

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ГАВРЕТО
2. Заявник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № BLU-667-0101. Відкрите рандомізоване 2-стороннє перехресне дослідження однократної дози з метою оцінки впливу їжі на фармакокінетику BLU-667 у здорових дорослих суб'єктів. Дата заключного звіту: 17 січня 2019 року.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 31 липня 2018 року. Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 18 вересня 2018 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано та проаналізовано: Загалом 20 суб'єктів були включені в дослідження, і 20 суб'єктів завершили дослідження. Дані всіх 20 суб'єктів були включені в аналіз фармакокінетики (ФК) і оцінку безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: Порівняти фармакокінетику (ФК) BLU-667 при застосуванні однократної пероральної дози з або без прийому типової їжі з високим вмістом жиру здоровим дорослим суб'єктам. Вторинна: Оцінити безпеку та переносимість BLU-667 при застосуванні однократної пероральної дози з або без прийому їжі здоровим дорослим суб'єктам.

Тереза Вірнес

Доктор Анна К. В.

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване перехресне дослідження з 2 періодами.
12. Основні критерії включення	<p>1. Здорові дорослі особи чоловічої або жіночої статі (жінки лише нерепродуктивного віку [WONCBP]) віком 18–55 років включно на момент скринінгу.</p> <p>2. Тривало некурящий, який не вживав нікотиновмісних продуктів щонайменше протягом 3 місяців до першого прийому препарату та впродовж усього дослідження.</p> <p>3. Індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 18 та ≤ 32 кг/м² при мінімальній масі тіла 50 кг та максимальній масі тіла 100 кг під час скринінгу.</p> <p>4. З медичної точки зору здорові без клінічно значущих даних медичного анамнезу, результатів фізикального обстеження, лабораторних профілів, основних показників життєдіяльності організму або ЕКГ за оцінкою головного дослідника або уповноваженої особи.</p> <p>5. Жінки нерепродуктивного віку щонайменше за 6 місяців до першого прийому препарату повинні пройти одну з таких процедур стерилізації (і мати документальне підтвердження): гістероскопічна стерилізація; двостороння перев'язка маткових труб або двостороння сальпінгектомія; гістеректомія; двостороння оофоректомія; або знаходитися в постменопаузі із аменореєю протягом щонайменше 1 року до першого прийому препарату та рівнем фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в сироватці крові понад 40 мМО/мл, що відповідає постменопаузальному статусу.</p> <p>6. Чоловіки, яким не проводилася вазектомія, повинні погодитися використовувати високоефективний метод контролю народжуваності разом з партнерками дітородного віку під час дослідження та протягом 120 днів після прийому останньої дози. Обмежень для вазектомізованого суб'єкта чоловічої статі не вимагалось, якщо вазектомія проводилася за 4 місяці або більше (і підтверджена офіційними документами) до першого прийому препарату.</p> <p>7. Чоловіки повинні погодитися не бути донором сперми від першого прийому препарату до 120 днів після прийому останньої дози.</p> <p>8. Згода утримуватися від вживання наркотиків з метою розваги протягом усього дослідження, від скринінгу до подальшого спостереження.</p>

Тереза Вірнес

Д-р Анна-Марія С. В.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	BLU-667 в капсулах по 100 мг, які застосовували перорально після їжі або натще, запиваючи приблизно 240 мл води.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Супутня терапія була заборонена відповідно до критеріїв виключення. Після прийому першої дози ацетамінофен (до 2 г на 24 години) міг застосовуватися для лікування небажаних явищ за рішенням головного дослідника або уповноваженої особи. Лише двом суб'єктам було необхідне призначення ацетамінофену.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні ФК кінцеві точки для BLU-667 включали, відповідно:</p> <ul style="list-style-type: none"> • площу під кривою концентрація-час від 0 до часу останньої вимірюваної концентрації (AUC_{0-t}); • площу під кривою концентрація-час від 0 до нескінченності (AUC_{0-inf}); • максимальну концентрацію в плазмі крові, що спостерігалась (C_{max}); • час до максимальної концентрації, що спостерігалась, в плазмі крові (T_{max}) <p>Додаткові зареєстровані ФК параметри, відповідно:</p> <ul style="list-style-type: none"> • площа під кривою концентрація-час від 0 до 24 годин (AUC_{0-24}); • відсоток екстрапольованої AUC_{0-inf} ($AUC\%_{Extrap}$); • очевидна константа швидкості термінальної елімінації (K_{el}); • очевидний термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$); • очевидний загальний кліренс плазми після перорального прийому (CL/F); • очевидний об'єм розподілу під час термінальної фази виведення після перорального прийому (V_z/F); • час до останньої вимірюваної концентрації, що перевищує нижній рівень кількісного визначення (T_{last}).
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за допомогою клінічних лабораторних тестів, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ у 12 відведеннях (ЕКГ) та небажаних явищ (НЯ).
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика: <u>Дисперсійний аналіз</u> Для оцінки первинної цілі дисперсійний аналіз (ANOVA) проводили за такими ФК параметрами, трансформованими за допомогою натурального логарифму (ln): C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf}, використовуючи SAS® PROC MIXED. Модель ANOVA включала</p>

Тереза Віршич

Власенко М. В.

послідовність, період та лікування як фіксовані ефекти та суб'єкта, згрупованого всередині послідовності, як випадковий ефект. Послідовність тестували за допомогою суб'єкта, згрупованого всередині послідовності, як параметра помилки при 10 % рівні значущості. Кожен ANOVA включав обчислення середньоквадратичного середнього значення (LSMs) і різниці LSM для лікування. Відношення геометричних LSM (відношення геометричних середніх, GMR) були обчислені за допомогою потенціювання різниці LSM для лікування. 90 % довірчі інтервали (ДІ) для GMR були отримані шляхом потенціювання ДІ, отриманих для різниці LSM для лікування на основі аналізу ln-трансформованих C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} . Ці відношення та відповідні ДІ виражені у відсотках щодо референтного лікування (лікування А: 200 мг BLU-667 натще).

Непараметричний аналіз T_{max}

T_{max} аналізували за допомогою непараметричного аналізу для 2 парних зразків (статистичний критерій знакових рангів Вілкоксона). Різницю медіан (ефект лікування) розраховували методом Ходжеса – Лемана (за допомогою середніх показників Уолша) і відповідні 90 % ДІ були обчислені за допомогою метода Тукі. T_{max} не підлягав логарифмічній трансформації.

Безпека:

Дані з клінічної безпеки та переносимості були наведені відповідно до лікування та суб'єкту і відображені в зведених таблицях за допомогою описової статистики. Дані з безпеки, включаючи ЕКГ, оцінку основних показників життєдіяльності організму, масу тіла та оцінку клінічних лабораторних показників, були узагальнені описовим способом за лікуванням та часом відбору зразків.

Інференційна статистика не проводилася щодо кінцевих точок безпеки. Усі НЯ, які виникли під час цього клінічного дослідження, були закодовані за допомогою Медичного словника термінології для регуляторної діяльності (MedDRA®) версії 21.0.

Небажані явища, які виникли під час лікування, зазначені в таблиці за класом системи органів (КСО) та терміном переважного використання. Зведені таблиці включали число суб'єктів, які повідомили про небажані явища, що виникли під час лікування, та відповідний відсоток за лікуванням та загалом у дослідженні. Кількість небажаних явищ, які виникли під час лікування, була узагальнена подібним чином.

Тереза Вірнес

Доктор Мішель Ж.В.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні дані суб'єктів узагальнені в таблиці.				
	Таблиця. Демографічні дані суб'єктів (популяція для оцінки безпеки)				
			Послідовність лікування		Загалом
	Характеристика	Категорія/Статистика	АВ	ВА	
	Стать	Жінки	3 (30 %)	4 (40 %)	7 (35 %)
		Чоловіки	7 (70 %)	6 (60 %)	13 (65 %)
	Раса	Негроїдна раса або афро-американці	3 (30 %)	0 (0 %)	3 (15 %)
		Європеїдна раса	7 (70 %)	10 (100 %)	17 (85 %)
	Етнічна приналежність	Іспанського або латино-американського походження	4 (40 %)	9 (90 %)	13 (65 %)
		Неіспанського або латино-американського походження	6 (60 %)	1 (10 %)	7 (35 %)
Вік* (роки)	n	10	10	20	
	Середнє значення	37,2	41,6	39,4	
	Стандартне відхилення	10,50	8,14	9,42	
	Мінімум	22	28	22	
	Медіана	38	42,5	40,5	
	Максимум	50	51	51	
Лікування А: BLU-667 200 мг (2 × 100 мг в капсулах) у годину 0 в день 1 вранці натще (референтне лікування) Лікування В: BLU-667 200 мг (2 × 100 мг в капсулах), прийом у годину 0 в день 1, через 30 хвилин після прийому типової їжі з високим вмістом жирів (досліджуване лікування) * Вік розрахований під час прийому першої дози.					
20. Результати ефективності	<p>Результати щодо фармакокінетики</p> <p>Прийом BLU-667 після їжі (типова їжа з високим вмістом жирів) призвело до вищої концентрації BLU-667 в плазмі крові протягом 168-годинного періоду забору зразків після прийому дози препарату порівняно з прийомом BLU-667 натще. Середня концентрація BLU-667 в плазмі крові досягла максимуму через 4,75 та 10 годин після прийому BLU-667 натще та після їжі відповідно. У двох суб'єктів спостерігалися вимірювані</p>				

Тереза Вірнес

Дж. А. Мелені Дж. В.

	<p>концентрації BLU-667 до 144 годин після прийому і у 8 суб'єктів – до 120 годин після прийому BLU-667 (2 × 100 мг в капсулах) натще. У одного суб'єкта спостерігалися вимірювані концентрації BLU-667 до 168 годин після прийому і у 8 суб'єктів – до 144 годин після прийому BLU-667 (2 × 100 мг в капсулах) після їжі.</p> <p>Порівняння ФК параметрів після прийому BLU-667 натще та після їжі (типова їжа з високим вмістом жиру) продемонструвало такі ефекти:</p> <ul style="list-style-type: none"> • їжа (з високим вмістом жиру) впливала як на швидкість, так і на ступінь абсорбції BLU-667. Експозиція BLU-667 за середніми геометричними значеннями C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} збільшилась після прийому BLU-667 в капсулах по 2 × 100 мг після їжі порівняно з прийомом натще; • медіана T_{max} BLU-667 при прийомі натще та після їжі (типова їжа з високим вмістом жиру) становила 4 години (діапазон: 2–8 годин) і 8,5 години (діапазон: 4–24,1 години) відповідно; • середнє значення $t_{1/2}$ BLU-667 становило приблизно 13 годин для обох режимів лікування. <p>Виходячи з відношення геометричних середніх, показники C_{max}, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} для BLU-667 збільшились приблизно на 104 %, 124 % та 122 % при прийомі після їжі (типова їжа з високим вмістом жиру). 90 % ДІ для відношення геометричних середніх не знаходився в межах 80–125 %. Їжа (з високим вмістом жиру) впливала і на швидкість, і на ступінь абсорбції BLU-667. Окрім того, їжа сповільнювала абсорбцію BLU-667 із статистично значущою медіаною різниці T_{max} ~6 годин між прийомом BLU-667 після їжі (типова їжа з високим вмістом жиру) та прийомом натще.</p>
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні не зареєстровано летальних випадків, СНЯ або передчасного вибуття суб'єкта через НЯ. Загалом у цьому дослідженні повідомлено про 41 НЯ у 9 (45 %) суб'єктів. 28 НЯ були легкого ступеня тяжкості (1 ступеня), 11 НЯ були середнього ступеня тяжкості (2 ступеня), 1 НЯ (підвищення рівня АСТ, не пов'язане із застосуванням лікарського засобу) було тяжким (3 ступеня) і 1 НЯ (підвищення рівня КФК, не пов'язане із застосуванням лікарського засобу) загрожувало життю (4 ступеня). Головний дослідник розцінив 14 НЯ як пов'язані із застосуванням досліджуваного лікарського засобу і 27 НЯ – як не пов'язані із застосуванням досліджуваного лікарського засобу.</p> <p>У цьому дослідженні не спостерігалось пов'язаних із лікуванням змін лабораторних показників, основних показників життєдіяльності організму та ЕКГ.</p>

Терешко Віктор

Віктор Терешко

22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none">• Їжа (з високим вмістом жиру) впливала і на швидкість, і на ступінь абсорбції BLU-667.• Пероральний прийом однократної дози BLU-667 після їжі (типова їжа з високим вмістом жиру) призводив до збільшення C_{\max}, AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} приблизно на 104 %, 124 % і 122 % відповідно порівняно з прийомом натще. Їжа сповільнювала абсорбцію BLU-667 із статистично значущою медіаною різниці T_{\max} ~6 годин між прийомом BLU-667 після їжі (типова їжа з високим вмістом жиру) та прийомом натще.• Однократна пероральна доза 200 мг BLU-667 (2 × 100 мг в капсулах) при прийомі натще та після прийому їжі виявилась загалом безпечною та добре переносимою здоровими дорослими суб'єктами.
---------------------------	---

Базель, 27 квітня 2021 року

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Підрозділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Лейла Лістер

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Підрозділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Каталіна Рохас

Stefania Birrell

Dr. J. - Maria Jo. B.

Clinical Trial Report No. 4

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	GAVRETO®
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. BLU-667-0104. A Two-Part, Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Itraconazole and Rifampin on the Single-Dose Pharmacokinetics of BLU-667 in Healthy Adult Subjects. Final Report Date: 23 January 2020.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	Date of first enrollment: Part 1: 12 June 2019 Part 2: 13 June 2019 Date of last completed: Part 1: 30 August 2019 Part 2: 09 August 2019
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned and Analyzed: 25 subjects were enrolled in each part of the study. All 50 subjects in the study received at least 1 dose of study drug and were included in the PK and safety analyses.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Part 1: Effects of Itraconazole on the PK of BLU-667 <u>Primary:</u> To determine the effect of multiple-dose itraconazole, a strong cytochrome P450 (CYP)3A4 and P-glycoprotein (P-gp) inhibitor, on the single-dose pharmacokinetics (PK) of BLU-667 in healthy adult subjects. <u>Secondary:</u> To determine the safety and tolerability of a single dose of BLU-667 alone and coadministered with multiple doses of itraconazole in healthy adult subjects.

	<p>Part 2: Effects of Rifampin on the PK of BLU-667</p> <p><u>Primary:</u> To determine the effect of multiple-dose rifampin, a strong CYP3A4 and P-gp inducer, on the single dose PK of BLU-667 in healthy adult subjects.</p> <p><u>Secondary:</u> To determine the safety and tolerability of a single dose of BLU-667 alone and coadministered with multiple doses of rifampin in healthy adult subjects.</p>
11. Design of the clinical trial	This was a 2-part study. Each part was conducted as an open-label, fixed-sequence, two-period study in healthy subjects under fasting conditions.
12. Main inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Healthy, adult, male or female (women of non-childbearing potential [WONCBP] only), 18–55 years of age, inclusive, at screening. 2. Continuous non-smoker who had not used nicotine containing products for at least 3 months prior to the first dosing and throughout the study, based on subject self-reporting and urine cotinine levels at screening. 3. Body mass index (BMI) ≥ 18.0 and ≤ 32.0 kg/m² at screening, and a minimum weight of 50.0 kg and a maximum weight of 100.0 kg at screening. 4. Medically healthy with no clinically significant medical history, physical examination, laboratory profiles, vital signs, or ECGs. 5. Female were of non-childbearing potential and had undergone one of the following sterilization procedures (and had official documentation) at least 6 months prior to the first dosing: hysteroscopic sterilization; bilateral tubal ligation or bilateral salpingectomy; hysterectomy; bilateral oophorectomy; or who was postmenopausal with amenorrhea for at least 1 year prior to the first dosing and follicle stimulating hormone (FSH) serum levels greater than 40 mIU/mL consistent with postmenopausal status. 6. A non-vasectomized male subject agreed to use a highly effective method of birth control with female partners of childbearing potential or with pregnant partners during the study and for 120 days following last dosing. No restrictions were required for a vasectomized male subject provided his vasectomy had been performed 4 months or more (and had official documentation of vasectomy and semen analysis) prior to first BLU-667 administration. 7. If male, agreed not to donate sperm from the first dosing until 120 days after the last dosing. 8. Agreed to abstain from recreational drug use throughout the study, from screening until follow-up.

13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>The test products included:</p> <p>Part 1: BLU-667 100 mg capsules Dose: 200 mg BLU-667 (2 × 100 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 with approximately 240 mL of water - Treatment Period 1, Part 1. Itraconazole (Sporanox®; 10 mg/mL oral solution) Dose: 200 mg itraconazole (20 mL of 10 mg/mL oral solution) BID on Day 1 and 200 mg itraconazole QD on Days 2–14. On itraconazole only dosing days, each dose of itraconazole was immediately followed with approximately 220 mL of water. On the day of coadministration of itraconazole and BLU-667 (Day 4), itraconazole (solution dose) was administered first (no water) and was immediately followed by BLU-667 (2 × 100 mg capsules) with approximately 220 mL of water - Treatment Period 2, Part 1.</p> <p>Part 2: BLU-667 100 mg capsules Dose: 400 mg BLU-667 (4 × 100 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 with approximately 240 mL of water - Treatment Periods 1 and 2, Part 2. Rifampin 300 mg capsules (Rifadin®) Dose: 600 mg rifampin (2 × 300 mg capsules) QD on Days 1–16 with approximately 240 mL of water - Treatment Period 2, Part 2.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	<p>Concomitant medications were prohibited according to the exclusion criteria. After first dosing, acetaminophen (up to 2 g per 24 hours) may have been administered at the discretion of the Principal investigator or designee to treat AEs.</p> <p>Medications taken by subjects during the course of the study were: NYQUIL (1 subject), acetaminophen (1 subject), Calamine Lotion (1 subject), ibuprofen (1 subject).</p>
16. Pharmacokinetic evaluation criteria	<p>For both Part 1 (Periods 1 and 2) and Part 2 (Periods 1 and 2) of the study, the primary PK endpoints for BLU-667 included:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Area under the concentration-time curve, from time 0 to the time of last measurable concentration (AUC_{0-t}). • Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity (AUC_{0-inf}). • The maximum observed plasma concentration (C_{max}). <p>Additionally, the following PK parameters were also determined:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Area under the concentration time curve, from time 0 to the 24-hour time point (AUC_{0-24}). • Percent of AUC_{0-inf} extrapolated ($AUC\%Extrap$). • Time to maximum observed plasma concentration (T_{max}).

	<ul style="list-style-type: none"> • Apparent terminal elimination rate constant (K_{el}). • Apparent terminal elimination half-life ($t_{1/2}$). • Apparent total plasma clearance after oral administration (CL/F). • Apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after oral administration (V_z/F). • Time of the last measurable concentration (T_{last}).
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety endpoints included clinical laboratory tests, physical examination, vital signs, weight measurements, 12-lead electrocardiograms (ECGs), and adverse events (AEs).</p>
18. Statistical methods	<p>The appropriate noncompartmental PK parameters were calculated from the BLU-667 plasma concentration-time data using Phoenix[®] WinNonlin[®] Version 7.0. Actual sample times were used in the calculations of the PK parameters.</p> <p>Pharmacokinetics: <u>Analysis of Variance</u> For each study part, an analysis of variance (ANOVA) was performed on the natural log (ln)-transformed PK parameters C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and CL/F. The ANOVA model included treatment as a fixed effect and subject as a random effect. Each ANOVA included calculation of least-squares means (LSMs), difference in treatment LSMs (ie, [BLU-667 + Itraconazole] – [BLU-667 Alone] in Part 1; [BLU-667 + Rifampin] – [BLU-667 Alone] in Part 2), and corresponding 90% confidence intervals (CIs). Ratios of geometric LSMs (GMRs) and corresponding 90% CIs were calculated using the exponentiation of the results derived from the analyses on the ln-transformed C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and CL/F. These GMRs were expressed as a percentage relative to the reference (200 mg BLU-667 Alone in Part 1 and 400 mg BLU-667 Alone in Part 2).</p> <p><u>Nonparametric Analysis</u> T_{max} was analyzed using nonparametric analysis for paired samples (the Wilcoxon Signed Rank Test statistic). The difference of medians (treatment effect) was estimated using the Hodges-Lehmann method (using Walsh Averages), and the corresponding 90% CI was calculated based on the Tukey method. T_{max} values were not ln-transformed.</p> <p><u>Descriptive Statistics</u> For each study part, individual data were listed and descriptive statistics provided for plasma BLU-667 concentrations and PK parameters by treatment.</p> <p>Safety: For each study part, clinical safety and tolerability data were listed by treatment and subject and displayed in summary tables using descriptive statistics. Safety data, including AEs, ECGs, vital sign assessments, weight, and clinical laboratory evaluations, were</p>

	<p>summarized descriptively by treatment and time point of collection. No inferential statistics were performed on safety endpoints. All AEs occurring during this clinical trial were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®), Version 22.0. For each study part, TEAEs were tabulated by system organ class (SOC) and preferred term. Summary tables included number of subjects reporting the TEAE and corresponding percentage by treatment and overall for the study part. The number of TEAEs was summarized in a similar way.</p>																																												
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Demographic descriptions of the subjects are summarized in Table.</p> <p>Table. Demographic Summary (Safety Population)</p> <table border="1" data-bbox="619 725 1433 1205"> <thead> <tr> <th>Trait</th> <th>Category/Statistic</th> <th>Part 1</th> <th>Part 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Sex</td> <td>Female</td> <td>6 (24%)</td> <td>5 (20%)</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>19 (76%)</td> <td>20 (80%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Race</td> <td>Black or African American</td> <td>2 (8%)</td> <td>4 (16%)</td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>23 (92%)</td> <td>21 (84%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ethnicity</td> <td>Hispanic or Latino</td> <td>13 (52%)</td> <td>21 (84%)</td> </tr> <tr> <td>Not Hispanic or Latino</td> <td>12 (48%)</td> <td>4 (16%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Age* (Year)</td> <td>n</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>40.8</td> <td>39.6</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>9.34</td> <td>8.53</td> </tr> <tr> <td>Minimum</td> <td>22</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>40.0</td> <td>39.0</td> </tr> <tr> <td>Maximum</td> <td>55</td> <td>54</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Age is calculated at the time of first dosing.</p>	Trait	Category/Statistic	Part 1	Part 2	Sex	Female	6 (24%)	5 (20%)	Male	19 (76%)	20 (80%)	Race	Black or African American	2 (8%)	4 (16%)	White	23 (92%)	21 (84%)	Ethnicity	Hispanic or Latino	13 (52%)	21 (84%)	Not Hispanic or Latino	12 (48%)	4 (16%)	Age* (Year)	n	25	25	Mean	40.8	39.6	SD	9.34	8.53	Minimum	22	21	Median	40.0	39.0	Maximum	55	54
Trait	Category/Statistic	Part 1	Part 2																																										
Sex	Female	6 (24%)	5 (20%)																																										
	Male	19 (76%)	20 (80%)																																										
Race	Black or African American	2 (8%)	4 (16%)																																										
	White	23 (92%)	21 (84%)																																										
Ethnicity	Hispanic or Latino	13 (52%)	21 (84%)																																										
	Not Hispanic or Latino	12 (48%)	4 (16%)																																										
Age* (Year)	n	25	25																																										
	Mean	40.8	39.6																																										
	SD	9.34	8.53																																										
	Minimum	22	21																																										
	Median	40.0	39.0																																										
	Maximum	55	54																																										
<p>20. Pharmacokinetic results</p>	<p>Analysis of Pharmacokinetics in Part 1: Effects of Itraconazole on the PK of BLU-667</p> <p>Itraconazole coadministration with BLU-667 resulted in higher plasma concentrations of BLU-667 from 2 hours to 168 hours postdose compared to BLU-667 administered alone. Mean plasma BLU-667 concentrations reached a maximum at 1.5 and 10 hours postdose following administration of BLU-667 Alone and BLU-667 + Itraconazole, respectively, and were followed by biphasic elimination curves.</p> <p>All subjects had measurable BLU-667 concentrations up to 48 hours (BLU-667 Alone) and 96 hours (BLU-667 + Itraconazole) postdose. Following BLU-667 Alone, the majority of subjects had below the limit of quantitation (BLQ) drug concentrations after 120 hours postdose, with only 6 subjects contributing to the mean concentration at 144 hours postdose and only 2 and 1 subjects contributing to the mean concentration at 168 and 192 hours postdose, respectively. The elimination curve leveled off by 144 hours postdose following BLU-667 + Itraconazole. BLU-667 concentrations were above the lower limit of quantitation (LLOQ) in 50% of subjects at 240 hours and</p>																																												

264 hours postdose and the mean concentrations were above the LLOQ throughout the entire profile following BLU-667 + Itraconazole.

Comparison of PK parameters following administration of BLU-667 with and without coadministration of itraconazole demonstrated the following effects:

- The median T_{max} of BLU-667 with coadministration of itraconazole was prolonged to 7.12 hours (range: 1.5–12 hours) compared to BLU-667 alone at 2.00 hours (range: 1.50–10.00 hours).
- Systemic exposure of BLU-667 was higher when coadministered with itraconazole.
- The geometric mean C_{max} of BLU-667 was 1089 ng/mL (BLU-667 + Itraconazole) compared to 593.9 ng/mL (BLU-667 Alone). Based on GMR, C_{max} value for BLU-667 increased by approximately 84%, following itraconazole coadministration.
- The geometric mean AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} of BLU-667 were 40790 h•ng/mL and 41070 h•ng/mL, respectively (BLU-667 + Itraconazole), compared to 11380 h•ng/mL and 11550 h•ng/mL (BLU-667 Alone). Based on GMRs, AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} values for BLU-667 increased by approximately 250% following itraconazole coadministration.
- The apparent oral clearance of BLU-667 was approximately 72% lower when coadministered with itraconazole than when BLU-667 was administered alone. This finding was consistent with an increase in BLU-667 mean values of $t_{1/2}$ from approximately 16 hours to 30 hours when BLU-667 was coadministered with itraconazole.

Coadministration of itraconazole, a strong inhibitor of CYP3A4 and P-gp, with BLU-667 caused a substantial decrease in apparent oral clearance thereby resulting in an increase in BLU-667 systemic exposure. The GMRs (90% CI) for C_{max} , AUC_{0-t} , and AUC_{0-inf} were 183.49% (149.75–224.83), 354.20% (287.92–435.75), and 351.35% (285.98–431.66), respectively. In addition, the coadministration of itraconazole delayed the absorption of BLU-667 with a statistically significant median T_{max} difference of ~4 hours when compared to the administration of BLU-667 Alone.

Analysis of Pharmacokinetics in Part 2: Effects of Rifampin on the PK of BLU-667

Rifampin coadministration with BLU-667 resulted in lower plasma concentrations of BLU-667 throughout the 192-hour postdose interval compared to BLU-667 administered alone. Mean plasma BLU-667 concentrations reached a maximum at 2 hours postdose following administration of BLU-667 Alone and BLU-667 + Rifampin and were followed by biphasic elimination curves.

All subjects had measurable BLU-667 concentrations up to 96 hours postdose following administration of BLU-667 Alone. The majority of

	<p>subjects following the administration of BLU-667 Alone had BLQ concentrations after 144 hours postdose, with only 8 subjects contributing to the mean concentration at 168 hours postdose and only 2 subjects contributing to the mean concentration at 192 hours postdose. More than 50% of subjects had BLQ values at 96 hours postdose and the majority of subjects were BLQ by 120 hours postdose and all subjects were BLQ at 168 and 192 hours postdose following BLU-667 + Rifampin.</p> <p>Comparison of PK parameters following administration of BLU-667 with and without coadministration of rifampin demonstrated the following effects:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The median T_{max} of BLU-667 with and without coadministration of rifampin was similar at 2.01 hours (range: 1.50–10.00 hours) and 1.55 hours (range: 1.49–10.02 hours), respectively. • Systemic exposure of BLU-667 was reduced when coadministered with rifampin. • The geometric mean C_{max} of BLU-667 was 815.9 ng/mL (BLU-667 + Rifampin), compared to 1168 ng/mL (BLU-667 Alone). Based on GMR, C_{max} value for BLU-667 decreased by approximately 30%, following rifampin coadministration. • The geometric mean AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} of BLU-667 were 9842 h•ng/mL and 9927 h•ng/mL, respectively (BLU-667 + Rifampin), compared to 31100 h•ng/mL and 31200 h•ng/mL (BLU-667 Alone). Based on GMRs, AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} values for BLU-667 decreased by approximately 68% following rifampin coadministration. • The mean $t_{1/2}$ was slightly reduced to approximately 11 hours following administration of BLU-667 + Rifampin when compared to BLU-667 Alone with a mean value of approximately 14 hours. <p>Coadministration of rifampin (a strong inducer of CYP3A and P-gp) with BLU-667 caused an increase (214%) in apparent oral clearance of BLU-667, thereby resulting in a decrease in BLU-667 systemic exposure. The geometric LSM ratios (90% CI) for C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{0-inf} were 69.85% (60.70–80.38), 31.64% (26.89–37.24), and 31.82% (27.06–37.41), respectively.</p>
21. Safety results	<p>There were no deaths or SAEs in this study.</p> <p>In Part 1, 1 subject was discontinued due to the AE of vomiting (considered related to BLU-667 and itraconazole). Overall, a total of 35 AEs were experienced by 15 (60%) subjects, including 7 (28%) subjects following BLU-667 Alone, 5 (20%) subjects following Itraconazole Alone, and 10 (40%) subjects following BLU-667 + Itraconazole. The Principal Investigator considered 30 AEs to be Grade 1 (mild) in severity and 5 to be Grade 2 (moderate), and considered 21 AEs to be non-related to study drug, and 14 (7 each following BLU-667 Alone and BLU-667 + Itraconazole) to be related.</p>

	<p>In Part 2, 1 subject was discontinued due to the AE of upper abdominal pain (considered related to rifampin only). Overall, a total of 73 AEs were experienced by 24 (96%) subjects, including 5 (20%) subjects following BLU-667 Alone, 24 (96%) subjects following Rifampin Alone, and 10 (40%) subjects following BLU-667 + Rifampin. The most frequently reported AEs in Part 2 were chromaturia, headache, and nausea. The Principal Investigator considered 64 AEs to be Grade 1 (mild) in severity, 8 to be Grade 2 (moderate), and 1 (increased BP following BLU-667 + Rifampin, considered related to BLU-667) to be Grade 3 (severe). Fifty-two (52) AEs were considered non-related to study drug by the Principal Investigator and 21 (5 following BLU-667 Alone and 16 following BLU-667 + Rifampin) were considered related.</p> <p>There were no treatment-related trends noted in clinical laboratory, vital sign, or ECG data in either study part.</p>
22. Conclusion	<p>Part 1: Effects of Itraconazole on the PK of BLU-667</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coadministration of a single 200 mg dose of BLU-667 with itraconazole 200 mg QD (a strong inhibitor of CYP3A and P-gp) increased BLU-667 C_{max} by approximately 84%, AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} by approximately 250%, relative to a 200 mg dose of BLU-667 administered alone. • A single dose of BLU-667 alone and coadministered with multiple doses of itraconazole appeared to be generally safe and well tolerated in healthy adult subjects. <p>Part 2: Effects of Rifampin on the PK of BLU-667</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coadministration of a single 400 mg dose of BLU-667 with rifampin 600 mg QD (a strong inducer of CYP3A and P-gp) decreased BLU-667 C_{max} by approximately 30%, AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} by approximately 68%, relative to a 400 mg dose of BLU-667 administered alone. • A single dose of BLU-667 alone and coadministered with multiple doses of rifampin appeared to be generally safe and well tolerated in healthy adult subjects.

Basel, 27 April 2021

F. Hoffmann-La Roche Ltd.


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Leyla Lister


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Catalina Rojas

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ГАВРЕТО
2. Заявник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № BLU-667-0104. Відкрите дослідження з двох частин та з фіксованою послідовністю для оцінки впливу багатократних доз ітраконазолу та рифампіну на фармакокінетику однократної дози BLU-667 у здорових дорослих суб'єктів. Дата заключного звіту: 23 січня 2020 року.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: Частина 1: 12 червня 2019 року Частина 2: 13 червня 2019 року Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: Частина 1: 30 серпня 2019 року Частина 2: 9 серпня 2019 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано та проаналізовано: По 25 суб'єктів було включено в кожен частину дослідження. Усі 50 суб'єктів у дослідженні отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного лікарського засобу та їх дані були включені в аналіз фармакокінетики (ФК) та аналіз безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Частина 1: вплив ітраконазолу на ФК BLU-667 <u>Первинна:</u> Встановити вплив багатократних доз ітраконазолу, потужного інгібітора цитохрому P450 (CYP)3A4 та P-глікопротеїну (P-gp), на

Тереза Вінес

Др. А. Массон А.В.

	<p>фармакокінетику (ФК) однократної дози BLU-667 у здорових дорослих суб'єктів.</p> <p><u>Вторинна:</u> Визначити безпеку та переносимість однократної дози BLU-667 в режимі монотерапії та при супутньому застосуванні з багатократними дозами ітраконазолу здоровим дорослим суб'єктам.</p> <p>Частина 2: вплив рифампіну на ФК BLU-667</p> <p><u>Первинна:</u> Встановити вплив багатократних доз рифампіну, потужного індуктора CYP3A4 та P-gp, на ФК однократної дози BLU-667 у здорових дорослих суб'єктів.</p> <p><u>Вторинна:</u> Визначити безпеку та переносимість однократної дози BLU-667 в режимі монотерапії та при супутньому застосуванні з багатократними дозами рифампіну здоровим дорослим суб'єктам.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це дослідження складалося з 2 частин. Кожна частина проводилася як відкрите дослідження з двох періодів та з фіксованою послідовністю при застосуванні здоровим суб'єктам натще.</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові дорослі особи чоловічої або жіночої статі (жінки лише нерепродуктивного віку [WONCBP]) віком 18–55 років включно на момент скринінгу. 2. Тривало некурящий, який не вживав нікотиновмісних продуктів щонайменше протягом 3 місяців до першого прийому препарату та впродовж усього дослідження, виходячи із самозвіту суб'єкта та рівня котиніну в сечі під час скринінгу. 3. Індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 18 та ≤ 32 кг/м² при мінімальній масі тіла 50 кг та максимальній масі тіла 100 кг під час скринінгу. 4. З медичної точки зору здорові без клінічно значущих даних медичного анамнезу, результатів фізикального обстеження, лабораторних профілів, основних показників життєдіяльності організму або ЕКГ. 5. Жінки були нерепродуктивного віку та щонайменше за 6 місяців до першого прийому препарату пройшли одну з таких процедур стерилізації (і мали документальне підтвердження): гістероскопічна стерилізація; двостороння перев'язка маткових труб або двостороння сальпінгектомія; гістеректомія; двостороння оофоректомія; або знаходилися в постменопаузі з аменореєю протягом щонайменше 1 року до першого прийому препарату та рівнем фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) в

Тереза Вірнік
Власова Т. В.

	<p>сироватці крові понад 40 мМО/мл, що відповідає постменопаузальному статусу.</p> <p>6. Чоловіки, яким не проводилася вазектомія, погодилися використовувати високоефективний метод контролю народжуваності разом з партнерками дітородного віку або мали вагітних партнерок під час дослідження та протягом 120 днів після прийому останньої дози.</p> <p>Обмежень для вазектомізованого суб'єкта чоловічої статі не вимагалось, якщо вазектомія проведена за 4 місяці або більше (і підтверджена офіційними документами) до першого прийому препарату.</p> <p>7. Чоловіки повинні погодитися не бути донором сперми від першого прийому препарату до 120 днів після прийому останньої дози.</p> <p>8. Згода утримуватися від вживання наркотиків з метою розваги протягом усього дослідження, від скринінгу до подальшого спостереження.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Випробовувані препарати включали:</p> <p>Частина 1: BLU-667 в капсулах по 100 мг. Доза: 200 мг BLU-667 (капсули, 2 × 100 мг) в годину 0 дня 1, запиваючи приблизно 240 мл води – період лікування 1, частина 1.</p> <p>Ітраконазол (Sporanox®; 10 мг/мл, оральний розчин) Доза: 200 мг ітраконазолу (20 мл орального розчину, 10 мг/мл) два рази на добу в день 1 і 200 мг ітраконазолу один раз на добу в дні 2–14. У дні прийому лише ітраконазолу кожну дозу ітраконазолу негайно запивали приблизно 220 мл води. У день одночасного застосування ітраконазолу та BLU-667 (день 4), ітраконазол (прийом розчину) приймали першим (без води), після чого негайно приймали BLU-667 (капсули, 2 × 100 мг), запиваючи приблизно 220 мл води – період лікування 2, частина 1.</p> <p>Частина 2: BLU-667 в капсулах по 100 мг. Доза: 400 мг BLU-667 (капсули, 4 × 100 мг) в годину 0 дня 1, запиваючи приблизно 240 мл води – періоди лікування 1 і 2, частина 2.</p> <p>Рифампін в капсулах по 300 мг (Rifadin®) Доза: 600 мг рифампіну (капсули, 2 × 300 мг) один раз на добу в дні 1–16, запиваючи приблизно 240 мл води – період лікування 2, частина 2.</p>

Тереза Віршич

Доктор Іванко М.В.

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Супутня терапія була заборонена відповідно до критеріїв виключення. Після першого прийому препаратів ацетамінофен (до 2 г на 24 години) міг застосовуватися для лікування небажаних явищ за рішенням головного дослідника або уповноваженої особи.</p> <p>Лікарські засоби, які приймали суб'єкти у ході дослідження: NYQUIL (1 суб'єкт), ацетамінофен (1 суб'єкт), рідина від сонячних опіків (1 суб'єкт), ібупрофен (1 суб'єкт).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для частини 1 (періоди 1 і 2) та частини 2 (періоди 1 і 2) дослідження первинні ФК кінцеві точки для BLU-667 включали:</p> <ul style="list-style-type: none"> • площу під кривою концентрація-час від 0 до часу останньої вимірюваної концентрації (AUC_{0-t}); • площу під кривою концентрація-час від 0 до нескінченності (AUC_{0-inf}); • максимальну концентрацію в плазмі крові, що спостерігалась (C_{max}). <p>Окрім того, також були визначені такі ФК параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> • площа під кривою концентрація-час від 0 до 24 годин (AUC_{0-24}); • відсоток екстрапольованої AUC_{0-inf} ($AUC_{\%Extrap}$); • час до максимальної концентрації в плазмі крові, що спостерігалась (T_{max}); • очевидна константа швидкості термінальної елімінації (K_{el}); • очевидний термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$); • очевидний загальний кліренс плазми після перорального прийому (CL/F); • очевидний об'єм розподілу під час термінальної фази виведення після перорального прийому (V_z/F); • час до останньої вимірюваної концентрації (T_{last}).
17. Критерії оцінки безпеки	Кінцеві точки з безпеки оцінювали за допомогою клінічних лабораторних тестів, фізикального обстеження, основних показників життєдіяльності організму, визначення маси тіла, ЕКГ у 12 відведеннях (ЕКГ) та небажаних явищ (НЯ).
18. Статистичні методи	<p>Відповідні некомпартментні ФК параметри були обчислені на основі даних щодо концентрації BLU-667 в плазмі крові залежно від часу за допомогою Phoenix[®] WinNonlin[®] версії 7.0. При обчисленні ФК параметрів використовували фактичний час відбору проб.</p> <p>Фармакокінетика: Дисперсійний аналіз</p>

Александр Вірніков

В.В. Масен

Для кожної частини дослідження проводився дисперсійний аналіз (ANOVA) таких ФК параметрів, трансформованих за допомогою натурального логарифму (ln): C_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} та CL/F . Модель ANOVA включала лікування як фіксований ефект та суб'єкта як випадковий ефект.

Кожен ANOVA включав обчислення середньоквадратичного середнього значення (LSM), різницю значень LSM для лікування (наприклад, [BLU-667 + ітраконазол] – [лише BLU-667] в частині 1; [BLU-667 + рифампін] – [лише BLU-667] в частині 2), та відповідного 90 % довірчого інтервалу (ДІ).

Відношення геометричних LSM (відношення геометричних середніх, GMRs) та відповідні 90 % ДІ були обчислені за допомогою потенціювання результатів, отриманих з аналізу ln-трансформованих C_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} та CL/F . Ці GMRs були виражені як відсоток щодо референтного лікування (200 мг BLU-667 у монотерапії в частині 1 і 400 мг BLU-667 у монотерапії в частині 2).

Непараметричний аналіз

T_{max} аналізували за допомогою непараметричного аналізу для парних зразків (статистичний критерій знакових рангів Вілкоксона). Різницю медіан (ефект лікування) розраховували методом Ходжеса – Лемана (за допомогою середніх показників Уолша), а відповідні 90 % ДІ були обчислені за допомогою методу Тукі. T_{max} не підлягав логарифмічній трансформації.

Описова статистика

Для кожної частини дослідження були зазначені окремі дані та наведена описова статистика для концентрації BLU-667 в плазмі крові та ФК параметрів залежно від лікування.

Безпека:

Для кожної частини дослідження були зазначені дані з клінічної безпеки та переносимості відповідно до лікування і суб'єкта та відображені в зведених таблицях за допомогою описової статистики. Дані з безпеки, включаючи НЯ, ЕКГ, оцінку основних показників життєдіяльності організму, масу тіла та оцінку клінічних лабораторних показників, були узагальнені описовим способом відповідно до лікування та часу відбору зразків. Інференційна статистика не проводилась для кінцевих точок безпеки. Усі НЯ, які виникли під час цього клінічного дослідження, були закодовані за допомогою Медичного словника термінології для регуляторної діяльності (MedDRA®) версії 22.0. Для кожної частини дослідження небажані явища, які виникли під час лікування, зазначені в таблиці за класом системи органів

Тереза Вірше

В. В. Власов

	(КСО) та терміном переважного використання. Зведені таблиці включали число суб'єктів, які повідомили про небажані явища, що виникли під час лікування, та відповідний відсоток за лікуванням і загалом для частини дослідження. Кількість небажаних явищ, які виникли під час лікування, була узагальнена подібним чином.																																												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Демографічні дані суб'єктів узагальнені в таблиці.</p> <p>Таблиця. Демографічні дані суб'єктів (популяція для оцінки безпеки)</p> <table border="1" data-bbox="587 667 1452 1368"> <thead> <tr> <th>Характеристика</th> <th>Категорія/Статистика</th> <th>Частина 1</th> <th>Частина 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Стать</td> <td>Жінки</td> <td>6 (24 %)</td> <td>5 (20 %)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>19 (76 %)</td> <td>20 (80 %)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Раса</td> <td>Негроїдна раса або афро-американці</td> <td>2 (8 %)</td> <td>4 (16 %)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>23 (92 %)</td> <td>21 (84 %)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Етнічна приналежність</td> <td>Іспанського або латино-американського походження</td> <td>13 (52 %)</td> <td>21 (84 %)</td> </tr> <tr> <td>Неіспанського або латино-американського походження</td> <td>12 (48 %)</td> <td>4 (16 %)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Вік* (роки)</td> <td>n</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>40,8</td> <td>39,6</td> </tr> <tr> <td>Стандартне відхилення</td> <td>9,34</td> <td>8,53</td> </tr> <tr> <td>Мінімум</td> <td>22</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>40</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Максимум</td> <td>55</td> <td>54</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Вік розрахований під час першого прийому препаратів.</p>	Характеристика	Категорія/Статистика	Частина 1	Частина 2	Стать	Жінки	6 (24 %)	5 (20 %)	Чоловіки	19 (76 %)	20 (80 %)	Раса	Негроїдна раса або афро-американці	2 (8 %)	4 (16 %)	Європеїдна раса	23 (92 %)	21 (84 %)	Етнічна приналежність	Іспанського або латино-американського походження	13 (52 %)	21 (84 %)	Неіспанського або латино-американського походження	12 (48 %)	4 (16 %)	Вік* (роки)	n	25	25	Середнє значення	40,8	39,6	Стандартне відхилення	9,34	8,53	Мінімум	22	21	Медіана	40	39	Максимум	55	54
Характеристика	Категорія/Статистика	Частина 1	Частина 2																																										
Стать	Жінки	6 (24 %)	5 (20 %)																																										
	Чоловіки	19 (76 %)	20 (80 %)																																										
Раса	Негроїдна раса або афро-американці	2 (8 %)	4 (16 %)																																										
	Європеїдна раса	23 (92 %)	21 (84 %)																																										
Етнічна приналежність	Іспанського або латино-американського походження	13 (52 %)	21 (84 %)																																										
	Неіспанського або латино-американського походження	12 (48 %)	4 (16 %)																																										
Вік* (роки)	n	25	25																																										
	Середнє значення	40,8	39,6																																										
	Стандартне відхилення	9,34	8,53																																										
	Мінімум	22	21																																										
	Медіана	40	39																																										
	Максимум	55	54																																										
20. Результати ефективності	<p>Аналіз фармакокінетики в частині 1: вплив ітраконазолу на ФК BLU-667</p> <p>Супутнє застосування BLU-667 з ітраконазолом призвело до вищої концентрації BLU-667 в плазмі крові від 2 годин до 168 годин після прийому у порівнянні з BLU-667, що застосовувався в режимі монотерапії. Середні концентрації BLU-667 в плазмі крові досягли максимального рівня через 1,5 та 10 годин після прийому BLU-667 в режимі монотерапії та BLU-667 + ітраконазол відповідно і супроводжувалися двофазними кривими елімінації.</p>																																												

Тереза Вірніш

Доктор - Анастасія В.В.

В усіх суб'єктів спостерігалися вимірювані концентрації BLU-667 до 48 годин (лише BLU-667) та 96 годин (BLU-667 + ітраконазол) після прийому. Після прийому лише BLU-667 у більшості суб'єктів концентрація препарату була менше межі визначення (BLQ) через 120 годин після прийому дози, при цьому лише у 6 суб'єктів досягнуто середньої концентрації через 144 години після прийому і лише у 2 та 1 суб'єкта досягнуто середньої концентрації через 168 та 192 години після прийому дози препарату відповідно. Крива елімінації вирівнялась до 144 години після прийому BLU-667 + ітраконазол. Концентрація BLU-667 була вище нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) у 50 % суб'єктів через 240 годин і 264 години після прийому дози, і середня концентрація була вище LLOQ протягом усього профілю після прийому BLU-667 + ітраконазол.

Порівняння ФК параметрів після прийому BLU-667 з та без супутнього застосування ітраконазолу продемонструвало зазначені нижче ефекти.

- Медіана T_{\max} BLU-667 при супутньому застосуванні з ітраконазолом збільшилась до 7,12 години (діапазон: 1,5–12 годин) порівняно з показником BLU-667 в режимі монотерапії – 2 години (діапазон: 1,50–10 годин).

- Системна експозиція BLU-667 була вищою при супутньому застосуванні з ітраконазолом.

- Геометричне середнє значення C_{\max} BLU-667 становило 1089 нг/мл (BLU-667 + ітраконазол) порівняно з 593,9 нг/мл (BLU-667 в режимі монотерапії). На підставі GMR показник C_{\max} BLU-667 збільшився приблизно на 84 % після супутнього застосування з ітраконазолом.

- Геометричне середнє значення AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} для BLU-667 становило 40790 год•нг/мл та 41070 год•нг/мл відповідно (BLU-667 + ітраконазол) порівняно з 11380 год•нг/мл і 11550 год•нг/мл (BLU-667 в режимі монотерапії). На підставі GMR показник AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} для BLU-667 збільшився приблизно на 250 % після супутнього застосування з ітраконазолом.

- Очевидний оральний кліренс BLU-667 при супутньому застосуванні з ітраконазолом був приблизно на 72 % меншим, ніж при прийомі лише BLU-667. Ці дані співпадали з підвищенням середнього значення $t_{1/2}$ BLU-667 приблизно з 16 годин до 30 годин при супутньому застосуванні BLU-667 та ітраконазолу.

Супутнє застосування ітраконазолу, потужного інгібітора CYP3A4 та P-gp, із BLU-667 призвело до суттєвого зниження очевидного орального кліренсу, що в свою чергу призвело до збільшення системної експозиції BLU-667. Відношення

Тереза Вілсон

Доктор Анна С.В.

геометричних середніх значень (90 % ДІ) C_{\max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} становило 183,49 % (149,75–224,83), 354,20 % (287,92–435,75) і 351,35 % (285,98–431,66) відповідно. Окрім того, супутнє застосування з ітраконазолом призвело до затримки абсорбції BLU-667 зі статистично значущою різницею медіан T_{\max} у ~4 години порівняно із застосуванням лише BLU-667.

Аналіз фармакокінетики в частині 2: вплив рифампіну на ФК BLU-667

Супутнє застосування BLU-667 із рифампіном призвело до меншої концентрації BLU-667 впродовж 192 годин після прийому дози препаратів порівняно з прийомом лише BLU-667. Середня концентрація BLU-667 в плазмі крові досягла максимуму через 2 години після прийому лише BLU-667 і BLU-667 + рифампін та супроводжувалася двофазними кривими елімінації.

У всіх суб'єктів концентрації BLU-667 були вимірюваними до 96 годин після прийому лише BLU-667. У більшості суб'єктів після прийому лише BLU-667 концентрації були BLQ через 144 години після прийому дози, при цьому лише у 8 суб'єктів досягнуто середньої концентрації через 168 годин після прийому дози і лише у 2 суб'єктів досягнуто середньої концентрації через 192 години після прийому дози. Більше 50 % суб'єктів мали значення BLQ через 96 годин після прийому дози, і більшість суб'єктів мали BLQ до 120 годин після прийому дози, і в усіх суб'єктів були значення BLQ через 168 та 192 годин після прийому дози BLU-667 + рифампін.

Порівняння ФК параметрів після прийому BLU-667 з або без супутнього застосування з рифампіном продемонструвало зазначені нижче ефекти.

- Медіана T_{\max} BLU-667 з або без супутнього застосування з рифампіном була подібною – 2,01 години (діапазон: 1,50–10 годин) і 1,55 години (діапазон: 1,49–10,02 години) відповідно.
- Системна експозиція BLU-667 зменшилась при супутньому застосуванні з рифампіном.
- Геометричне середнє значення C_{\max} BLU-667 становило 815,9 нг/мл (BLU-667 + рифампін) порівняно з 1168 нг/мл (лише BLU-667). На підставі GMR показник C_{\max} BLU-667 зменшився приблизно на 30 % після супутнього прийому з рифампіном.
- Геометричне середнє значення AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} для BLU-667 становило 9842 год•нг/мл і 9927 год•нг/мл відповідно (BLU-667 + рифампін) порівняно з 31100 год•нг/мл та 31200 год•нг/мл (лише BLU-667). На підставі GMR показники AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} для

Александр Вішнів

Директор Інституту Т.В.

	<p>BLU-667 зменшились приблизно на 68 % після супутнього прийому з рифампіном.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середнє значення $t_{1/2}$ дещо зменшилось приблизно до 11 годин після прийому BLU-667 + рифампін порівняно лише з BLU-667 при середньому значенні приблизно 14 годин. <p>Супутнє застосування BLU-667 із рифампіном (потужним індуктором CYP3A та P-gp) призвело до збільшення (214 %) очевидного орального кліренсу BLU-667, що в свою чергу призвело до збільшення системної експозиції BLU-667. Геометричні відношення LSM (90 % ДІ) для C_{max}, AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} становили 69,85 % (60,70–80,38), 31,64 % (26,89–37,24 і 31,82 % (27,06–37,41) відповідно.</p>
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні не зареєстровано летальних випадків або серйозних небажаних явищ (СНЯ).</p> <p>У частині 1 один суб'єкт припинив дослідження через НЯ – блювання (вважалось пов'язаним із застосуванням BLU-667 та ітраконазолу). Загалом всього 35 НЯ виникли у 15 (60 %) суб'єктів, включаючи 7 (28 %) суб'єктів після прийому лише BLU-667, 5 (20 %) суб'єктів після прийому лише ітраконазолу і 10 (40 %) суб'єктів після прийому BLU-667 + ітраконазол. Головний дослідник розцінив 30 НЯ як НЯ 1 ступеня (легкого ступеня) і 5 НЯ як НЯ 2 ступеня (середнього ступеня) і 21 НЯ як непов'язане з досліджуваним препаратом, і 14 НЯ (по 7 після прийому лише BLU-667 і BLU-667 + ітраконазол) як пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>У частині 2 один суб'єкт припинив дослідження через НЯ – біль у верхньому відділі живота (вважалось пов'язаним із застосуванням лише рифампіну). Загалом усього 73 НЯ виникли у 24 (96 %) суб'єктів, у тому числі у 5 (20 %) суб'єктів після прийому лише BLU-667, у 24 (96 %) суб'єктів після прийому лише рифампіну і у 10 (40 %) суб'єктів після прийому BLU-667 + рифампін. Найбільш часто зареєстрованими НЯ в частині 2 були хроматурія, головний біль та нудота. Головний дослідник розцінив 64 НЯ як НЯ 1 ступеня (легкого ступеня), 8 НЯ як НЯ 2 ступеня (середнього ступеня) і 1 НЯ (підвищення артеріального тиску після прийому BLU-667 + рифампін як пов'язане із BLU-667) як 3 ступеня (тяжке). П'ятдесят два (52) НЯ були розцінені головним дослідником як непов'язані з досліджуваним препаратом і 21 НЯ (5 після прийому лише BLU-667 і 16 НЯ після прийому BLU-667 + рифампін) як пов'язані з досліджуваним препаратом.</p>

Тереза Віршич

Т.В. Маслова

	У жодній частині не спостерігалось пов'язаних із лікуванням змін клінічних лабораторних показників, основних показників життєдіяльності організму та ЕКГ.
22. Висновок (заклучення)	<p>Частина 1: вплив ітраконазолу на ФК BLU-667</p> <ul style="list-style-type: none"> • Супутнє застосування однократної дози BLU-667 200 мг разом з ітраконазолом 200 мг (потужний інгібітор CYP3A і P-gp) один раз на добу призвело до збільшення C_{max} BLU-667 приблизно на 84 %, AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} приблизно на 250 % порівняно з дозою BLU-667 200 мг при прийомі в режимі монотерапії. • Однократна доза BLU-667 у режимі монотерапії та при супутньому застосуванні з багатократними дозами ітраконазолу виявилась загалом безпечною та добре переносимою здоровими дорослими суб'єктами. <p>Частина 2: вплив рифампіну на ФК BLU-667</p> <ul style="list-style-type: none"> • Супутнє застосування однократної дози BLU-667 400 мг із рифампіном 600 мг (потужний індуктор CYP3A і P-gp) один раз на добу призвело до зменшення C_{max} BLU-667 приблизно на 30 %, AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} приблизно на 68 % порівняно з дозою BLU-667 400 мг у режимі монотерапії. • Однократна доза BLU-667 при прийомі в режимі монотерапії та при супутньому застосуванні з багатократними дозами рифампіну виявилась загалом безпечною та добре переносимою здоровими дорослими суб'єктами.

Базель, 27 квітня 2021 року

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Підрозділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Лейла Лістер

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Підрозділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Каталіна Рохас

Тереза Віршич
Д-р Каталіна Рохас

Clinical Trial Report No. 5

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	GAVRETO®
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. BLU-667-0105. An Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Esomeprazole and Gastric pH-Altering on the Pharmacokinetics of BLU-667 in Healthy Adult Subjects. Final Report Date: 24 January 2020.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	Date of first enrollment: 13 June 2019. Date of last completed: 11 September 2019.
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned and Analyzed: 36 healthy, adult male and female (of non-childbearing potential only) subjects were enrolled. All 36 subjects in the study received at least 1 dose of study drug and were included in the PK and safety analyses.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary Objective To determine the effect of a proton pump inhibitor (PPI) esomeprazole on the single-dose pharmacokinetics (PK) of BLU-667 in healthy adult subjects. Secondary Objective To determine the safety and tolerability of a single dose of BLU-667 alone and coadministered with multiple doses of esomeprazole.
11. Design of the clinical trial	This study was conducted as an open-label, fixed-sequence, 2-period study in healthy subjects under fasting conditions.
12. Main inclusion criteria	1. Healthy, adult, male or female (women of non-childbearing potential [WONCBP] only), 18–55 years of age, inclusive, at screening. 2. Continuous non-smoker who had not used nicotine containing products for at least 3 months prior to the first dosing and throughout

	<p>the study, based on subject self-reporting and urine cotinine levels at screening.</p> <p>3. Body mass index (BMI) ≥ 18.0 and ≤ 32.0 kg/m² at screening, and a minimum weight of 50.0 kg and a maximum weight of 100.0 kg at screening.</p> <p>4. Medically healthy with no clinically significant medical history, physical examination, laboratory profiles, vital signs, or ECGs.</p> <p>5. Female were of non-childbearing potential and had undergone one of the following sterilization procedures (and had official documentation) at least 6 months prior to the first dosing: hysteroscopic sterilization; bilateral tubal ligation or bilateral salpingectomy; hysterectomy; bilateral oophorectomy; or who was postmenopausal with amenorrhea for at least 1 year prior to the first dosing and follicle stimulating hormone (FSH) serum levels greater than 40 mIU/mL consistent with postmenopausal status.</p> <p>6. A non-vasectomized male subject agreed to use a highly effective method of birth control with female partners of childbearing potential or with pregnant partners during the study and for 120 days following last dosing.</p> <p>No restrictions were required for a vasectomized male subject provided his vasectomy had been performed 4 months or more (and had official documentation of vasectomy and semen analysis) prior to first BLU-667 administration.</p> <p>7. If male, agreed not to donate sperm from the first dosing until 120 days after the last dosing.</p> <p>8. Agreed to abstain from recreational drug use throughout the study, from screening until follow-up.</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>The test products were BLU-667 100 mg capsule and Nexium[®] (esomeprazole magnesium) 40 mg delayed-release capsules.</p> <p>In Period 1, 400 mg oral dose of BLU-667 (4 × 100 mg capsules) was administered at Hour 0 on Day 1.</p> <p>In Period 2, 40 mg esomeprazole was administered QD at Hour -1 on Day 1 to Day 6 with a 400 mg oral dose of BLU-667 (4 × 100 mg capsules) at Hour 0 on Day 6.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	<p>Concomitant medications were prohibited according to the exclusion criteria. After first dosing, acetaminophen (up to 2 g per 24 hours) may have been administered at the discretion of the Principal investigator or designee to treat AEs.</p> <p>Medications taken by subjects during the course of the study were: triple antibiotic ointment (bacitracin zinc; neomycin sulfate; polymyxin B sulfat) (1 subject), acetaminophen (1 subject).</p>
16. Pharmacokinetic evaluation criteria	In Periods 1 and 2 of the study, the primary PK endpoints for BLU-667 included:

	<ul style="list-style-type: none"> • Area under the concentration-time curve, from time 0 to the time of last measurable concentration (AUC_{0-t}). • Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity (AUC_{0-inf}). • The maximum observed plasma concentration (C_{max}) <p>Additionally, the following PK parameters were also determined:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Area under the concentration time curve, from time 0 to the 24-hour time point (AUC_{0-24}). • Percent of AUC_{0-inf} extrapolated ($AUC\%Extrap$). • Time to maximum observed plasma concentration (T_{max}). • Apparent terminal elimination rate constant (K_{el}). • Apparent terminal elimination half-life ($t_{1/2}$). • Apparent total plasma clearance after oral administration (CL/F). • Apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after oral administration (V_z/F). • Time of the last measurable concentration (T_{last}).
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety was evaluated by clinical laboratory tests, physical examination, vital signs, weight measurements, 12-lead electrocardiograms (ECGs), and adverse events (AEs).</p>
18. Statistical methods	<p>The appropriate noncompartmental PK parameters were calculated from the BLU-667 plasma concentration-time data using Phoenix® WinNonlin® Version 7.0. Actual sample times were used in the calculations of the PK parameters.</p> <p>Pharmacokinetics: <u>Analysis of Variance</u> An analysis of variance (ANOVA) was performed on the natural log (ln)-transformed PK parameters C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{0-inf}. The ANOVA model included treatment as a fixed effect and subject as a random effect. Each ANOVA included calculation of least-squares means (LSMs), difference in treatment LSMs (i.e., [BLU-667 + Esomeprazole] – [BLU-667 Alone]), and corresponding 90% confidence intervals (CIs). Ratios of geometric LSMs (GMRs) and corresponding 90% CIs were calculated using the exponentiation of the results derived from the analyses on the ln-transformed C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{0-inf}. These GMRs were expressed as a percentage relative to the reference (BLU-667 Alone). <u>Nonparametric Analysis</u> T_{max} was analyzed using nonparametric analysis for paired samples (the Wilcoxon Signed Rank Test statistic). The difference of medians (treatment effect) was estimated using the Hodges-Lehmann method (using Walsh Averages), and the corresponding 90% CI was calculated based on the Tukey method. T_{max} was not ln-transformed.</p>

	<p>Descriptive Statistics Individual data were listed and descriptive statistics provided for plasma BLU-667 concentrations and PK parameters by treatment.</p> <p>Safety: Clinical safety and tolerability data were listed by treatment and subject and displayed in summary tables using descriptive statistics. Safety data, including AEs, ECGs, vital sign assessments, weight, and clinical laboratory evaluations, were summarized descriptively by treatment and time point of collection. No inferential statistics were performed on safety endpoints. All AEs occurring during this clinical trial were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®), Version 22.0. TEAEs were tabulated by system organ class (SOC) and preferred term. Summary tables included number of subjects reporting the TEAE and corresponding percentage by treatment and overall. The number of TEAEs was summarized in a similar way.</p>																																							
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Demographic descriptions of the subjects are summarized in Table.</p> <p>Table. Subject Demographics (Safety Population)</p> <table border="1" data-bbox="647 1055 1423 1794"> <thead> <tr> <th>Trait</th> <th>Category/Statistic</th> <th>Overall</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Sex</td> <td>Female</td> <td>5 (14%)</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>31 (86%)</td> </tr> <tr> <td>American Indian or Alaska Native</td> <td>1 (3%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Race</td> <td>Black or African American</td> <td>5 (14%)</td> </tr> <tr> <td>Black or African American, American Indian or Alaska Native</td> <td>2 (6%)</td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>26 (72%)</td> </tr> <tr> <td>White, Asian</td> <td>1 (3%)</td> </tr> <tr> <td>White, Black or African American</td> <td>1 (3%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ethnicity</td> <td>Hispanic or Latino</td> <td>20 (56%)</td> </tr> <tr> <td>Not Hispanic or Latino</td> <td>16 (44%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Age* (Year)</td> <td>n</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>35.6</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>10.01</td> </tr> <tr> <td>Minimum</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>34.0</td> </tr> <tr> <td>Maximum</td> <td>54</td> </tr> </tbody> </table>	Trait	Category/Statistic	Overall	Sex	Female	5 (14%)	Male	31 (86%)	American Indian or Alaska Native	1 (3%)	Race	Black or African American	5 (14%)	Black or African American, American Indian or Alaska Native	2 (6%)	White	26 (72%)	White, Asian	1 (3%)	White, Black or African American	1 (3%)	Ethnicity	Hispanic or Latino	20 (56%)	Not Hispanic or Latino	16 (44%)	Age* (Year)	n	36	Mean	35.6	SD	10.01	Minimum	19	Median	34.0	Maximum	54
Trait	Category/Statistic	Overall																																						
Sex	Female	5 (14%)																																						
	Male	31 (86%)																																						
	American Indian or Alaska Native	1 (3%)																																						
Race	Black or African American	5 (14%)																																						
	Black or African American, American Indian or Alaska Native	2 (6%)																																						
	White	26 (72%)																																						
	White, Asian	1 (3%)																																						
	White, Black or African American	1 (3%)																																						
Ethnicity	Hispanic or Latino	20 (56%)																																						
	Not Hispanic or Latino	16 (44%)																																						
Age* (Year)	n	36																																						
	Mean	35.6																																						
	SD	10.01																																						
	Minimum	19																																						
	Median	34.0																																						
	Maximum	54																																						
<p>20. Pharmacokinetic results</p>	<p>Pharmacokinetic Results Esomeprazole coadministration with BLU-667 (BLU-667 + Esomeprazole) resulted in lower mean plasma concentrations of BLU-</p>																																							

	<p>667 compared to BLU-667 administered alone. Mean BLU-667 plasma concentrations reached a maximum at 4.75 hours postdose following administration of BLU-667 Alone and BLU-667 + Esomeprazole followed by a biphasic elimination curve. All subjects had measurable BLU-667 concentrations up to 72 hours postdose following administration of both treatments. More than 50% of subjects had concentration values which were BLQ from 144 hours to 192 hours postdose following administration of both treatments.</p> <p>Comparison of PK parameters following administration of BLU-667 with and without coadministration of esomeprazole demonstrated the following results:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The median T_{max} values of BLU-667 with and without coadministration of esomeprazole were 4.01 hours (range: 1.50–24.00 hours) and 2.02 hours (range: 1.50–12.00 hours), respectively. • Systemic exposure of BLU-667 was lower when coadministered with esomeprazole. • Based on GMR, C_{max} value for BLU-667 decreased by approximately 25%, following coadministration with esomeprazole. The geometric mean C_{max} of BLU-667 was 748.2 ng/mL following administration of BLU-667 + Esomeprazole compared to 1001 ng/mL following administration of BLU-667 Alone. • Based on GMRs, AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} values for BLU-667 decreased by approximately 15% following coadministration with esomeprazole. The geometric mean AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} of BLU-667 following administration of BLU-667 + Esomeprazole were 23310 h•ng/mL and 23450 h•ng/mL, respectively, compared to 27490 h•ng/mL and 27600 h•ng/mL following administration of BLU-667 Alone. • BLU-667 $t_{1/2}$ values were similar between treatments with mean values of approximately 15 hours. <p>Coadministration of esomeprazole, a gastric pH modifier, with BLU-667 caused a decrease in BLU-667 systemic exposure. The GMRs (90% CI) for C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{0-inf} were 74.74% (63.93%–87.37%), 84.59% (74.26%–96.36%), and 84.76% (74.45%–96.49%), respectively.</p>
21. Safety results	<p>There were no deaths, SAEs, or subjects discontinued due to an AE in this study. Overall, a total of 16 AEs were reported by 8 (22%) subjects, including 5 subjects following administration of BLU-667 Alone, 3 subjects following administration of Esomeprazole Alone, and 4 subjects following administration of BLU-667 + Esomeprazole. All AEs were reported by 1 subject each. Eleven (11) AEs were considered mild (Grade 1) in severity, 1 was moderate (Grade 2), and 4 (3 events of increased blood pressure in 1 subject and diarrhea in another subject, all considered related to study drug) were severe (Grade 3). The Principal investigator considered 12 AEs to be related to BLU-667 and 4 events to be non-related, and 7 AEs to be related to</p>

000203

	esomeprazole and 9 events to be non-related. There were no treatment-related trends noted in clinical laboratory, vital sign, or ECG data in this study.
22. Conclusion	<p>Coadministration of a single 400 mg dose of BLU-667 with esomeprazole 40 mg QD (a gastric pH modifier) decreased BLU-667 C_{max} by approximately 25% and AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} by approximately 15%, relative to a 400 mg dose of BLU-667 administered alone.</p> <p>A single oral dose of BLU-667 administered alone or coadministered with esomeprazole appeared to be generally safe and well tolerated by healthy adult subjects in this study.</p>

Basel, 27 April 2021

F. Hoffmann-La Roche Ltd.


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Leyla Lister


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Catalina Rojas

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ГАВРЕТО
2. Заявник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № BLU-667-0105. Відкрите дослідження з фіксованою послідовністю для вивчення впливу езомепразолу та зміни рН шлунка на фармакокінетику BLU-667 у здорових дорослих суб'єктів. Дата заключного звіту: 24 січня 2020 року.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 13 червня 2019 року. Дата завершення участі в дослідженні останнього пацієнта: 11 вересня 2019 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано та проаналізовано: У дослідження було включено 36 здорових дорослих суб'єктів чоловічої та жіночої статі (лише нерепродуктивного віку). Усі 36 суб'єктів у ході дослідження отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного лікарського засобу, та їх дані були включені в аналіз фармакокінетики (ФК) та аналіз безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль Встановити вплив інгібітора протонної помпи (ІПП) езомепразолу на фармакокінетику (ФК) BLU-667 при застосуванні одноразової дози здоровим дорослим суб'єктам. Вторинна ціль Визначити безпеку та переносимість одноразової дози BLU-667 в монотерапії та при одночасному застосуванні з багатократними дозами езомепразолу.

Тереза Вірнес
Т.В. Вірнес

11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження проводилось як відкрите дослідження з фіксованою послідовністю з 2-х періодів з прийомом натще здоровими суб'єктами.
12. Основні критерії включення	<p>1. Здорові дорослі особи чоловічої або жіночої статі (жінки лише нерепродуктивного віку [WONCBP]) віком 18–55 років включно на момент скринінгу.</p> <p>2. Тривало некурящі, які не вживали нікотиновмісних продуктів щонайменше протягом 3 місяців до першого прийому препарату та впродовж усього дослідження.</p> <p>3. Індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 18 та ≤ 32 кг/м² при мінімальній масі тіла 50 кг та максимальній масі тіла 100 кг під час скринінгу.</p> <p>4. З медичної точки зору здорові без клінічно значущих даних медичного анамнезу, результатів фізикального обстеження, лабораторних профілів, основних показників життєдіяльності організму або ЕКГ за оцінкою головного дослідника або уповноваженої особи.</p> <p>5. Жінки були нерепродуктивного віку і щонайменше за 6 місяців до першого прийому препарату пройшли одну з таких процедур стерилізації (та мали документальне підтвердження): гістероскопічна стерилізація; двостороння перев'язка маткових труб або двостороння сальпінгектомія; гістеректомія; двостороння оофоректомія; або були в постменопаузі з аменореєю протягом щонайменше 1 року до першого прийому препарату та рівнем фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в сироватці крові понад 40 мМО/мл, що відповідає постменопаузальному статусу.</p> <p>6. Чоловіки, яким не проводилася вазектомія, погодилися використовувати вискоєфективний метод контролю народжуваності разом з партнерками дітородного віку або мали вагітних партнерок під час дослідження та протягом 120 днів після прийому останньої дози.</p> <p>Обмежень для вазектомізованих суб'єктів чоловічої статі не вимагалось, якщо вазектомія проведена за 4 місяці або більше (і підтверджена офіційними документами) до першого прийому препарату.</p> <p>7. Чоловіки погодилися не бути донором сперми від першого прийому препарату до 120 днів після прийому останньої дози.</p> <p>8. Згода утримуватися від вживання наркотиків з метою розваги протягом усього дослідження, від скринінгу до подальшого спостереження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджуваними лікарськими засобами були BLU-667 у капсулах по 100 мг та препарат Нексіум® (езомепразол магнію) по 40 мг в капсулах зі сповільненим вивільненням.</p> <p>У період 1 пероральну дозу BLU-667 400 мг (капсули, 4 × 100 мг) приймали в годину 0 в день 1.</p>

Тереза Віршець
Доктор Анастасія В.В.

	У період 2 езомерпазол дозою 40 мг приймали один раз на добу в годину -1 в дні 1–6 разом із пероральною дозою 400 мг BLU-667 (капсули, 4 × 100 мг) в годину 0 дня 6.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Супутня терапія була заборонена відповідно до критеріїв виключення. Після першого прийому міг застосовуватись ацетамінофен (до 2 г на 24 години) для лікування небажаних явищ за рішенням головного дослідника або уповноваженої особи. Протягом дослідження суб'єкти приймали такі лікарські засоби: потрійна мазь з антибіотиками (бацитрацин цинк; неоміцину сульфат; поліміксин В сульфат) (1 суб'єкт), ацетамінофен (1 суб'єкт).
16. Критерії оцінки ефективності	У періоди 1 і 2 дослідження первинні ФК кінцеві точки для BLU-667 включали: <ul style="list-style-type: none"> • площу під кривою концентрація-час від 0 до часу останньої вимірюваної концентрації (AUC_{0-t}); • площу під кривою концентрація-час від 0 до нескінченності (AUC_{0-inf}); • максимальну концентрацію в плазмі крові, що спостерігалась (C_{max}). Окрім того, також були визначені такі ФК параметри: <ul style="list-style-type: none"> • площа під кривою концентрація-час від 0 до 24 годин (AUC_{0-24}); • відсоток екстрапольованої AUC_{0-inf} ($AUC\%Extrap$); • час до максимальної концентрації в плазмі крові, що спостерігалась (T_{max}); • очевидна константа швидкості термінальної елімінації (K_{el}); • очевидний термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$); • очевидний загальний кліренс плазми після перорального прийому (CL/F); • очевидний об'єм розподілу під час термінальної фази виведення після перорального прийому (Vz/F); • час до останньої вимірюваної концентрації (T_{last}).
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за допомогою клінічних лабораторних тестів, фізикального обстеження, основних показників життєдіяльності організму, визначення маси тіла, ЕКГ у 12 відведеннях (ЕКГ) та небажаних явищ (НЯ).
18. Статистичні методи	Відповідні некомпартментні ФК параметри були обчислені на основі даних щодо концентрації BLU-667 в плазмі крові залежно від часу за допомогою Phoenix [®] WinNonlin [®] версії 7.0. Фактичний час відбору проб використовувався в обчисленні ФК параметрів.

Термастер Вірніш
Діна Віссон С.В.

Фармакокінетика:Дисперсійний аналіз

Дисперсійний аналіз (ANOVA) проводився за такими ФК параметрами, трансформованими за допомогою натурального логарифму (ln): C_{max} , AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} . Модель ANOVA включала лікування як фіксований ефект та суб'єкта як випадковий ефект. Кожен ANOVA включав обчислення середньоквадратичного середнього значення (LSM), різниці LSM для лікування (тобто, [BLU-667 + Езомепразол] – [лише BLU-667]) та відповідного 90 % довірчого інтервалу (ДІ).

Відношення геометричних LSM (відношення геометричних середніх) та відповідні 90 % ДІ були обчислені за допомогою потенціювання результатів, отриманих з аналізу ln-трансформованих C_{max} , AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} . Ці GMRs були виражені як відсоток відносно референтного лікування (лише BLU-667).

Непараметричний аналіз

T_{max} аналізували за допомогою непараметричного аналізу для парних зразків (статистичний критерій знакових рангів Вілкоксона). Різницю медіан (ефект лікування) розраховували методом Ходжеса – Лемана (за допомогою середніх показників Уолша) і відповідні 90 % ДІ були обчислені за допомогою методу Тукі. T_{max} не підлягав логарифмічній трансформації.

Описова статистика

Окремі дані були зазначені, та наведена описова статистика для концентрації BLU-667 в плазмі крові та ФК параметрів залежно від лікування.

Безпека:

Дані з клінічної безпеки та переносимості були зазначені відповідно до лікування та суб'єкта і відображені в зведених таблицях за допомогою описової статистики. Дані з безпеки, включаючи НЯ, ЕКГ, оцінку основних показників життєдіяльності організму, масу тіла та оцінку клінічних лабораторних показників, були узагальнені описовим способом за лікуванням та часом відбору зразків. Інференційна статистика не проводилась для кінцевих точок безпеки. Усі НЯ, які виникли під час цього клінічного дослідження, були закодовані за допомогою Медичного словника термінології для регуляторної діяльності (MedDRA[®]) версії 22.0. Небажані явища, які виникли під час лікування, зазначені в таблиці за класом системи органів (КСО) та терміном переважного використання. Зведені таблиці включали число суб'єктів, які повідомили про небажані явища, що виникли під час лікування, та відповідний відсоток за лікуванням і загалом. Кількість небажаних явищ, які виникли під час лікування, була узагальнена подібним чином.

Директор лікарні

Власенко Д.В.

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики суб'єктів узагальнено в таблиці.</p> <p>Таблиця. Демографічні показники суб'єктів (популяція для оцінки безпеки)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Характеристика</th> <th>Категорія/статистика</th> <th>Загалом</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Стать</td> <td>Жінки</td> <td>5 (14 %)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>31 (86 %)</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">Раса</td> <td>Американські індіанці або корінне населення Аляски</td> <td>1 (3 %)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афро-американці</td> <td>5 (14 %)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афро-американці, американські індіанці або корінне населення Аляски</td> <td>2 (6 %)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>26 (72 %)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса, азійська раса</td> <td>1 (3 %)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса, негроїдна раса або афро-американці</td> <td>1 (3 %)</td> </tr> <tr> <td>Етнічна приналежність</td> <td>Іспанського або латино-американського походження</td> <td>20 (56 %)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Неіспанського або латино-американського походження</td> <td>16 (44 %)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Вік* (роки)</td> <td>n</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>35,6</td> </tr> <tr> <td>Стандартне відхилення</td> <td>10,01</td> </tr> <tr> <td>Мінімум</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Максимум</td> <td>54</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Вік обчислено на момент першого прийому препарату.</p>	Характеристика	Категорія/статистика	Загалом	Стать	Жінки	5 (14 %)	Чоловіки	31 (86 %)	Раса	Американські індіанці або корінне населення Аляски	1 (3 %)	Негроїдна раса або афро-американці	5 (14 %)	Негроїдна раса або афро-американці, американські індіанці або корінне населення Аляски	2 (6 %)	Європеїдна раса	26 (72 %)	Європеїдна раса, азійська раса	1 (3 %)	Європеїдна раса, негроїдна раса або афро-американці	1 (3 %)	Етнічна приналежність	Іспанського або латино-американського походження	20 (56 %)		Неіспанського або латино-американського походження	16 (44 %)	Вік* (роки)	n	36	Середнє значення	35,6	Стандартне відхилення	10,01	Мінімум	19	Медіана	34	Максимум	54
Характеристика	Категорія/статистика	Загалом																																							
Стать	Жінки	5 (14 %)																																							
	Чоловіки	31 (86 %)																																							
Раса	Американські індіанці або корінне населення Аляски	1 (3 %)																																							
	Негроїдна раса або афро-американці	5 (14 %)																																							
	Негроїдна раса або афро-американці, американські індіанці або корінне населення Аляски	2 (6 %)																																							
	Європеїдна раса	26 (72 %)																																							
	Європеїдна раса, азійська раса	1 (3 %)																																							
	Європеїдна раса, негроїдна раса або афро-американці	1 (3 %)																																							
	Етнічна приналежність	Іспанського або латино-американського походження	20 (56 %)																																						
	Неіспанського або латино-американського походження	16 (44 %)																																							
Вік* (роки)	n	36																																							
	Середнє значення	35,6																																							
	Стандартне відхилення	10,01																																							
	Мінімум	19																																							
	Медіана	34																																							
	Максимум	54																																							
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати щодо фармакокінетики</p> <p>Супутнє застосування езомепразолу з BLU-667 (BLU-667 + езомепразол) призвело до меншої середньої концентрації BLU-667 у плазмі крові порівняно із застосуванням BLU-667 в режимі монотерапії. Середні концентрації BLU-667 у плазмі крові досягли максимуму через 4,75 години після прийому лише BLU-667 та BLU-667 + езомепразол із подальшою двофазною кривою виведення. В усіх суб'єктів концентрації BLU-667 були вимірюваними до 72 годин після прийому обох схем лікування. Більше 50 % суб'єктів мали показники концентрації нижче межі</p>																																								

Тереза Віткес

В. В. Мясорова

	<p>кількісного визначення в період з 144 до 192 годин після прийому обох схем лікування.</p> <p>Порівняння ФК параметрів після прийому BLU-667 з або без супутнього застосування езомепразолу продемонструвало наступні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> • медіани значень T_{max} BLU-667 з або без супутнього застосування езомепразолу становили 4,01 години (діапазон: 1,50–24 годин) і 2,02 години (діапазон: 1,50–12 годин) відповідно; • системна експозиція BLU-667 була меншою при супутньому застосуванні з езомепразолом; • виходячи з відношення геометричних середніх, показник C_{max} BLU-667 зменшився приблизно на 25 % після супутнього застосування з езомепразолом. Геометричне середнє значення C_{max} BLU-667 становило 748,2 нг/мл після прийому BLU-667 + езомепразол порівняно з 1001 нг/мл після прийому лише BLU-667; • виходячи з відношення геометричних середніх, показники AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} для BLU-667 зменшились приблизно на 15 % після супутнього застосування з езомепразолом. Геометричні середні значення AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} BLU-667 після прийому BLU-667 + езомепразол становили 23310 год•нг/мл і 23450 год•нг/мл відповідно, порівняно з 27490 год•нг/мл і 27600 год•нг/мл після прийому лише BLU-667; • значення $t_{1/2}$ BLU-667 були подібними між схемами лікування із середніми значеннями приблизно 15 годин. <p>Супутнє застосування езомепразолу, модифікатора рН шлунка, з BLU-667 спричинило зниження системної експозиції BLU-667. Відношення геометричних середніх значень (90 % ДІ) C_{max}, AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} становило 74,74 % (63,93 %–87,37 %), 84,59 % (74,26 %–96,36 %) і 84,76 % (74,45 %–96,49 %) відповідно.</p>
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні не зареєстровано летальних випадків, СНЯ або передчасного вибуття суб'єктів через НЯ. Загалом, всього про 16 НЯ було повідомлено 8 (22 %) суб'єктами, включаючи 5 суб'єктів після прийому лише BLU-667, 3 суб'єкти після прийому лише езомепразолу і 4 суб'єкти після прийому BLU-667 + езомепразол. Усі НЯ були повідомлені в кількості одного кожним суб'єктом. Одинадцять НЯ вважались легкого ступеня (1 ступінь) тяжкості, 1 НЯ – середнього ступеня (2 ступінь) і 4 НЯ (3 явища підвищення артеріального тиску у 1 суб'єкта та діарея у іншого суб'єкта, усі вважались пов'язаними з досліджуванним лікарським засобом) були тяжкими (3 ступеня). Головний дослідник вважав 12 НЯ пов'язаними з BLU-667 і 4 явища непов'язаними, 7 НЯ пов'язаними з езомепразолом і 9 явищ непов'язаними. У цьому дослідженні не спостерігалось пов'язаних із лікуванням змін клінічних лабораторних даних,</p>

*Терешко
Вікторія*

Власенко Т.В.

	результатів оцінки основних показників життєдіяльності організму або ЕКГ.
22. Висновок (заключення)	<p>Супутнє застосування одноразової дози BLU-667 400 мг та езомепразолу 40 мг (модифікатор рН шлунка) один раз на добу призводило до зменшення C_{max} BLU-667 приблизно на 25 % і AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} приблизно на 15 % порівняно з прийомом BLU-667 дозою 400 мг в режимі монотерапії.</p> <p>Одноразова пероральна доза BLU-667, що застосовувалась як монотерапія або одночасно з езомепразолом, загалом була безпечною і добре переносилась здоровими дорослими суб'єктами в цьому дослідженні.</p>

Базель, 27 квітня 2021 року

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Підрозділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Лейла Лістер

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Підрозділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Каталіна Рохас

Тереза Вітман
Dr. J. Masera S.B.

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	GAVRETO®
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. BLU-667-0102. An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 2-Period Crossover, Bioequivalence Study Comparing Four 100 mg Tablets with Four 100 mg Capsules of BLU-667 in Healthy Adult Subjects. Final Report Date: 26 June 2019.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	Date of first enrollment: 06 November 2018. Date of last completed: 11 February 2019.
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned and Analyzed: A total of 90 subjects were enrolled in the study, and 86 subjects completed the study. Three subjects did not dose in Period 2. There were 90 subjects included in the PK and safety analyses.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary: To assess the relative bioavailability and bioequivalence of 100 mg BLU-667 tablets versus 100 mg BLU-667 capsules given as a single 400 mg dose under fasting conditions in healthy adult subjects. Secondary: To evaluate the safety and tolerability of BLU-667 after a single oral dose of 400 mg in healthy adult subjects.
11. Design of the clinical trial	This was an open-label, single-center, randomized, single-dose, 2-period crossover, bioequivalence study under fasting conditions.
12. Main inclusion criteria	1. Healthy, adult, male or female (women of non-childbearing potential [WONCBP] only), 18–55 years of age, inclusive, at screening.

	<p>2. Continuous non-smoker who had not used nicotine-containing products for at least 3 months prior to the first dosing and throughout the study.</p> <p>3. Body mass index (BMI) ≥ 18.0 and ≤ 32.0 kg/m² with a minimum weight of 50.0 kg and a maximum weight of 100.0 kg at screening.</p> <p>4. Medically healthy with no clinically significant medical history, physical examination, laboratory profiles, vital signs or ECGs, as deemed by the Principal Investigator or designee.</p> <p>5. Females of non-childbearing potential must have undergone one of the following sterilization procedures (and had official documentation) at least 6 months prior to the first dosing: hysteroscopic sterilization; bilateral tubal ligation or bilateral salpingectomy; hysterectomy; bilateral oophorectomy; or were postmenopausal with amenorrhea for at least 1 year prior to the first dosing and follicle stimulating hormone (FSH) serum levels greater than 40 mIU/mL consistent with postmenopausal status.</p> <p>6. A non-vasectomized, male subject must have agreed to use highly effective method of birth control with female partners of childbearing potential during the study and for 120 days following the last dosing. No restrictions were required for a vasectomized male subject, provided his vasectomy had been performed 4 months or more (and had official documentation) prior to the first dosing.</p> <p>7. If male, agreed not to donate sperm from the first dosing until 120 days after the last dosing.</p> <p>8. Agreed to abstain from recreational drug use throughout the study, from screening until follow-up.</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	BLU-667 100 mg Tablets, administered orally under fasted conditions with approximately 240 mL of water.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	BLU-667 100 mg Hard Capsules, administered orally under fasted conditions with approximately 240 mL of water.
15. Concomitant therapy	<p>Concomitant medications were prohibited as listed in the exclusion criteria. After first dosing, acetaminophen (up to 2 g per 24 hours) may have been administered at the discretion of the PI or designee.</p> <p>All medications taken by subjects during the course of the study were as follows: acetaminophen (10 subjects), pectin cough drop (1 subject), pectin throat drops (2 subjects), menthol cough drop (1 subject), menthol throat drop (2 subjects), refresh classic lubricant (polyvinyl alcohol; povidone) (1 subject), protein (1 subject).</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>The primary PK endpoints for BLU-667 included:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Area under the concentration-time curve, from time 0 to the time of last measurable concentration above the lower limit of quantitation (AUC_{0-t}). • Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity (AUC_{0-inf}).

	<ul style="list-style-type: none"> • The maximum observed concentration (C_{max}). <p>Additional PK parameters reported included, as appropriate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Area under the concentration time curve, from time 0 to 24 hours postdose (AUC_{0-24}). • Time to maximum observed concentration (T_{max}). • Percent of AUC_{0-inf} extrapolated ($AUC\%extrap$). • Apparent terminal elimination rate constant (K_{el}). • Apparent terminal elimination half-life ($t_{1/2}$). • Apparent total plasma clearance after oral administration (CL/F). • Apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after oral administration (V_z/F). • Time of the last measurable concentration above the lower limit of quantitation (T_{last}).
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety was evaluated by clinical laboratory tests, vital signs, 12-lead electrocardiograms (ECGs), and adverse events (AEs).</p>
18. Statistical methods	<p>Pharmacokinetics:</p> <p>All plasma BLU-667 concentrations and/or PK parameters descriptive statistics were generated using SAS[®] Version 9.3 or higher. For each treatment, plasma BLU-667 concentrations were listed and summarized by nominal collection time for all subjects in the PK Population. Plasma BLU-667 concentration data were presented with the same precision as received from the bioanalytical laboratory. Summary statistics including sample size (n), arithmetic mean (mean), standard deviation (SD), coefficient of variation (CV%), minimum, median, maximum, and number (n_BLQ) and percentage (%_BLQ) of values below the limit of quantitation (BLQ), were calculated for all nominal concentration time points. Data excluded for any subject were listed in the concentration tables but excluded from the summary statistics and were flagged and footnoted accordingly. All BLQ concentration values were presented as 'BLQ' in the concentration tables and footnoted accordingly.</p> <p><u>Analysis of Variance</u></p> <p>To address the primary objective, an analysis of variance (ANOVA) model was performed on the ln-transformed PK parameters C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{0-inf} using SAS[®] PROC MIXED. The ANOVA model included sequence, period, and treatment as fixed effects, and subject nested within sequence as a random effect. Sequence was tested using subject nested within sequence as the error term at a 10% level of significance. Each ANOVA model included calculation of least-squares means (LSMs) and difference between treatment LSMs. Ratios of the geometric LSMs were calculated using the exponentiation of the difference between treatment LSMs. These ratios were expressed as a percentage relative to the reference: Treatment B: BLU-667 (4 × 100 mg Capsules).</p>

Consistent with the two one-sided t-test, 90% confidence intervals (CIs) for the geometric mean ratios (GMRs) were derived by exponentiation of the CIs obtained for the difference between treatment LSMs resulting from the analyses on the ln-transformed C_{max} , AUC_{0-t} , and AUC_{0-inf} . The CIs were expressed as a percentage relative to the reference (Treatment B).

Non-parametric Analysis of T_{max}

T_{max} was analyzed using nonparametric analysis for paired samples (the Wilcoxon Signed-Rank Test statistic). The difference of medians (treatment effect) was estimated using the Hodges-Lehmann method (using Walsh Averages), and the corresponding 90% CI was calculated based on the Tukey method. T_{max} values were not ln-transformed.

Safety:

Clinical safety and tolerability data were listed by treatment and subject and displayed in summary tables using descriptive statistics. Safety data including ECGs, vital sign assessments, weight, and clinical laboratory evaluations were summarized descriptively by treatment and time point of collection. No inferential statistics were performed on safety endpoints. All AEs occurring during this clinical trial were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®), Version 21.1. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were tabulated by system organ class (SOC) and preferred term. Summary tables included number of subjects reporting the TEAE and corresponding percentage by treatment and overall for the study. The number of TEAEs was summarized in a similar way.

Demographic descriptions of the subjects are summarized in Table.

Table. Subject Demographics (Safety Population)

Trait	Category/Statistic	Treatment Sequence		Overall
		AB	BA	
Sex	Female	14 (31%)	13 (29%)	27 (30%)
	Male	31 (69%)	32 (71%)	63 (70%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)
	Black or African American	2 (4%)	4 (9%)	6 (7%)
	White	43 (96%)	39 (87%)	82 (91%)
	White, Black or African American	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	30 (67%)	36 (80%)	66 (73%)
	Not Hispanic or Latino	15 (33%)	9 (20%)	24 (27%)
Age* (Years)	n	45	45	90
	Mean	41.1	43.1	42.1
	SD	9.16	7.92	8.58
	Minimum	19	19	19
	Median	41.0	44.0	43.0
	Maximum	55	54	55

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)

	<p>Treatment A = 400 mg (4 × 100 tablets) BLU-667 administered on Day 1 at Hour 0 following an overnight fast (Test)</p> <p>Treatment B = 400 mg (4 × 100 mg capsules) BLU-667 administered on Day 1 at Hour 0 following an overnight fast (Reference)</p> <p>*Age is calculated at the time of first dosing.</p>
20. Pharmacokinetic results	<p>Pharmacokinetic Results</p> <p>Administration of BLU-667 (4 × 100 mg Tablets) resulted in higher BLU-667 plasma concentrations until 168 hours postdose compared to administration of BLU-667 (4 × 100 mg Capsules). BLU-667 plasma concentrations were similar at 192 hours postdose with both formulations. Plasma drug concentrations reached a maximum at 2.5 and 4.75 hours postdose following administration of BLU-667 as tablet and capsule formulation, respectively. More than half the subjects had measurable concentrations until 168 hours and 144 hours postdose following the administration of BLU-667 (4 × 100 mg Tablets) and BLU-667 (4 × 100 mg Capsules), respectively. Thirty (30) and eighteen (18) subjects had measurable concentrations at the 192-hour time point following administration of BLU-667 (4 × 100 mg Tablets) and BLU-667 (4 × 100 mg Capsules), respectively.</p> <p>Comparison of PK parameters following administration of BLU-667 (4 × 100 mg Tablets) and BLU-667 (4 × 100 mg Capsules) demonstrated the following results:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The change in formulation from capsule to tablet had an effect on both the rate and extent of BLU-667 absorption. Exposure to BLU-667, as measured by GeoMean C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{0-inf}, was increased following the administration of BLU-667 (4 × 100 mg Tablets) when compared to BLU-667 (4 × 100 mg Capsules). • The median T_{max} of BLU-667 following administration of BLU-667 (4 × 100 mg Tablets) or BLU-667 (4 × 100 mg Capsules) was 3.25 hours (range: 1.00–12.00 hours) and 4.75 hours (range: 2.00–24.03 hours), respectively. • The mean $t_{1/2}$ of BLU-667 was approximately 17 hours for both treatments. <p>The change in formulation from a capsule to a tablet had an effect on both the rate and extent of BLU-667 absorption. The median T_{max} following administration of BLU-667 as tablet and capsule formulation was 3.25 hours and 4.75 hours, respectively. The 90% CI of the median T_{max} difference (Test – Reference) did not contain 0 suggesting that the T_{max} of BLU-667 for the 2 treatments was statistically different ($p < 0.001$). The BLU-667 C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{0-inf} was approximately 71%, 76%, and 75% higher following administration of BLU-667 (4 × 100 mg Tablets) compared with the administration of BLU-667 (4 × 100 mg Capsules), and the 90% confidence interval of the geometric mean ratios were not within the</p>

	limits of 80.00–125.00%. Therefore, the 100 mg BLU-667 tablet and capsule formulations are not bioequivalent.
21. Safety results	<p>There were no deaths or SAEs in this study. One (1) subject was discontinued due to the AE of increased blood pressure, considered non-related to study drug. Overall, a total of 122 AEs were reported by 52% subjects, including 37% of subjects following BLU-667 (4 × 100 mg Tablets) and 48% of subjects following BLU-667 (4 × 100 mg Capsules). The majority of AEs (88) were considered mild (Grade 1) in severity. Four (4) subjects experienced AEs rated as severe (Grade 3) by the Principle investigator (PI). These included increased ALT in 1 subject (considered related to study drug), increased BP in 2 subjects (both considered non-related to study drug), and syncope in 1 subject which was caused by venipuncture and considered non-related to study drug by the PI. The PI considered 8 AEs related to study drug and 114 AEs non-related.</p> <p>There were no treatment-related trends noted in laboratory, vital signs, or ECG data in this study.</p> <p>No difference was noted in the safety profile following a single oral dose of 400 mg BLU-667 administered as tablet and capsule formulations.</p>
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> • The 100 mg BLU-667 tablet and capsule formulations are not bioequivalent. • No difference was noted in the safety profile following a single oral dose of 400 mg BLU-667 administered as tablet and capsule formulations.

Basel, 27 April 2021

F. Hoffmann-La Roche Ltd.


 F. Hoffmann-La Roche Ltd
 International Regulatory
 Basel, Switzerland
 Leyla Lister


 F. Hoffmann-La Roche Ltd
 International Regulatory
 Basel, Switzerland
 Catalina Rojas

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ГАВРЕТО
2. Заявник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № BLU-667-0102. Відкрите рандомізоване перехресне з 2 періодами дослідження біоеквівалентності одноразової дози, у якому порівнювали чотири таблетки по 100 мг та чотири капсули по 100 мг BLU-667 при застосуванні здоровим дорослим суб'єктам. Дата заключного звіту: 26 червня 2019 року.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 6 листопада 2018 року. Дата завершення участі в дослідженні останнього пацієнта: 11 лютого 2019 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано та проаналізовано: У дослідження було включено загалом 90 суб'єктів, і 86 суб'єктів завершили дослідження. Три суб'єкти не отримували препарат у періоді 2. В аналіз фармакокінетики (ФК) та аналіз безпеки були включені дані 90 суб'єктів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: Оцінити відносну біодоступність і біоеквівалентність таблеток по 100 мг BLU-667 порівняно з капсулами по 100 мг BLU-667, які приймали у вигляді одноразової дози 400 мг натще здорові дорослі суб'єкти. Вторинні: Оцінити безпеку та переносимість BLU-667 після одноразового перорального прийому дози 400 мг здоровими дорослими суб'єктами.

Тереза Вілсон

Джон-Масон Д.В.

11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите одноцентрове рандомізоване перехресне з двома періодами дослідження біоеквівалентності одноразової дози натще.
12. Основні критерії включення	<p>1. Здорові дорослі особи чоловічої або жіночої статі (жінки лише нерепродуктивного віку [WONCBP]) віком 18–55 років включно на момент скринінгу.</p> <p>2. Тривало некурящі, які не вживали нікотиновмісних продуктів щонайменше за 3 місяці до першого прийому препарату та протягом усього дослідження.</p> <p>3. Індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 18 та ≤ 32 кг/м² при мінімальній масі тіла 50 кг та максимальній масі тіла 100 кг під час скринінгу.</p> <p>4. З медичної точки зору здорові без клінічно значущих даних медичного анамнезу, результатів фізикального обстеження, лабораторних профілів, основних показників життєдіяльності організму або ЕКГ за оцінкою головного дослідника або уповноваженої особи.</p> <p>5. Жінки нерепродуктивного віку щонайменше за 6 місяців до першого прийому препарату повинні пройти одну з таких процедур стерилізації (і мати документальне підтвердження): гістероскопічна стерилізація; двостороння перев'язка маткових труб або двостороння сальпінгектомія; гістеректомія; двостороння оофоректомія; або знаходитися в постменопаузі із аменореєю протягом щонайменше 1 року до першого прийому препарату та рівнем фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в сироватці крові понад 40 мМО/мл, що відповідає постменопаузальному статусу.</p> <p>6. Чоловіки, яким не проводилася вазектомія, повинні погодитися використовувати високоефективний метод контролю народжуваності разом з партнерками дітородного віку під час дослідження та протягом 120 днів після прийому останньої дози. Обмежень для вазектомізованого суб'єкта чоловічої статі не вимагалось, якщо вазектомія проводилася за 4 місяці або більше (і підтверджена офіційними документами) до першого прийому препарату.</p> <p>7. Чоловіки повинні погодитися не бути донором сперми від першого прийому препарату до 120 днів після прийому останньої дози.</p> <p>8. Згода утримуватися від вживання наркотиків з метою розваги протягом усього дослідження, від скринінгу до подальшого спостереження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	BLU-667 в таблетках по 100 мг, що застосовується натще перорально, запиваючи приблизно 240 мл води.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	BLU-667 в капсулах по 100 мг, що застосовується натще перорально, запиваючи приблизно 240 мл води.

Тереза Вілліс
Dr. Teresa J. V.

15. Супутня терапія	<p>Супутнє лікування було заборонене як зазначено в критеріях виключення. Після прийому першої дози ацетамінофен (до 2 г на 24 години) міг застосовуватися за рішенням головного дослідника або уповноваженої особи.</p> <p>Під час дослідження суб'єкти приймали такі лікарські засоби: ацетамінофен (10 суб'єктів), краплі від кашлю з пектином (1 суб'єкт), краплі для горла з пектином (2 суб'єкта), краплі від кашлю з ментолом (1 суб'єкт), краплі для горла з ментолом (2 суб'єкта), освіжаючий класичний лубрикант (полівініл алкоголь; повідон) (1 суб'єкт), білок (1 суб'єкт).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинні ФК кінцеві точки для BLU-667 включали:</p> <ul style="list-style-type: none"> • площу під кривою концентрація-час від 0 до часу останньої вимірюваної концентрації вище нижньої межі вимірювання (AUC_{0-t}); • площу під кривою концентрація-час від 0 до нескінченності (AUC_{0-inf}); • максимальну концентрацію, що спостерігалась (C_{max}). <p>Додаткові зареєстровані ФК параметри включали за необхідності:</p> <ul style="list-style-type: none"> • площу під кривою концентрація-час від 0 до 24 годин після прийому препарату (AUC_{0-24}); • час до максимальної концентрації, що спостерігалася, в плазмі крові (T_{max}); • відсоток екстрапольованої AUC_{0-inf} ($AUC_{\%extrap}$); • очевидну константу швидкості термінальної елімінації (K_{el}); • очевидний термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$); • очевидний загальний кліренс плазми після перорального прийому (CL/F); • очевидний об'єм розподілу під час термінальної фази виведення після перорального прийому (V_z/F); • час до останньої вимірюваної концентрації вище нижньої межі вимірювання (T_{last}).
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали за допомогою клінічних лабораторних тестів, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ у 12 відведеннях (ЕКГ) та небажаних явищ (НЯ).</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Усі описові статистичні показники концентрації BLU-667 у плазмі крові та/або ФК параметри були отримані за допомогою SAS[®] версії 9.3 або вище.</p> <p>Для кожного лікування концентрація BLU-667 у плазмі крові була зазначена та підсумована за номінальним часом збору даних усіх суб'єктів у популяції для оцінки ФК. Дані щодо концентрації BLU-667 у плазмі крові були наведені із такою самою точністю, як і отримана в біоаналітичній лабораторії. Зведена статистика, включаючи розмір вибірки (n), арифметичне середнє (середнє),</p>

Тереза Віршич

В.В. Мельник

стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (CV%), мінімум, медіану, максимум та кількість (n_{BLQ}) і відсоток ($\%_{BLQ}$) значень менше межі визначення (BLQ), були обчислені для усіх часових точок номінальної концентрації. Виключені дані будь-якого суб'єкта були зазначені в таблицях концентрації, однак були виключені зі зведеної статистики і були позначені та внесені до виноски відповідним чином. Усі значення концентрації BLQ були наведені як 'BLQ' в таблицях концентрації та внесені до виноски.

Дисперсійний аналіз

Для досягнення первинної цілі була застосована модель дисперсійного аналізу (ANOVA) ln-трансформованих ФК параметрів C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} за допомогою SAS[®] PROC MIXED. Модель ANOVA включала послідовність, період і лікування як фіксовані ефекти, і суб'єкт, згрупований у межах послідовності, як випадковий ефект. Послідовність тестували за допомогою суб'єкта, згрупованого у межах послідовності, як параметра помилки при 10 % рівні значущості. Кожен ANOVA включав обчислення середньоквадратичного середнього значення (LSM) і різниці LSM для лікування. Відношення геометричних LSM були обчислені за допомогою потенціювання різниці LSM для лікування. Ці відношення виражені у відсотках щодо референтного лікування: лікування В: BLU-667 (капсули, 4×100 мг).

Відповідно до двох односторонніх t-критеріїв, 90 % довірчі інтервали (ДІ) для відношення геометричних середніх (GMR) були отримані шляхом потенціювання ДІ, отриманих для різниці між LSM для лікування в результаті аналізу ln-трансформованих C_{max} , AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} . ДІ були виражені як відсоток відносно референтного лікування (лікування В).

Непараметричний аналіз T_{max}

T_{max} аналізували за допомогою непараметричного аналізу парних зразків (статистичний критерій знакових рангів Вілкоксона). Різницю медіан (ефект лікування) розраховували методом Ходжеса – Лемана (за допомогою середніх показників Уолша), і відповідні 90 % ДІ були обчислені за допомогою метода Тукі. T_{max} не підлягав логарифмічній трансформації.

Безпека:

Дані з клінічної безпеки та переносимості були зазначені відповідно до лікування та суб'єкту і наведені у зведених таблицях за допомогою описової статистики. Дані з безпеки, включаючи ЕКГ, оцінку основних показників життєдіяльності організму, маси тіла та клінічного лабораторного обстеження, були узагальнені описовим методом за лікуванням та часовими точками збору зразків. Не проводилась інференційна статистика щодо кінцевих точок з безпеки. Усі НЯ, які виникли під час цього клінічного дослідження, були закодовані за допомогою

В. В. Власова - *Тереза Вітніс*
Власова Т. В.

	<p>Медичного словника термінології для регуляторної діяльності (MedDRA®) версії 21.1. Небажані явища, які виникали під час лікування (TEAE), були наведені в таблиці за класом системи органів (КСО) та терміном переважного використання. Зведені таблиці включали кількість суб'єктів, які повідомили про ТЕАЕ, та відповідний відсоток за лікуванням та загалом для дослідження. Кількість ТЕАЕ було узагальнено подібним чином.</p>																																																																			
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні характеристики суб'єктів узагальнено в таблиці.</p> <p>Таблиця. Демографічні дані суб'єктів (популяція для оцінки безпеки)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Характеристика</th> <th rowspan="2">Категорія/Статистика</th> <th colspan="2">Послідовність лікування</th> <th rowspan="2">Загалом</th> </tr> <tr> <th>АВ</th> <th>ВА</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Стать</td> <td>Жінки</td> <td>14 (31%)</td> <td>13 (29%)</td> <td>27 (30%)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>31 (69%)</td> <td>32 (71%)</td> <td>63 (70%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Раса</td> <td>Американські індіанці або корінне населення Аляски</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (2%)</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Негроїдна раса або афро-американці</td> <td>2 (4%)</td> <td>4 (9%)</td> <td>6 (7%)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса</td> <td>43 (96%)</td> <td>39 (87%)</td> <td>82 (91%)</td> </tr> <tr> <td>Європеїдна раса, негроїдна раса або афро-американці</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (2%)</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Етнічна приналежність</td> <td>Іспанського або латино-американського походження</td> <td>30 (67%)</td> <td>36 (80%)</td> <td>66 (73%)</td> </tr> <tr> <td>Неіспанського або латино-американського походження</td> <td>15 (33%)</td> <td>9 (20%)</td> <td>24 (27%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Вік (роки)</td> <td>n</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>41,1</td> <td>43,1</td> <td>42,1</td> </tr> <tr> <td>Стандартне відхилення</td> <td>9,16</td> <td>7,92</td> <td>8,58</td> </tr> <tr> <td>Мінімум</td> <td>19</td> <td>19</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>41</td> <td>44</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>Максимум</td> <td>55</td> <td>54</td> <td>55</td> </tr> </tbody> </table> <p>Лікування А = прийом 400 мг (таблетки, 4 × 100 мг) BLU-667 в день 1 у годину 0 натще вранці (досліджуване лікування) Лікування В = прийом 400 мг (капсули, 4 × 100 мг) BLU-667 в день 1 у годину 0 натще вранці (референтне лікування) *Вік розрахований під час прийому першої дози.</p>	Характеристика	Категорія/Статистика	Послідовність лікування		Загалом	АВ	ВА	Стать	Жінки	14 (31%)	13 (29%)	27 (30%)	Чоловіки	31 (69%)	32 (71%)	63 (70%)	Раса	Американські індіанці або корінне населення Аляски	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)	Негроїдна раса або афро-американці	2 (4%)	4 (9%)	6 (7%)	Європеїдна раса	43 (96%)	39 (87%)	82 (91%)	Європеїдна раса, негроїдна раса або афро-американці	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)	Етнічна приналежність	Іспанського або латино-американського походження	30 (67%)	36 (80%)	66 (73%)	Неіспанського або латино-американського походження	15 (33%)	9 (20%)	24 (27%)	Вік (роки)	n	45	45	90	Середнє значення	41,1	43,1	42,1	Стандартне відхилення	9,16	7,92	8,58	Мінімум	19	19	19	Медіана	41	44	43	Максимум	55	54	55
Характеристика	Категорія/Статистика			Послідовність лікування			Загалом																																																													
		АВ	ВА																																																																	
Стать	Жінки	14 (31%)	13 (29%)	27 (30%)																																																																
	Чоловіки	31 (69%)	32 (71%)	63 (70%)																																																																
Раса	Американські індіанці або корінне населення Аляски	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)																																																																
	Негроїдна раса або афро-американці	2 (4%)	4 (9%)	6 (7%)																																																																
	Європеїдна раса	43 (96%)	39 (87%)	82 (91%)																																																																
	Європеїдна раса, негроїдна раса або афро-американці	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)																																																																
Етнічна приналежність	Іспанського або латино-американського походження	30 (67%)	36 (80%)	66 (73%)																																																																
	Неіспанського або латино-американського походження	15 (33%)	9 (20%)	24 (27%)																																																																
Вік (роки)	n	45	45	90																																																																
	Середнє значення	41,1	43,1	42,1																																																																
	Стандартне відхилення	9,16	7,92	8,58																																																																
	Мінімум	19	19	19																																																																
	Медіана	41	44	43																																																																
	Максимум	55	54	55																																																																
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати щодо фармакокінетики Прийом BLU-667 у таблетках (4 × 100 мг) призводив до вищої концентрації BLU-667 в плазмі крові до 168 годин після прийому порівняно із прийомом BLU-667 у капсулах (4 × 100 мг).</p>																																																																			

Терешук Віктор
Василь В.В.

	<p>Концентрації BLU-667 в плазмі крові були подібними через 192 години після прийому для обох форм випуску. Концентрація лікарського засобу в плазмі крові досягла максимуму через 2,5 та 4,75 годин після прийому дози BLU-667 в таблетках та капсулах відповідно. Більше половини суб'єктів мали вимірювані концентрації до 168 годин та 144 годин після прийому дози BLU-667 в таблетках (4 × 100 мг) і BLU-667 у капсулах (4 × 100 мг) відповідно. Тридцять (30) і вісімнадцять (18) суб'єктів мали вимірювані концентрації через 192 години після прийому BLU-667 у таблетках (4 × 100 мг) і BLU-667 у капсулах (4 × 100 мг) відповідно.</p> <p>Порівняння ФК параметрів після прийому BLU-667 у таблетках (4 × 100 мг) і BLU-667 у капсулах (4 × 100 мг) продемонструвало наведені нижче результати.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зміна форми випуску з капсул на таблетки мала вплив на швидкість та ступінь абсорбції BLU-667. Експозиція BLU-667 за вимірюванням $GeoMean C_{max}$, AUC_{0-t} та AUC_{0-inf} збільшилась після прийому BLU-667 у таблетках (4 × 100 мг) при порівнянні із BLU-667 у капсулах (4 × 100 мг). • Медіана T_{max} BLU-667 після прийому BLU-667 у таблетках (4 × 100 мг) або BLU-667 у капсулах (4 × 100 мг) становила 3,25 години (діапазон: 1 – 12 годин) і 4,75 години (діапазон: 2–24,03 години) відповідно. • Середнє значення $t_{1/2}$ BLU-667 становило приблизно 17 годин для обох форм випуску. <p>Зміна форми випуску з капсул на таблетки мала вплив на швидкість та ступінь абсорбції BLU-667. Медіана T_{max} після прийому BLU-667 в таблетках та капсулах становила 3,25 години та 4,75 години відповідно. 90 % ДІ для різниці медіан T_{max} (Досліджуваний – Референтний) не містив 0, що свідчить про те, що T_{max} BLU-667 для лікування таблетками та капсулами статистично відрізнявся ($p < 0,001$). C_{max}, AUC_{0-t} і AUC_{0-inf} BLU-667 загалом були на 71 %, 76 % і 75 % вищі після прийому BLU-667 у таблетках (4 × 100 мг) у порівнянні з прийомом BLU-667 у капсулах (4 × 100 мг), і 90 % довірчий інтервал для відношення геометричних середніх не знаходилися в межах 80–125%. Тому BLU-667 у формі таблеток та капсул по 100 мг не є біоеквівалентними.</p>
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні не зареєстровано летальних випадків або СНЯ. Один (1) суб'єкт передчасно припинив лікування через НЯ у вигляді підвищення рівня артеріального тиску, що вважалось не пов'язаним із досліджуваним лікарським засобом. Загалом всього повідомлялось про 122 НЯ 52 % суб'єктів, включаючи 37 % суб'єктів після прийому BLU-667 у таблетках (4 × 100 мг) і 48 % суб'єктів після прийому BLU-667 у капсулах (4 × 100 мг). Більшість НЯ (88) вважались легкого ступеня тяжкості</p>

Александр Вірний
Доктор - Вікторія Я. В.

	<p>(1 ступеня). У чотирьох (4) суб'єктів виникли НЯ, які були розцінені головним дослідником як тяжкі (3 ступеня) і включали підвищення рівня АЛТ у 1 суб'єкта (вважалося пов'язаним із досліджуваним лікарським засобом), підвищення рівня артеріального тиску у 2 суб'єктів (обидва вважались непов'язаними із досліджуваним лікарським засобом) та синкопе у 1 суб'єкта, що було спричинене венепункцією і вважалося непов'язаним із досліджуваним лікарським засобом. Головний дослідник розцінив 8 НЯ як пов'язані з досліджуваним лікарським засобом та 114 як непов'язані з досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>У цьому дослідженні не спостерігалось пов'язаних із лікуванням змін лабораторних даних, основних показників життєдіяльності організму та ЕКГ.</p> <p>Не спостерігалось відмінності в профілі безпеки після перорального прийому одноразової дози BLU-667 по 400 мг у таблетках та капсулах.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Форми випуску BLU-667 у таблетках та капсулах по 100 мг не є біоеквівалентними. • Не спостерігалось відмінності в профілі безпеки після перорального прийому одноразової дози BLU-667 400 мг у таблетках та капсулах.

Базель, 27 квітня 2021 року

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Підрозділ міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Лейла Лістер

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Підрозділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Каталіна Рохас

Тереза Вітніс

Дж. Хоффманн-Ля Рош