори ізоформ СYP) та рекомбінантних досліджень СYP було показано, що СYP3A4/5 є основним Р450, відповідальним за метаболізм як акалабрутинібу, так і АСР-5862.</p>
5) Виведення	<p><u>8338525</u> — Виведення [¹⁴C]-акалабрутинібу вивчали на самцях і самицях щурів лінії Спраг-Доулі після перорального введення (100 мг/кг). Більшість дози (88–91 %) була виділена з фекаліями, переважно протягом перших 48 годин після введення. Виведення з сечею було низьким (2,7-3,6 %). Через 96 годин після дозування в тілі залишався лише 1 % дози.</p> <p><u>8338526</u> — Після перорального (30 мг/кг) введення [¹⁴C]-акалабрутинібу самцям і самицям собак породи бігль більша частина дози (69-72 %) була виділена з фекаліями, а 15 % — з сечею.</p>

	<p><u>ESN0330</u> — У щурів з канюльованими жовчними протоками після внутрішньовенного введення 69 % дози виводилося з жовчю. Після перорального введення 39 % дози виводилося з жовчю. У собак 19 % дози виводилося з жовчю після перорального введення.</p>
6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>При клінічній дозі 100 мг акалабрутинібу розрахункові значення S_{max} незв'язаної форми лікарського засобу в плазмі крові для акалабрутинібу та АСР-5862 становили 0,036 та 0,012 мкМ відповідно. Всі значення IC_{50} в цьому розділі слід розглядати в порівнянні з цими концентраціями.</p> <p><u>ХТ135097, ХТ165071</u> — Досліджувався прямиий потенціал інгібування СYP для акалабрутинібу (від 3 до 100 мкМ) із застосуванням панелі ферментативної активності. Акалабрутиніб не демонстрував значного ефекту на СYP 1A2, 2B6, 2C19 та 2D6 ($IC_{50} > 100$ мкМ) та виявляв помірне інгібування СYP 2C8 (IC_{50} 37 мкМ), 2C9 (IC_{50} 28 мкМ) та СYP3A4/5 (IC_{50} 57–69 мкМ). Усі IC_{50} для АСР-5862 були > 20 мкМ, за винятком СYP2C8 та СYP2C9, де значення IC_{50} були відповідно 6,7 та 17 мкМ. За результатами введення акалабрутинібу у дозі 100 мг системні ДДІ через пряме інгібування СYP малоімовірні. Однак ДДІ через інгібування СYP3A4/5 в стінці кишечника не можна виключати.</p> <p>В аналізах інгібування СYP залежно від часу було виявлено, що акалабрутиніб є слабким інгібітором СYP 2C8, 2C9 і 3A4/5, залежним від часу. На підставі моделювання РВРК не очікується, що акалабрутиніб підвищує системні концентрації субстратів СYP3A4/5, що застосовується одночасно.</p> <p><u>ХТ133111, ХТ163068</u> — Потенціал індукції СYP акалабрутинібом досліджували із використанням гепатоцитів людини. Акалабрутиніб (50 мкМ) спричиняв незначне збільшення мРНК СYP1A2, 2B6 та СYP3A4 (до 3 разів). АСР-5862 (50 мкМ) спричиняв подібне збільшення мРНК СYP3A4, але не впливав на СYP1A2 або 2B6. Ці дані дозволяють припустити, що клінічно значуща індукція печінкових СYP та шлунково-кишкового СYP3A4 малоімовірна при застосуванні акалабрутинібу.</p>
	<p>При клінічній дозі 100 мг акалабрутинібу розрахункові значення S_{max} незв'язаної форми лікарського засобу в плазмі крові для акалабрутинібу та АСР-5862 становили 0,036 та 0,012 мкМ відповідно. Всі значення IC_{50} в цьому розділі слід розглядати в порівнянні з цими концентраціями.</p> <p><u>ХТ135097, ХТ165071</u> — Досліджувався прямиий потенціал інгібування СYP для акалабрутинібу (від</p>

3 до 100 мкМ) із застосуванням панелі ферментативної активності. Акалабрутиніб не демонстрував значного ефекту на СYP 1A2, 2B6, 2C19 та 2D6 ($IC_{50} > 100$ мкМ) та виявляв помірне інгібування СYP 2C8 (IC_{50} 37 мкМ), 2C9 (IC_{50} 28 мкМ) та СYP3A4/5 (IC_{50} 57–69 мкМ). Усі IC_{50} для АСР-5862 були > 20 мкМ, за винятком СYP2C8 та СYP2C9, де значення IC_{50} були відповідно 6,7 та 17 мкМ. За результатами введення акалабрутинібу у дозі 100 мг системні ДДІ через пряме інгібування СYP малоїмовірні. Однак ДДІ через інгібування СYP3A4/5 в стінці кишечника не можна виключати.

В аналізах інгібування СYP залежно від часу було виявлено, що акалабрутиніб є слабким інгібітором СYP 2C8, 2C9 і 3A4/5, залежним від часу. На підставі моделювання РВРК не очікується, що акалабрутиніб підвищує системні концентрації субстратів СYP3A4/5, що застосовується одночасно.

ХТ133111, ХТ163068 — Потенціал індукції СYP акалабрутинібом досліджували із використанням гепатоцитів людини. Акалабрутиніб (50 мкМ) спричиняв незначне збільшення мРНК СYP1A2, 2B6 та СYP3A4 (до 3 разів). АСР-5862 (50 мкМ) спричиняв подібне збільшення мРНК СYP3A4, але не впливав на СYP1A2 або 2B6. Ці дані дозволяють припустити, що клінічно значуща індукція печінкових СYP та шлунково-кишкового СYP3A4 малоїмовірна при застосуванні акалабрутинібу.

BS001953-23 — Вивчався потенціал акалабрутинібу та АСР-5862 інгібувати печінкову мікросомальну уридиндифосфат-глюкоуронілтрансферазу людини 1A1 (UGT1A1) та ізоферменти UGT2B7. Для обох ізоформ значення IC_{50} були більше 3 мкМ. Отже, за клінічних умов акалабрутиніб не повинен спричиняти системний ДДІ для цих двох ізоформ UGT.

ХТ138100, ХТ168092, XS31144 — Потенціал акалабрутинібу та АСР-5862 інгібувати ряд транспортерів лікарського засобу досліджували на відповідних моделях клітинних ліній (клітини Caco-2, MDCKII-BCRP або HEK293, що експресують відповідні транспортери).

Акалабрутиніб інгібував MDR1 (P-глікопротеїн) та BCRP зі значеннями IC_{50} , що дорівнювали 18 та 41 мкМ відповідно. Значення для АСР-5862 становили > 20 та 6 мкМ відповідно. Акалабрутиніб інгібував транспортери печінкового захоплення зі значеннями $IC_{50} > 20$ мкМ як для OATP1B1, так і для OATP1B3, тоді як для АСР-5862 значення становили відповідно 10 мкМ та > 20 мкМ.

	<p>Акалабрутиніб був слабким інгібітором ниркових транспортерів лікарського засобу зі значеннями IC₅₀ > 20, > 20, 59 % інгібування при 20 мкМ, > 3 та > 3 мкМ для OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 та MATE2K відповідно. ACP-5862 інгібував ті самі транспортери зі значеннями IC₅₀ 12, > 20, > 20, 0,2 та > 3 мкМ відповідно.</p> <p>Загалом, ймовірність того, що 100 мг акалабрутинібу призведе до DDI транспортера у людей, є низькою, за потенційними винятками BCRP в кишечнику та ниркового MATE1, обумовлених інгібуванням ACP-5862.</p>
7) Інші фармакокінетичні дослідження	Н/З
4. Токсикологія:	
Параметри опорних клінічних досліджень токсикології відповідають галузевим стандартам.	
1) Токсичність у разі одноразового введення	Дослідження токсичності у разі одноразового перорального введення не проводилися.
2) Токсичність у разі повторних введень	<p><u>Назва/номер дослідження: 28-денне дослідження токсичності лікарського засобу ACP-196 у самиць та самців щурів лінії Спраг-Доулі при пероральному череззондовому введенні з подальшим 4-тижневим відновлювальним періодом/502513</u></p> <p>Акалабрутиніб вводили щурам лінії Спраг-Доулі перорально через зонд в дозах 30, 100 або 300 мг/кг/добу один раз на добу протягом не менше 28 днів. Смертність спостерігалася у 3 самців та 3 самиць при дозі 300 мг/кг/добу, і ці незаплановані смерті були пов'язані з некрозом печінки, міокарда і нирок. У самців також спостерігалось запалення підшлункової залози. Органами-мішенями для токсичної дії у щурів, що вижили, були печінка, нирки, підшлункова залоза і надниркові залози. Небажані явища у щурів, які отримували 100 мг/кг/добу, включали клінічні ознаки (згорблена постава, слиновиділення, пілоерекція та хромодакріорея), зміни гематологічних показників (↑ ретикулоцитів, ↑ нейтрофілів та ↓ В-клітин), вагу органів (↓ тимус, ↓ селезінка та надниркові залози), а також мікроскопічні зміни у підшлунковій залозі та нирках.</p> <p>Відповідність вимогам GLP: Так</p> <p><u>Назва/номер дослідження: ACP-196: 91-денне дослідження токсичності у щурів при пероральному введенні з 28-денним відновлювальним періодом/2219-029</u></p> <p>Акалабрутиніб вводили щурам лінії Спраг-Доулі перорально через зонд в дозах 10, 30 або 100 мг/кг/добу один раз на добу протягом 91 дня. У цьому дослідженні не спостерігалось смертності, пов'язаної з акалабрутинібом, а токсичність в</p>

основному обмежувалась макроскопічними та мікроскопічними змінами в підшлунковій залозі, що спостерігалися при всіх дозуваннях. Зміни включали крововилив/пігмент/запалення/фіброз острівців малої підшлункової залози та підгостре/хронічне запалення екзокринної частини підшлункової залози. Після 28-денного періоду відновлення макроскопічні зміни та підгостре/хронічне запалення були усунені; однак частота кровотечі/пігменту/запалення/фіброзу острівців була аналогічна частоті, що спостерігалася при аутопсії в основному дослідженні, з дещо меншим ступенем тяжкості.

Відповідність вимогам GLP: Так

Назва/номер дослідження: АСР-196: 26-тижневе дослідження токсичності у щурів при пероральному введенні з 4-тижневим відновлювальним періодом / 2219-084

Ключові результати дослідження

Смертність спостерігалась при дозуванні 300 мг/кг/добу протягом перших 2 тижнів лікування, а найвища доза була зменшена до 200 мг/кг/добу. Додаткова смертність спостерігалася у тварин, які отримували 300/200 мг/кг/добу після зменшення дози. Причинами смертності були уремія/гостра ниркова недостатність та некроз міокарда. Органи токсичного впливу акалабрутинібу у тварин, що вижили, включали нирки, печінку, легені, мезентеріальні лімфатичні вузли та підшлункову залозу.

Відповідність вимогам GLP: Так

Методи:

Доза та частота дозування: 0, 20, 100 або 300/200* мг/кг/добу один раз на добу протягом 26 тижнів; 4-тижневий відновлювальний період.

* Тваринам у групі 300 мг/кг/добу надавали 4-денну перерву в застосуванні лікарського засобу, починаючи з 10-го дня (самиці основного дослідження та всі тварини дослідження токсикокінетики) або 11-го дня (самці основного дослідження), потім дозу знижували до 200 мг/кг/добу, починаючи з 14 або 15 дня відповідно.

Шлях введення: Через шлунковий зонд

Вид/порода: Щури/Wistar Han

Кількість/стать/група: Основне дослідження:
16/стать/група
Відновлення: 6/стать/група
Вік: ~ 5,5 тижнів з моменту отримання

Сателітні групи/унікальний дизайн:
Токсикокінетика: 6/стать для групи 0 мг/кг/добу та
14/стать/добу для 20, 100 та 300/200 мг/кг/добу
Групи

Тварини, які були знайдені мертвими або яких
умертвили у *термінальному стані* протягом
перших 17 днів дослідження, були замінені.
Відповідно до розділу «Методи» всього 9 щурів
були використані в якості тварин-замінників, а
відповідно до розділу «Результати оцінки моралі»
були замінені в цілому 7 тварин, в тому числі
1 самець до початку введення дози та 6 самиць у
групі 300 мг/кг/добу (5 в основному дослідженні та
1 в дослідженні токсикокінетики).

Назва/номер дослідження: 28-денне дослідження
токсичності лікарського засобу АСР-196 у самців та
самиць собак породи бігль при пероральному
череззондовому введенні з подальшим 4-тижневим
відновлювальним періодом/502515

Акалабрутиніб вводили собакам породи бігль
перорально через зонд в дозах 3, 10 або
30 мг/кг/добу один раз на добу протягом не менше
28 днів. Гематологічні зміни включали зниження
кількості В-клітин у самців у всіх дозах (21-44 %) та
у самиць у дозі 30 мг/кг/добу (17-20 %) у порівнянні
з контрольними групами.

Вага багатьох органів була знижена при дозі
30 мг/кг/добу в порівнянні з контрольними
групами, в тому числі селезінки (↓ 13 %), тимусу
(↓ 23 %), простати (↓ 30 %), придатків яєчка
(↓ 14 %), яєчків (↓ 12 %) та яєчників (↓ 16 %).
Мікроскопічні зміни включали виснаження
лімфоїдної тканини у селезінці та застійні
явища/еритрофагоцитоз у мезентеріальному
лімфатичному вузлі, що відповідало
макроскопічній зміні кольору на темно-червоний,
яка спостерігалася при всіх дозуваннях
акалабрутинібу. У собак, які отримували
акалабрутиніб, спостерігалася збільшення випадків
змін в нирках, в тому числі базофілія каналців,
мінералізація сосочків та зміни в гіалінових
циліндрах.

Відповідність вимогам GLP: Так

Назва/номер дослідження: АСР-196: 39-тижневе
дослідження токсичності у собак при введенні

пероральних капсул з 4-тижневим відновлювальним періодом / 2219-098

Акалабрутиніб вводили собакам породи бігль перорально у формі желатинових капсул в дозах 10 або 30 мг/кг/добу один раз на добу протягом не менше 39 тижнів. Токсична дія обмежувалася змінами клінічної патології, починаючи з 4-го або 13-го тижня, і спостерігалася протягом усього періоду дозування. Гематологічні зміни включали оборотний вплив на параметри еритроцитів, в тому числі збільшення середнього об'єму клітин (MCV; ↑ до 10 %) і середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах (MCH; ↑ до 6 %) та зменшення середньої концентрації клітинного гемоглобіну в еритроцитах (MCHC; ↓ до 5 %) і ширини розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW; ↓ до 10 %) як у самців, так і у самиць при дозуванні 30 мг/кг/добу порівняно з контрольними групами. Окрім того, зниження маси клітин червоної крові (еритроцитів, гемоглобіну або гематокриту; ↓ до 14 %) спостерігалось у самиць при дозуванні 30 мг/кг/добу в порівнянні з контрольними групами. Зміни в клінічній хімії включали зниження альбуміну у самиць при дозуванні 30 мг/кг/добу та в однієї самиці при дозуванні 10 мг/кг/добу.

Відповідність вимогам GLP: Так

Назва/номер дослідження: АСР-196: 91-денне дослідження токсичності у собак при введенні пероральних капсул з 28-денним відновлювальним періодом/2219-030

Ключові результати дослідження

При найвищій дозі 30 мг/кг/добу в однієї самиці спостерігалось збільшення показників клінічної хімії (АЛТ, лужна фосфатаза, азот сечовини та креатинін) та клінічних ознак, що призвело до переривання введення акалабрутинібу на 1 тиждень (дні 46-52) у цієї тварини. Введення було відновлено у дозі 30 мг/кг/добу, і тварина закінчила дослідження.

Органи токсичного впливу акалабрутинібу включали лімфоїдну тканину, пов'язану зі слизовою оболонкою кишечника (GALT), нирки, печінку, підщелепні та мезентеріальні лімфатичні вузли, селезінку та щитовидну/паращитовидну залозу.

Відповідність вимогам GLP: Так

Методи:

Доза та частота дозування: 0, 5, 10 або 30 мг/кг/добу один раз на добу протягом 91 дня; 28-денний

	<p>відновлювальний період. Через ветеринарні спостереження одній самці в групі з дозуванням 30 мг/кг/добу (тварина № 149) не вводили дозу протягом 1 тижня у дні 46-52.</p> <p>Шлях введення: Пероральні капсули</p> <p>Вид/порода: Собака/бігль</p> <p>Кількість/стать/група: Основне дослідження: 5/стать/група Відновлення: 3/стать/група</p> <p>Вік: 5-6 місяців з моменту отримання</p> <p>Сателітні групи/унікальний дизайн: Немає</p>
<p>3) генотоксичність: <i>in vitro</i></p>	<p>Аналіз зворотної мутації <i>in vitro</i> в бактеріальних клітинах (Еймс) Назва/номер дослідження: Оцінка мутагенної активності АСР-196 в аналізі зворотної мутації <i>Salmonella Typhimurium</i> та зворотній мутації <i>Escherichia Coli/503223</i>:</p> <p><u>Ключові результати дослідження:</u></p> <p>Акалабрутиніб не збільшувати кількість ревертантних колоній в досліджуваних штаммах TA100, TA1535, TA 1537 та WP2 <i>uvrA</i> з метаболічною активацією або без неї. Тест-лінія TA98 збільшувала кількість ревертантних колоній вище діапазону історичних контрольних даних як з метаболічною активацією, так і без неї в двох окремих експериментах, але збільшення було менш ніж в 2 рази в порівнянні з одночасним контролем.</p> <p>Акалабрутиніб виявився негативним щодо мутагенності в аналізі зворотної мутації.</p> <p>Відповідність вимогам GLP: Так</p> <p><u>Тест-система:</u></p> <p>Штами <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 і TA1537; тест-лінія <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>; випробування при концентраціях до 5000 мкг/пластину; активація +/-S9.</p> <p><u>Результати:</u></p> <p>Тест-лінія TA98, індукована акалабрутинібом, збільшила кількість ревертантних колоній порівняно з контролем розчинника при рівнях доз 3330 та 5000 мкг/пластину без активації S9 (до 1,9 разів) та при 3330 мкг/пластину з активацією S9 (до 1,8 разів). Ці збільшення були нижчими від критерію позитивного результату для штаму TA98 у 3 рази порівняно з одночасним контролем, використовуваним у цьому дослідженні. Для перевірки цих результатів був проведений</p>

	<p>додатковий експеримент із концентрацією до 5000 мкг/пластину зі штамом TA98, і у другому експерименті спостерігались подібні результати при 1000(лише без S9) та 3330 мкг/пластину. Хоча збільшення кількості ревертантних колоній було вище діапазону історичних контрольних даних в двох окремих експериментах, та оскільки вони були менше 3-кратного збільшення у порівнянні з одночасним контролем, вони були визнані біологічно несуттєвими.</p> <p><u>Назва/номер дослідження: Оцінка здатності АСР-196 індукувати хромосомні аберації в культивованих лімфоцитах периферичної крові людини (з повторним експериментом) / 503225</u></p> <p><u>Ключові результати дослідження:</u></p> <p>Акалабрутиніб не викликав хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові людини з метаболічною активацією або без неї; тому акалабрутиніб виявився негативним щодо кластогенності в аналізі хромосомних аберацій <i>in vitro</i>.</p> <p>Відповідність вимогам GLP: Так</p> <p><u>Тест-система:</u></p> <p>Лімфоцити периферичної крові людини; активація +/-S9; 3, 24 або 48-годинна експозиція акалабрутинібу без активації S9 та 3 годин з активацією S9; час фіксації – 24-48 годин; для цитогенетичних аналізів концентрація до 400 мкг/мл для 3-годинної експозиції, 100 мкг/мл для 24-годинної експозиції та 150 мкг/мл для 48-годинної експозиції.</p>
<p><i>In vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p><u>Назва/номер дослідження: Мікроядерний аналіз <i>in vivo</i> на щурах/ AD92XN.125M012ICH.BTL</u></p> <p><u>Ключові результати дослідження:</u></p> <p>Акалабрутиніб не викликав збільшення числа мікроядерних поліхроматичних еритроцитів; таким чином, акалабрутиніб виявився негативним щодо мікроядерної індукції та кластогенності <i>in vivo</i>.</p> <p>Відповідність вимогам GLP: Так</p> <p><u>Тест-система:</u></p> <p>Щури лінії Спраг-Доулі; самці та самиці в аналізі з вибору діапазону доз, лише самці в остаточному аналізі; одноразова пероральна доза 0, 500, 1000 або 2000 мг/кг акалабрутинібу; збір кісткового мозку через 24 години (усі дози) або 48 годин (лише дози 0 та 2000 мг/кг).</p>

4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності не проводилися і вважаються необов'язковими для цієї популяції пацієнтів.
довгострокові дослідження	Н/З
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Н/З
додаткові дослідження	
5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства.	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p><u>Назва/номер дослідження: АСР-196: Комбіноване дослідження фертильності та ембріофетотоксичності у щурів з оцінкою токсикокінетики / 2219-088</u></p> <p><u>Ключові результати дослідження</u></p> <p>Акалабрутиніб спричиняв смертність, пов'язану з нефротоксичністю, у самців при дозуванні 300 мг/кг/добу. Жодного впливу на фертильність або ембріофетальний розвиток не спостерігалось при будь-якому рівні дози; тому у щурів максимальна доза лікарського засобу, що не спричиняє видимих негативних ефектів (NOAEL) для фертильності самців становила 300 мг/кг/добу, а NOAEL для фертильності самиць та ембріофетотоксичності становила 200 мг/кг/добу. Експозиція у цих дозах була приблизно у 18 разів та 16 разів більше, ніж клінічна експозиція для людини на основі AUC у рекомендованій дозі для людини.</p> <p>Відповідність вимогам GLP: Так</p> <p><u>Методи</u></p> <p>Доза та частота дозування: Самці: 0, 30, 100 або 300 мг/кг/добу; дозування один раз на добу, починаючи з 28 днів до спарювання, весь період спарювання та після спарювання (загалом 77-79 днів).</p> <p>Самиці: 0, 30, 100 або 200 мг/кг/добу Дозування один раз на добу, починаючи з 14 днів до спарювання та закінчуючи 17 днем вагітності (ДВ)</p> <p>Шлях введення: Через шлунковий зонд</p> <p>Вид/порода: Щури/Crl:CD(SD)</p> <p>Кількість/стать/група: 25/стать/група</p> <p>Сателітні групи: Токсикокінетика: 9 самців, що отримували дозу 300 мг/кг/добу, починаючи за 28 днів до спарювання та закінчуючи 28 днем; 3 самиці, що отримували дозу 0 мг/кг/добу та 9 самиць на групу, що отримували дозу 30, 200</p>

та 300 мг/кг/добу з 6 ДВ до 17 ДВ; самиці були підібрані за часом спарювання.

Дизайн дослідження:

Самиць спарювали з самцями однакового рівня дозування до отримання доказів спарювання; максимальний період спарювання — 21 день (14 днів з першим самцем та 7 днів з другим продуктивним самцем); день, коли спостерігалось позитивне свідчення спарювання, розглядався як ДВ 0; аутопсію/кесарів розтин у самиць проведено на ДВ 20.

Назва/номер дослідження: АСР-196: Дослідження впливу на ембріофетальний розвиток у кроликів з оцінкою токсикокінетики / 2219-075

Ключові результати дослідження

Акалабрутиніб в дозі 100 та 200 мг/кг/добу викликав материнську токсичність, що характеризувалася зниженням споживання їжі, збільшенням маси тіла та масою тіла, що призводила до смертності. Смертність спостерігалась у всіх тварин у групі 200 мг/кг/добу; отже, токсичний вплив на розвиток потомства не може бути оцінений при цій дозі.

Токсичність для плода, що характеризувалася зниженням маси тіла плода та затримкою окостеніння скелета плода, спостерігалась при токсичній для матері дозі 100 мг/кг/добу. Материнська експозиція у дозі 100 мг/кг/добу був приблизно у 4 рази більше, ніж клінічна експозиція для людини на основі AUC у рекомендованій дозі для людини.

У кроликів доза NOAEL для материнської токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства становила 50 мг/кг/добу.

Відповідність вимогам GLP: Так

Методи

Доза та частота дозування:
0, 50, 100 або 200 мг/кг/добу; один раз на день, ДВ 6-18.

Шлях введення: Через шлунковий зонд

Вид/порода:

Кролик/новозеландський білий Нра:(NZW)SPF
Кількість/стать/група: 23 самиці/група

Сателітні групи: Токсикокінетика: 4 самиці/група

Дизайн дослідження:

Вагітним кроликам вводили акалабрутиніб один раз на добу протягом ДВ 6-18, а планову

	<p>аутопсію/кесарів розтин проводили на 29 день вагітності.</p> <p>Через погіршення самопочуття всі самиці, що вижили при дозуванні 200 мг/кг/добу, були достроково виведені з дослідження на 21-23 день вагітності; проводились обстеження матки та аутопсія вагітної самиці, але оцінка плода не проводилась, отже, токсичний вплив на розвиток потомства неможливо було оцінити для дозування 200 мг/кг/добу.</p>
ембріотоксичність	Див. дослідження 2219-088.
пренатальна та постнатальна токсичність	<p><u>Назва/номер дослідження: АСР-196: Дослідження токсичного впливу на пренатальний та постнатальний розвиток, включно з материнською функцією, у щурів / 2219-111.</u></p> <p><u>Ключові результати дослідження</u></p> <p>Жодного ефекту акалабрутинібу не спостерігалось на середню масу тіла, зміну маси тіла або споживання їжі у самиць-матерів під час вагітності чи лактації при будь-якому з оцінюваних рівнів дозування. Жодних побічних ефектів, пов'язаних із випробуванням лікарським засобом, не спостерігалось при клінічних спостереженнях та виживаності у самиць-матерів при дозуванні 50 мг/кг.</p> <p>Одна самиця у групі дозування 100 мг/кг та 2 самиці у групі дозування 150 мг/кг були піддані евтаназії в агонії внаслідок патологічних пологів або неповних пологів. Клінічні ознаки, пов'язані з патологічними пологами, були очевидними до евтаназії.</p> <p>Потенційні макроскопічні зміни, пов'язані з акалабрутинібом, у самиць-матерів включали почервоніння підщелепних та мезентеріальних лімфатичних вузлів у всіх групах, які отримували акалабрутиніб. Ці зміни можуть бути пов'язані з випробуванням продуктом через ураження обох лімфатичних вузлів, однак без мікроскопічного дослідження цей зв'язок не можна остаточно оцінити.</p> <p>Жодних ефектів, пов'язаних з акалабрутинібом, не спостерігалось у приплоду (F1) або потомства F1, обраних для продовження дослідження естральної циклічності, спарювання, показників фертильності та плодючості, а також оцінки імплантації матки.</p> <p>Доза NOAEL для самиць-матерів становила 50 мг/кг на підставі низької частоти патологічних пологів, що спостерігалися при рівнях дозування ≥ 100 мг/кг. У потомства доза NOAEL для</p>

	<p>виживання, зростання, фізичного і функціонального розвитку становила 150 мг/кг.</p> <p><u>Методи:</u></p> <p>Доза та частота дозування: Самиці щурів, підібрані за часом спарювання, отримували акалабрутиніб у дозі 0, 50, 100 або 150 мг/кг один раз на добу перорально через шлунковий зонд з 6 дня вагітності (ДВ) до 20 дня лактації (ДЛ). Потомство не отримувало дозу безпосередньо, але могло бути під впливом досліджуваного лікарського засобу внутрішньоутробно та через молоко.</p> <p>Шлях введення: Через шлунковий зонд</p> <p>Вид/порода: Щури/CD® [CrI:CD®(SD)]</p> <p>Кількість/стать/група: Самиці-матері = 25 самиць/група Токсикокінетика: перші 6 самиць/група</p> <p>Дизайн дослідження: Самиці щурів, підібрані за часом спарювання, отримували акалабрутиніб один раз на добу у період від ДВ 6 до ДЛ 20. Оцінювали вплив на вагітну/самицю-годувальницю та на розвиток заплідненого яйця та потомства від імплантації до припинення годування груддю.</p> <p>Оцінка токсичності для батьківських тварин включала клінічні ознаки, масу тіла і споживання їжі під час вагітності та годування груддю, дані про пологи і послід, успіхи у вирощуванні потомства до припинення годування груддю та анатомічну патологію. Оцінку рівня вмісту досліджуваного лікарського засобу в плазмі крові проводили для самиць-матерів. Спостереження за приплодом (F1) включали виживаність, стать, вагу тіла, серйозні аномалії та фізичний розвиток. Після припинення годування груддю відібраних тварин F1 спостерігали на предмет клінічних ознак, маси тіла і анатомічної патології, включно з обстеженням матки. Вибраних тварин F1 також оцінювали на предмет зростання, статевого дозрівання, поведінки, оцінки батареї стандартних тестів (FOB), визначення естрального циклу, репродуктивних показників та фертильності.</p> <p>Відповідність вимогам GLP: Так</p>
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>Не проводилися.</p>
<p>б) Місцева переносимість</p>	<p>Дослідження місцевої переносимості не проводилися, оскільки акалабрутиніб буде вводиться перорально.</p>

7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження антигенності не проводилися, оскільки не було одержано даних щодо антигенного потенціалу акалабрутинібу в дослідженнях токсичності повторних доз або в клінічних дослідженнях.
імунотоксичність	Дослідження імунотоксичності для акалабрутинібу не проводилися, оскільки не було одержано даних щодо імунологічних ефектів акалабрутинібу в дослідженнях токсичності повторних доз або в клінічних дослідженнях.
дослідження механізмів дії	Дослідження механізмів дії не проводилися. При впливі на неклінічні види тварин, наближеному до клінічного, основні результати були пов'язані з фармакологією акалабрутинібу. Пошукові токсикологічні дослідження змін у підшлунковій залозі, специфічних для щурів, які зазвичай спостерігаються при застосуванні інгібіторів ТКБ, описані в інших дослідженнях.
лікарська залежність	Дослідження залежності для акалабрутинібу не проводилися, оскільки не існувало переконливих доказів щодо наявності будь-якої побічної дії на центральну та периферичну нервову систему в межах досліджень фармакології безпеки та токсичності повторних доз або клінічних досліджень.
токсичність метаболітів	Не проводилися цільові дослідження метаболіту акалабрутинібу (АСР-5862), оскільки основний метаболіт акалабрутинібу, ідентифікований у людини, був наявний у щурів та собак після перорального введення.
токсичність домішок	<p>Дослідження включали 14-денне дослідження токсичності у щурів для оцінки технологічних домішок та генетико-токсикологічні дослідження домішок <i>in vitro</i>.</p> <p><u>Назва/номер дослідження: АСР-196 Серія 2584-75-1: 14-денне дослідження токсичності у щурів Wistar Han при пероральному введенні/2219-063</u></p> <p>Щоб кваліфікувати технологічні домішки, в цьому дослідженні оцінювалася токсичність акалабрутинібу з різними рівнями технологічної домішки (5 або 25 мг/кг/добу; серія № 2584-75-1) у порівнянні з акалабрутинібом без домішки (25 мг/кг/добу) або контрольним носієм, що вводився перорально через шлунковий зонд протягом 14 днів щурам Wistar Han. Оцінка токсичності включала смертність, клінічні спостереження, масу тіла, споживання їжі, офтальмоскопічні обстеження, клініко-анатомічну патологію та токсикокінетику.</p> <p><u>Ключові результати дослідження:</u></p> <p>У цьому дослідженні було виявлено мало токсикологічних змін та не спостерігалось</p>

	<p>мікроскопічних уражень, пов'язаних з досліджуваним лікарським засобом, у тварин, які отримували акалабрутиніб, що містив технологічні домішки (серія № 2584-75-1). У однієї тварини, яка отримувала акалабрутиніб без домішки у дозі 25 мг/кг, були виявлені зміни острівців підшлункової залози, що полягали в дегенерації клітин острівців, крововиливах, фіброзі, змішано-клітинному запаленні та пігментованих макрофагах.</p> <p>В цілому, токсикологічні профілі акалабрутинібу з технологічною домішкою та без неї були подібними при дозуванні 25 мг/кг/добу протягом 14 днів.</p> <p><u>Генетико-токсикологічні дослідження домішок</u> Були проведені численні аналізи зворотньої мутації бактерій in vitro (дослідження AE24KN.502ICH.BTL, AE38BU.502008ICH.BTL, AE28XD.502005ICH.BTL і AE25YJ.502005ICH.BTL) та аналіз хромосомних аберацій in vitro (дослідження AE24KN.341ICH.BTL) для оцінки здатності домішок викликати генотоксичність. Всі зазначені домішки в цих дослідженнях були негативними щодо мутагенного потенціалу.</p> <p>Одна технологічна домішка виявилася мутагенною в аналізі зворотньої мутації бактерій in vitro (дослідження AE44YR.502005ICH.BTL), але вона належним чином контролюється при випуску лікарської речовини акалабрутиніб.</p> <p><u>Кваліфікація домішок</u> Під час програми доклінічних досліджень безпеки проводилась кваліфікація речовин, домішок та деградантів, пов'язаних із процесом виробництва, відповідно до вказівок щодо якості лікарської речовини та лікарського засобу (ICH Q3A (R2), ICH Q3B (R2)), а також вказівок з оцінки та контролю мутагенних домішок (ICH M7).</p> <p>Серії акалабрутинібу для дослідження токсичності містили відповідну кількість супровідних домішок (технологічних домішок та деградантів) для підтвердження їх кваліфікації під час загальної програми дослідження токсичності. За потреби проводились дослідження in vitro та in vivo для досягнення бажаних рівнів кваліфікації для певних домішок.</p> <p>Отже, всі зазначені домішки були кваліфіковані та відповідають специфікації запропонованої лікарської речовини та лікарського засобу.</p>
інше	<p><u>Підшлункова залоза</u></p> <p>Було проведено кілька пошукових досліджень токсичності відповідно до вимог GLP у щурів тривалістю до 13 тижнів (дослідження 2219-010, 2219-041 та 2219-050) з метою отримання</p>

	<p>інформації щодо змін у підшлунковій залозі щурів з подібними гістологічними ознаками, що пов'язані з віком, статтю та фоновим ураженням, асоційованим зі штамом, відомих для цього виду.</p> <p>Мікроскопічні зміни підшлункової залози у самців і самиць щурів лінії Спраг-Доулі та у самців щурів лінії Wistar Han після лікування акалабрутинібом включали крововилив/пігмент/запалення/фіброз острівців та підгостре/хронічне запалення екзокринної частини підшлункової залози. Зміни в острівцях у щурів, які отримували акалабрутиніб, показали статеву та видову схильність, подібну до тієї, що повідомлялася для спонтанного фонового ураження.</p> <p>Зміни у підшлунковій залозі щурів вважаються несприятливим загостренням спонтанних фонових уражень у схильних видів та не стосуються оцінки ризику для людини. Зміни у підшлунковій залозі не спостерігалися при лікуванні акалабрутинібом у інших доклінічних випробуваних видів.</p> <p><u>Фототоксичність</u></p> <p>Оцінку фототоксичності проводили із застосуванням стандартного дослідження відповідно до вимог GLP із застосуванням фібробластів мишей NIH-3T3 (дослідження 9316-101051). Крім того, було проведено фото-тест Еймса відповідно до вимог GLP (дослідження 503224).</p> <p>Результати аналізу 3T3 були позитивними лише при концентраціях, що значно перевищували клінічне значення S_{max} (тобто в 51 раз вище, ніж загальне значення S_{max} у пацієнтів при передбачуваній терапевтичній дозі). Результати фото-тесту Еймса були негативними.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Програма доклінічних досліджень акалабрутинібу проводилась у різних аналітичних клітинних системах, а також на мишах, щурах, кроликах та собаках для оцінки фармакології, фармакокінетики, загальної токсикології, токсичності для репродуктивної системи та розвитку плода, а також генотоксичного потенціалу акалабрутинібу.</p> <p>Акалабрутиніб та його активний метаболіт АСР-5862 інгібували ТКБ зі значеннями IC₅₀, що становили 3,0 нМ та 5,0 нМ відповідно. Ковалентне зв'язування для ТКБ було продемонстровано в аналізах конкурентного зв'язування за допомогою аденозинтрифосфату (АТФ), а дані дикого типу ТКБ у порівнянні з мутантом ВТК Cys481Ser підтвердили, що акалабрутиніб і АСР-5862 ковалентно зв'язуються з С481 в АТФ-кишені ТКБ. При скринінгах кіназної селективності в порівнянні з інгібуванням ТКБ при 1 мкМ акалабрутиніб та/або</p>

АСР-5862 продемонстрували > 65 % інгібування ВМХ, ВРК (РТК6), ERBB2, ERBB4, LІМК1, МЕК5, ТЕС та ТХК на основі значень Kd.

Активність акалабрутинібу та АСР-5862 *in vitro* щодо ТКБ в клітинах оцінювали із застосуванням клітин лімфоми Ramos В, моноклеарних клітин периферичної крові людини (МКПК) та цільної крові людини. Як акалабрутиніб, так і АСР-5862 продемонстрували зв'язування з ТКБ в клітинній лінії Ramos (лімфоми Беркітта) з 3-кратною різницею між акалабрутинібом (EC50=13 нМ) та АСР-5862 (EC50=39 нМ).

Акалабрутиніб та АСР-5862 інгібували ВCR-опосередковану підвищувальну регуляцію CD69 як в МКПК, так і в цільній крові зі значеннями EC50 в діапазоні від 6 нМ до 64 нМ та 4-кратно і 7-кратно більшою активністю з акалабрутинібом в МКПК та цільній крові відповідно. Вплив акалабрутинібу на експресію поверхні клітин CD86 та CD69 у гейтованих В-клітинах оцінювали після активації В-клітин *ex vivo* у спленоцитах мишей, яким вводили одноразову пероральну дозу акалабрутинібу. ED50 акалабрутинібу, який вводиться перорально, знаходиться в діапазоні від 0,34 до 1,8 мг/кг для інгібування експресії CD86 та від 0,16 до 1,3 мг/кг для інгібування експресії CD69. Крім того, активність акалабрутинібу *in vivo* щодо злоякісних В-клітин оцінювали в моделях ксенотрансплантатів людини у мишей. Введення акалабрутинібу у дозі 12,5 мг/кг двічі на добу (ВІD) призводило до інгібування росту пухлини в моделях дифузної крупноклітинної В-лімфоми та мантийноклітинної лімфоми.

В інших фармакологічних дослідженнях порівнювали вплив акалабрутинібу та ібрутинібу на інші типи імунних клітин, функцію тромбоцитів та утворення тромбів. У дослідженнях, проведених для порівняння впливу акалабрутинібу та ібрутинібу на Т-клітини та природні клітини-кілери (КК), результати показали, що, хоча ібрутиніб мав безліч ефектів, включно зі зниженням розвитку Т-хелперів, цитолітичної функції КК та продукування ІFNγ у Т-клітинах CD8, акалабрутиніб або не мав жодного впливу, або мав помірний вплив на Т-клітини та КК-клітини. Ґрунтуючись на результатах аналізів *in vitro* і *in vivo*, що оцінюють і порівнюють ефекти акалабрутинібу і ібрутинібу на функцію тромбоцитів, акалабрутиніб чинить менший вплив, ніж ібрутиніб, на тромбоцити в агрегометричних аналізах та гуманізованій мишачій моделі утворення тромбів.

У дослідженнях фармакології безпеки оцінювали вплив акалабрутинібу на серцево-судинну, центральну нервову систему (ЦНС) та дихальну

функцію. Після прийому одноразових пероральних доз акалабрутиніб не мав токсикологічно значущого впливу на серцево-судинну функцію в дослідженні серцево-судинної системи у собак з телеметричними приладами та не впливав на нейроповедінкову функцію, ректальну температуру або дихальну функцію у дослідженнях ЦНС та респіраторних впливів у самців щурів.

Акалабрутиніб, ймовірно, добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту після перорального введення. Як акалабрутиніб, так і АСП-5862 зв'язуються з білком у плазмі крові різних видів в залежності від концентрації. Незв'язана фракція становила 0,025 для акалабрутинібу та 0,014 для АСП-5862. Акалабрутиніб розподілявся по суті рівномірно між кров'ю і плазмою, а співвідношення крові до плазми людини становило 0,79. У кількісному дослідженні авторадіографії всього тіла у щурів після однократного перорального введення радіоактивно міченого акалабрутинібу лікарський засіб широко поширювався з найбільшою радіоактивністю, яка спостерігалася в товстій кишці, печінці, увеальному тракті, кірковій речовині нирки, позаочній слізній залозі, внутрішньоочній слізній залозі, мозковій речовині нирки, нирках, надниркових залозах, сліпій кишці та тонкій кишці.

Акалабрутиніб широко метаболізувався з первинними метаболітами, що представляють собою окислення піролідинового кільця, кон'югацію глутатіону, гідроліз амідів, N-деалкілювання та гідратацію алкіну. Окислення піролідинового кільця є основним метаболічним шляхом з активним метаболітом АСП-5862, який спостерігався у всіх випробуваних видів. Дослідження виведення показали, що акалабрутиніб виводився переважно фекальним шляхом як у щурів (~90 %), так і у собак (~70 %), з деяким виведенням з сечею (~3 % у щурів та ~15 % у собак).

Для оцінки хронічної токсичності акалабрутинібу були проведені дослідження токсичності повторних доз. У той час як пацієнтам клінічно вводять акалабрутиніб двічі на добу у вигляді фіксованої дози (мг), щурам та собакам акалабрутиніб вводили один раз на добу у мг/кг. Щурам Спраг-Доулі вводили дози до 300 мг/кг у 26-тижневому дослідженні, а собакам породи бігль — до 30 мг/кг у 91-денному (3-місячному) та 39-тижневому дослідженнях. Дослідження проводились із застосуванням перорального шляху введення, що узгоджується із запланованим клінічним шляхом введення.

У щурів вплив акалабрутинібу на Т-клітинно-залежну антитільну відповідь (TDAR) оцінювали у 91-денному (первинна TDAR) та у 26-тижневому (вторинна (повторна) TDAR) дослідженнях. Первинна відповідь TDAR (виміряна генеруванням антитіл IgM до гемоціаніну лімфи равлика) (KLH) була незначно зменшена у спорадичні часові моменти у самців та самиць. Вторинна відповідь TDAR (антитіла до KLH IgG) лише епізодично статистично достовірно знижувалася у самиць. Не було жодних інших доказів, які б свідчили про те, що результати TDAR були біологічно чи патологічно значущими.

У 26-тижневому дослідженні акалабрутиніб щурам вводили перорально через зонд у дозах 0, 20, 100 або 300/200 мг/кг/добу один раз на добу з 4-тижневим відновлювальним періодом. Найвища доза спочатку становила 300 мг/кг/добу; однак, смертність спостерігалась при дозуванні 300 мг/кг/день протягом перших 2 тижнів лікування, а найвища доза була зменшена до 200 мг/кг/добу. Додаткова смертність спостерігалася у тварин, які отримували 300/200 мг/кг/добу після зменшення дози. Зміни у тварин із ранньою смертністю включали клінічні ознаки зниження активності, прискореного або утрудненого дихання, атаксії, згорбленої постави, блідості шкіри, знебарвленої шкіри, холодної на дотик шкіри, потоншення, вокалізації та/або гіперчутливості до дотиків та втрати ваги тіла.

Помітне збільшення вмісту азоту сечовини, креатиніну, калію та фосфору при помірному зниженні вмісту натрію, хлориду та загального білка вказувало на серйозну ниркову недостатність та ураження нирок, а також корелювало із дегенерацією каналців/некрозом нирок. Інші мікроскопічні зміни у цих тварин включали дегенерацію/некроз гепатоцитів печінки та крововилив/запалення/некроз серця. Причинами смертності були визначені уремія/гостра ниркова недостатність та некроз міокарда. У тварин, які вижили, клінічні патологічні зміни включали збільшення рівнів лімфоцитів, моноцитів, загального білірубину, гамма-глутамілтрансферази (GGT), аспартатамінотрансферази (AST), аланінамінотрансферази (ALT), азоту сечовини та креатиніну та зниження рівня тригліцеридів. Органи токсичного впливу акалабрутинібу у тварин, що вижили, включали нирки, печінку, легені, мезентеріальні лімфатичні вузли та підшлункову залозу.

У 39-тижневому дослідженні акалабрутиніб собакам вводили перорально у формі желатинових капсул у дозах 0, 10 або 30 мг/кг/добу один раз на

добу протягом 39 тижнів з 4-тижневим відновлювальним періодом. Токсичність обмежувалась змінами в клінічній патології, що полягали в оборотному впливі на параметри еритроцитів, в тому числі зменшення маси клітин червоної крові та альбуміну. Акалабрутиніб спричиняв більшу токсичність у 3-місячному (91-денному) дослідженні у собак, коли його вводили у дозах 0, 5, 10 або 30 мг/кг/добу протягом 91 дня з 28-денним відновлювальним періодом. При найвищій дозі 30 мг/кг/добу у однієї самиці спостерігалось збільшення показників клінічної хімії (АЛТ, лужна фосфатаза, азот сечовини та креатинін) та клінічних ознак, що призвело до переривання введення акалабрутинібу на 1 тиждень (дні 46-52) у цієї тварини. Введення було відновлено у дозі 30 мг/кг/добу, і тварина закінчила дослідження. Зниження маси тіла та споживання їжі спостерігалось у самиць у всіх дозах порівняно з контрольним носієм. Гематологічні зміни узгоджувалися з результатами 9-місячного дослідження і включали зменшення маси клітин червоної крові (еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту) із відповідним збільшенням середнього об'єму клітин (MCV) та ретикулоцитів. Органи токсичного впливу акалабрутинібу, що спостерігався у 91-денному дослідженні, включали лімфоїдну тканину, пов'язану зі слизовою оболонкою кишечника (GALT), нирки, печінку, підщелепні та мезентеріальні лімфатичні вузли, селезінку та щитовидну/паращитоподібну залозу.

Комбіноване дослідження фертильності та ембріофетотоксичності акалабрутинібу проводили на щурах із введенням один раз на добу в дозах 0, 30, 100 або 300 мг/кг/добу, починаючи з 28 днів до спарювання, весь період спарювання та після спарювання (загалом 77-79 днів) у самців, та у дозах 0, 30, 100 або 200 мг/кг/добу, починаючи з 14 днів до спарювання та закінчуючи 17 днем вагітності (ДВ) у самиць. Ніяких впливів на фертильність або ембріофетальний розвиток не спостерігалось при будь-якому рівні дози. Експозиція у дозах 300 мг/кг/добу у самців та 200 мг/кг/добу у самиць була приблизно у 18 разів та 16 разів більше, ніж клінічна експозиція для людини на основі AUC у рекомендованій дозі для людини. Фармакокінетичний аналіз пілотного дослідження впливу на пренатальний та постнатальний розвиток, в якому акалабрутиніб вводили перорально вагітним самицям щурів з 6 дня вагітності (ДВ) до 12 дня лактації (ДЛ), підтвердив наявність акалабрутинібу та його активного метаболіту в плазмі крові плода щурів на ДВ 18 та у материнському молоці та плазмі крові потомства на ДЛ 18.

	<p>У дослідженні ембріофетотоксичності у самиць кроликів введення акалабрутинібу один раз на добу в дозах 0, 50, 100 або 200 мг/кг/добу протягом ДВ 6-18 призвело до материнської токсичності при дозуванні 100 та 200 мг/кг/добу, що характеризувалася зниженням споживання їжі, збільшенням маси тіла та масою тіла, що призводила до смертності. Смертність спостерігалась у всіх тварин у групі 200 мг/кг/добу; отже, токсичний вплив на розвиток потомства не може бути оцінений при цій дозі. Токсичність для плода, що характеризувалася зниженням маси тіла плода та затримкою окостеніння скелета плода, спостерігалась при токсичній для матері дозі 100 мг/кг/добу. Материнська експозиція у дозі 100 мг/кг/добу був приблизно у 4 рази більше, ніж клінічна експозиція для людини на основі AUC у рекомендованій дозі для людини.</p> <p>Акалабрутиніб не був мутагенним в аналізі бактеріальної зворотної мутації in vitro або кластогенним в аналізі хромосомних аберацій in vitro у лімфоцитах периферичної крові людини або в мікроядерному аналізі кісткового мозку щурів in vivo. Жодних досліджень канцерогенності не проводилось або не потрібно для маркетингової підтримки акалабрутинібу за поточними показаннями.</p> <p>Доклінічні фармакологічні та токсикологічні дані підтверджують запропоновані клінічні показання.</p>								
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="518 1176 949 1265">/підпис/</td> <td data-bbox="949 1176 1412 1265">25 січня 2021 р.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="518 1265 1412 1332">(підпис)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="518 1332 1412 1388">Шон Редмонд (Sean Redmond)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="518 1388 1412 1433">(П.І.Б.)</td> </tr> </table>	/підпис/	25 січня 2021 р.	(підпис)		Шон Редмонд (Sean Redmond)		(П.І.Б.)	
/підпис/	25 січня 2021 р.								
(підпис)									
Шон Редмонд (Sean Redmond)									
(П.І.Б.)									

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019 р.}

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною

