

Clinical Trial Report No. 1/1

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-667-1101. A Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in Patients with Thyroid Cancer, NSCLC, and Other Advanced Solid Tumors. Date of the CSR1: 26 February 2020. This CSR provides safety results for all patients treated by the cutoff date, as well as efficacy results for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with a starting dose of 400 mg QD (in either Phase 1 or 2). CSR 1 does not present efficacy results for other tumor types enrolled in Phase 2.
6. Clinical trial phase	Phase 1/2
7. Period of the clinical trial	Date first patient enrolled: 17 March 2017. Date last patient enrolled: <i>Efficacy</i> : Dosed on or prior to 11 July 2019. <i>Safety</i> : 18 November 2019. Data cutoff for CSR1 (efficacy and safety): 18 November 2019.
8. Countries where the clinical trial was conducted	At the time of data cutoff, 53 centers offered data for CSR 1, including 22 centers in Europe, 17 in the USA, and 14 in Asia.
9. Number of study participants	Planned and Analyzed: It was originally estimated that Phase 1 would require approximately 35 patients and, based on Protocol Amendment 9, it was estimated that Phase 2 would require 465 patients. Phase 1 was completed with 62 patients. Phase 2 is ongoing, with 404 patients across all indications having received ≥ 1 pralsetinib dose (at any dose level) through the data cutoff of 18 November 2019 (analyzed safety population) and 132 NSCLC patients who received a pralsetinib starting dose of 400 mg QD through 11 July 2019 (analyzed efficacy population).

10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p>Phase 1 Objectives: <u>Primary:</u> To determine the Maximum tolerated dose (MTD) and Recommended Phase 2 dose (RP2D) of pralsetinib and the safety and tolerability of pralsetinib. <u>Secondary:</u> - To determine the Overall response rate (ORR). - To assess baseline RET gene status in plasma and/or tumor tissue and correlate with measures of antineoplastic activity. - To characterize the PK profile of pralsetinib and correlate drug exposure with safety assessments. - To characterize the pharmacodynamics of pralsetinib. <u>Exploratory:</u> To identify potential new blood and tumor tissue biomarkers of pharmacodynamic activity, antineoplastic activity, and/or toxicity.</p> <p>Phase 2 Objectives: <u>Primary:</u> To determine the ORR and to further define the safety and tolerability of pralsetinib. <u>Secondary:</u> - To assess additional measures of clinical benefit. - To assess baseline RET gene status in plasma and/or tumor tissue and correlate with measures of antineoplastic activity. - To characterize the PK profile of pralsetinib and correlate drug exposure with safety assessments. - To characterize the pharmacodynamics of pralsetinib. <u>Exploratory:</u> - To identify potential new blood and tumor tissue biomarkers of pharmacodynamic activity, antineoplastic activity, and/or toxicity. - To assess changes in Quality of life (QoL). - To explore disease-related symptoms. - To explore clinical benefit.</p>
11. Design of the clinical trial	<p>This is a Phase 1/2, open-label, first-in-human (FIH) study designed to evaluate the safety, tolerability, PK, pharmacodynamics, and antineoplastic activity of pralsetinib in patients with advanced, unresectable, RET-altered NSCLC, medullary thyroid cancer (MTC), and other RET-altered solid tumors.</p> <p>The study included a Phase 1 dose escalation part to determine the MTD and RP2D of pralsetinib, followed by a Phase 2 expansion part to assess the clinical efficacy of pralsetinib in specific tumor types and treatment settings (measured primarily by ORR) and further define the safety and tolerability at the RP2D.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>The study enrolled patients of ≥ 18 years of age with a pathologically documented, definitely diagnosed, unresectable advanced solid tumor and an ECOG performance status of 0 to 2 (after Protocol Amendment 4.1, only patients with ECOG performance status 0 to 1 were allowed).</p>

	<p>In Phase 1, all patients (except those treated at doses < 120 mg per day or those with MTC) were required to have a RET-altered solid tumor per local assessment of tumor tissue and/or blood. All patients had not responded to or were intolerant to standard of care, or the Investigator had determined that treatment with System organ class (SOC) was not appropriate, or there was no accepted SOC for their disease.</p> <p>In Phase 2, all patients (with the exception of MTC patients enrolled into Groups 3 and 4) had to have an oncogenic RET-fusion or mutation (excluding synonymous, frameshift, and nonsense mutations) solid tumor, as determined by local testing of tumor or circulating tumor nucleic acid in blood. All patients (except those enrolled in the exploratory Groups 5 and 7) had to have measurable disease per RECIST v1.1.</p> <p>Detailed inclusion criteria specific to the Phase 2 groups are:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Group 1 – patients had locally advanced or metastatic NSCLC with a RET-fusion previously treated with a platinum-based chemotherapy; - Group 2 – patients had locally advanced or metastatic NSCLC with a RET-fusion not previously treated with a platinum-based chemotherapy, including those who had not had any systemic therapy. Prior platinum chemotherapy in the neoadjuvant and adjuvant setting was permitted if the last dose of platinum was ≥ 4 months or more before the first dose of pralsetinib; - Group 3 – patients had advanced MTC that had progressed within 14 months prior to the Screening Visit and was previously treated with cabozantinib and/or vandetanib; - Group 4 – patients had advanced MTC that has progressed within 14 months prior to the Screening Visit and were not previously treated with cabozantinib or vandetanib; - Group 5 – patients had advanced solid tumor with an oncogenic RET-fusion previously treated with standard of care appropriate for the tumor type and not eligible for any of the other groups; - Group 6 – patients had advanced solid tumor with an oncogenic RET-fusion or mutation, previously treated with a selective tyrosine kinase inhibitor (TKI) that inhibits RET; - Group 7 – patients had advanced solid tumor with an oncogenic RET mutation previously treated with standard of care appropriate for the tumor type and not eligible for any of the other groups.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Pralsetinib (formerly known as BLU-667) in the immediate release capsules are supplied in the following strengths: 10 mg dose strength in size 4 white opaque hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) capsules, 30 mg dose strength in size 1 swedish orange opaque HPMC capsules, and 100 mg dose strength in size 0 light blue opaque HPMC capsules.</p>

	<p>In Phase 1, patients received pralsetinib orally in a QD schedule at doses of 30, 60, 100, 200, 300, 400, and 600 mg, and in a BID schedule at doses of 100/100 mg and 200/100 mg.</p> <p>In Phase 2, all patients received pralsetinib orally in a QD schedule at a dose of 400 mg.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	<p>Safety Population</p> <p><u>All Patients – All Doses/Schedules</u></p> <p>Most patients in the safety population received concomitant medications during the study (98.5%). The most common concomitant medications were in the ATC class of Other Analgesics and Antipyretics (49.0%), followed by Thyroid Preparations (48.3%), Opioids (47.8%), and Drugs for Peptic Ulcer and Gastro-oesophageal Reflux Disease (46.8%). There were no clinically relevant differences in concomitant medications between patients in the overall safety population treated at 400 mg QD (N = 354) and all patients treated at all doses/schedules (N = 404).</p> <p><u>NSCLC Patients – All Doses/Schedules</u></p> <p>Most NSCLC patients in the safety population received concomitant medications during the study (97.0%). The most common concomitant medications were in the ATC class of Other Analgesics and Antipyretics (49.7%), followed by Opioids (46.2%), and Drugs for Peptic Ulcer and Gastro-oesophageal Reflux Disease (43.7%). Concomitant medications were similar between NSCLC patients treated at all doses/schedules (N = 197) and NSCLC patients treated at 400 mg QD (N = 179).</p> <p>Efficacy Population</p> <p><u>NSCLC Patients Treated at 400 mg QD</u></p> <p>Most NSCLC patients treated at 400 mg QD in the efficacy population received concomitant medications during the study (99.2%). The most common concomitant medications were in the ATC class of Analgesics and Antipyretics (63.6%), followed by Opioids (53.0%), and Constipation Medications (52.3%). There were no clinically relevant differences in the types of concomitant medications among the prior treatment subgroups of NSCLC patients.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Phase 1 Endpoints</p> <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Determination of MTD and RP2D of pralsetinib; <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR by RECIST v1.1 for all pralsetinib treated patients according to patients' disease type and/or RET-altered status if applicable, and/or prior treatment status, if appropriate; - RET gene status and correlation between RET gene status and ORR, clinical benefit rate (CBR), duration of response (DOR), progression-

	<p>free survival (PFS), overall survival (OS), and disease control rate (DCR), and other measures of antineoplastic activity (in plasma and/or tissue) in all patients according to their disease type and/or RET-altered status, if applicable, and/or prior treatment status, if appropriate;</p> <ul style="list-style-type: none"> - PK parameters of interest: C_{max}, t_{max}, t_{last}, AUC_{0-24h}, C_{24}, Apparent volume of distribution (V_z/F), $t_{1/2}$, apparent oral clearance (CL/F), and accumulation ratio (R); - Pharmacodynamic parameters: changes in tumor/blood including, but not limited to, changes in blood calcitonin and carcinoembryonic antigen (CEA) (MTC patients), and changes in tumor biomarker levels (DUSP6 and SPRY4) (all patients). <p><u>Exploratory:</u> Levels of exploratory blood and tumor markers (DNA, RNA, and protein) compared with antineoplastic activity, and/or toxicity.</p> <p>Phase 2 Endpoints</p> <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR by RECIST v1.1 criteria by patients' disease type, and/or RET-altered status if applicable, and/or prior treatment status if appropriate; <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - DOR, CBR, DCR, PFS, and OS in all patients by disease type and/or RET-altered status, if applicable, and/or prior treatment status, if appropriate; - RET gene status and correlation between RET gene status and ORR, CBR, DOR, PFS, OS, and DCR, and other measures of antineoplastic activity (in plasma and/or tissue) in all patients, including patients treated at the MTD/RP2D in Phase 1 according to their disease type and/or RET-altered status, if applicable, and/or prior treatment status, if appropriate; - Pharmacodynamic and PK parameters as described above in Phase 1. <p><u>Exploratory (most relevant for this CSR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Levels of exploratory blood and tumor markers (DNA, RNA, and protein) compared with antineoplastic activity, and/or toxicity; - Changes in patient-reported outcomes as assessed by the EORTC QLQ-C30 questionnaire instruments.
17. Safety evaluation criteria	<p>Phase 1 Endpoints</p> <p><u>Primary:</u> Overall safety profile of pralsetinib, as assessed by the type, frequency, severity, timing, and relationship to study drug of any AEs, serious adverse event (SAEs), changes in vital signs, ECG, and safety laboratory tests.</p> <p>Phase 2 Endpoints</p> <p><u>Primary:</u> Overall safety profile of pralsetinib, as assessed by incidence, severity, and type of AEs, and changes in the patients</p>

	<p>physical examination findings, vital signs, clinical laboratory results, and ECG.</p> <p><u>Secondary:</u> ECG parameters using 12-lead ECGs extracted from continuous recordings (12-lead Holter) on C1D1 and C1D15. Individual ECGs were extracted in replicate from the 12-lead Holter recordings at specified time points and were evaluated by a central laboratory.</p>
18. Statistical methods	<p>Analyses of demographics and baseline characteristics, prior and concomitant medications, and summary of study treatment are presented for both the safety and efficacy populations separately.</p> <p>Analyses presented by dose level were based on starting dose and schedule.</p> <p>Safety results from all treated patients who received ≥ 1 pralsetinib dose until the data cutoff are grouped based on the initial dose prescribed on Day 1, regardless of study phase. Safety results are shown in-text for: a) patients treated at 400 mg QD (all diagnoses and RET-fusion positive NSCLC patients) and b) patients treated at all doses/schedules (all diagnoses and RET-fusion positive NSCLC patients).</p> <p>ORR was the primary efficacy endpoint, defined as the proportion of patients with confirmed best overall response (BOR) of complete response (CR) or partial response (PR) for ≥ 2 assessments with ≥ 28 days apart and no progressive disease (PD) in-between. Each patient's BOR was derived based on RECIST v1.1. The primary outcome measurement was the blinded independent central review (BICR) of local imaging. ORR and its 2-sided 95% CI (based on the exact binomial distribution Clopper-Pearson) was presented. In addition, BOR was summarized by count and frequency for the CR, PR, stable disease (SD), PD, or not evaluable (NE) categories. The hypothesis and sample size calculation based on ORR as per RECIST v1.1 was specific to the response-evaluable RET-altered patients (excluding Groups 4, 6, and 7) for each Phase 2 expansion group. Further efficacy analyses included CBR, DCR, PFS, OS, and QoL. Patients with NSCLC in the efficacy population were grouped by prior treatment subgroups and "overall". Efficacy results are presented for the NSCLC patients in the efficacy population overall and by prior treatment subgroup and results of ORR for the additional subgroups of age, sex, geographic region, race group, RET genotype, and prior anticancer therapy.</p> <p>Summary statistics for continuous variables included n (non-missing observations), mean, StdDev, min, median, and max. Summary statistics for categorical variables were presented in terms of frequencies and percentages. Time to event data were summarized and analyzed using the Kaplan-Meier (KM) method, including the estimated median with 95% CIs.</p>

	<p>Treatment-emergent AEs were defined as AEs that occurred during or after administration of the first dose of pralsetinib through 30 days after the last dose, any AE that was considered pralsetinib-related regardless of start date, or any AE that was already present at baseline but worsened in intensity during the study, or was subsequently considered pralsetinib-related by the Investigator.</p> <p>For laboratory parameters of hematology and serum chemistry, overall summary, changes from baseline, boxplots for selected parameters, and shift tables from baseline to worst grade assessment on study are presented. Vital signs (and changes from baseline) and ECOG performance status were summarized over time point. ECG results were presented for actual values and changes from baseline.</p> <p>Summaries of PK results in Phase 1 and 2 of the study are presented, with details provided in a separate document. PD assessments (DUSP6 and SPRY4 tumor biomarker levels) were conducted primarily for patients in Phase 1 with archived sample (baseline) and on treatment C2D1 tumor tissues with > 20% tumor cells.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>Phase 1 Dose Escalation</p> <p>Among the 62 dose escalation patients, 26 (41.9%) were female and 36 (58.1%) were male, most were of non-Hispanic/Latino ethnicity (82.3%), White (75.8%), and < 65 years of age (71.0%). The median (range) age of this patient population was 56.5 (19 to 85) years.</p> <p>Safety Population</p> <p><u>All Patients – All Doses/Schedules</u></p> <p>Among the 404 patients in the overall safety population, 177 (43.8%) were female and 227 (56.2%) were male, and most were of non-Hispanic/Latino ethnicity (86.4%), White (64.1%) or Asian (26.5%), and < 65 years of age (67.8%). The median (range) age of this patient population was 59.0 (18 to 87) years.</p> <p>There were no clinically relevant differences between patients in the overall safety population treated at 400 mg QD (N = 354) and all patients treated at all doses/schedules (N = 404).</p> <p><u>NSCLC Patients – All Doses/Schedules</u></p> <p>Among the 197 NSCLC patients in the safety population, 99 (50.3%) were female and 98 (49.7%) were male, and most were of non-Hispanic/Latino ethnicity (86.3%), White (52.3%) or Asian (38.6%), and < 65 years of age (61.9%). The median (range) age of this patient population was 60.0 (28 to 87) years.</p> <p>Demographics were similar between NSCLC patients treated at all doses/schedules (N = 197) and NSCLC patients treated at 400 mg QD (N = 179).</p> <p>Efficacy Population</p> <p><u>NSCLC Patients Treated at 400 mg QD</u></p> <p>Among the 132 NSCLC patients treated at 400 mg QD in the efficacy population, 69 (52.3%) were female and 63 (47.7%) were male, most were White (56.8%) or Asian (32.6%), were of non-Hispanic/Latino</p>

	<p>ethnicity (83.3%), and were < 65 years of age (61.4%). The median (range) age of this patient population was 60.0 (28 to 87) years.</p> <p>Demographics were similar between NSCLC patients treated at 400 mg QD (N = 132) and NSCLC patients treated at all doses/schedules (N = 150).</p>
20. Efficacy results	<p>Determination of MTD/RP2D: Pralsetinib 400 mg QD was identified as the MTD and chosen as the starting dose for Phase 2 (RP2D). The BID schedule was not further investigated in Phase 2 of the study.</p> <p>Efficacy Results: Efficacy analyses were conducted for 132 NSCLC patients treated at 400 mg QD who began treatment on or before 11 July 2019. The key efficacy results were:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR based on central radiology review by RECIST v1.1 was 56.8% (95% CI: 47.9, 65.4) overall. - Median DOR was not reached, with 81.3% of patients still in response. Estimated DOR rates were 86.0% at 6 months and 74.9% at 9 months. Median (range) time to first response was 1.81 (1.0 to 9.1) months. - DCR was 87.9% (95% CI: 81.1, 92.9), with 116 patients having CR, PR, or SD. - CBR was 68.2%, with 90 patients having CR, PR, or SD for \geq 16 weeks if 28 days in a cycle. - Median PFS was 12.7 months (95% CI: 9.1, -), with an estimated PFS rate of 69.1% at 6 months, 60.5% at 9 months, and 51.6% at 12 months. - 95 patients (72.0%) remained alive as of the data cutoff date. KM estimate for median OS could not be determined at a median follow-up of 10.5 months. Estimated survival rate was 85.7% at 6 months, 78.8% at 9 months, and 73.8% at 12 months. - Overall, there were no clinically significant differences in efficacy among the prior treatment subgroups of NSCLC patients. In NSCLC patients with prior platinum treatment (N = 92): ORR was 53.3% (95% CI: 42.6, 63.7). In NSCLC patients with any prior systemic treatment (N = 103): ORR was 54.4 (95% CI: 44.3, 64.2). In NSCLC patients with no prior systemic treatment (N = 29): ORR was 65.5 (95% CI: 45.7, 82.1). In NSCLC patients with prior non-platinum treatment (N = 11): ORR was 63.6% (95% CI: 30.8, 89.1). - ORR in NSCLC patients treated at 400 mg QD with prior PD-1/PD-L1 treatment (N = 48) was 58.3% (95% CI: 43.2, 72.4). ORR results were similar in NSCLC patients treated at 400 mg QD with no prior PD-1/PD-L1 treatment (N = 84): ORR was 56.0% (95% CI: 44.7, 66.8). - Pralsetinib penetrates the blood brain barrier and is efficacious in brain metastases: Among the 9 response-evaluable patients treated at 400 mg QD with measurable intracranial lesions at baseline, the RECIST CNS ORR was 55.6% (95% CI: 21.2, 86.3) (3 patients with

	<p>CR, 2 patients with PR). No patients without history of CNS involvement and receiving a starting dose of 400 mg QD developed new CNS metastases on study.</p> <p>PK Results: In Phase 1 (dose escalation), the mean pralsetinib concentration-time profiles following single oral dose administration, showed rapid absorption into the systemic circulation (median t_{max} of 2 to 4 hours) followed by an apparent monophasic elimination. Results showed a comparable profile to that observed in healthy volunteer studies. CL/F was comparable between C1D1 (mean of 6.4 to 30.9 L/h) and C1D15 (mean of 8.6 to 40.2 L/h), indicating no apparent time-dependent changes in the PK of pralsetinib. The mean $t_{1/2}$ of pralsetinib on C1D1 ranged from 11.3 to 22.9 hours (for the 200 to 400 mg dose range), supporting QD dosing. Additionally, the mean $t_{1/2}$ was comparable to the values reported in Phase 1 healthy volunteer studies.</p> <p>Following repeated QD administration, steady-state was expected to be reached by D4 with < 3-fold accumulation.</p> <p>PK analyses in patients with NSCLC only (Phase 1 and 2) showed a comparable PK profile to the patients in Phase 1. Following a single 400 mg dose of pralsetinib, the median t_{max} was 4 hours with a mean $t_{1/2}$ on C1D1 ranging from 14.3 to 17.7 hours (for the 200 to 400 mg dose range). Following repeated QD administration, steady-state was expected to be reached by D5, with < 2-fold accumulation (GeoMean accumulation ratio of 1.76 [CV 66.6%] and 1.95 [CV 70.7%] for C_{max} and AUC, respectively). Dose proportionality for pralsetinib could not be concluded over the full dose range (60 to 600 mg) or over a limited dose range (200 to 400 mg) due to the low number of patients receiving doses other than 400 mg QD.</p>
21. Safety results	<p>For all the 404 patients in the safety population, median (range) treatment duration was 6.01 (0.1 to 30.8) months. The key safety results for all patients in the safety population were:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 388 patients (96.0%) experienced any AEs. The most common AE (in > 25%) was AST increased (38.6%), followed by constipation (34.2%), anaemia (33.4%), diarrhoea (28.7%), and ALT increased and hypertension (28.0% each). Overall, 274 patients (67.8%) experienced any \geq Grade 3 AEs. - 361 (89.4%) experienced AEs related to pralsetinib. The most common related AEs (in > 20.0% of patients) were AST increased (30.4%), ALT increased (21.3%), anaemia (20.5%), and hypertension (20.3%). A total of 182 patients (45.0%) experienced related \geq Grade 3 AEs. - 187 patients (46.3%) experienced any SAEs. The most common SAEs (in > 2 patients) were pneumonia (8.4%), disease progression (5.2%), pneumonitis (4.0%), sepsis (3.2%), urinary tract infection (3.0%), and pyrexia (2.2%). A total of 63 patients (15.6%) experienced related SAEs. The most common related SAE was pneumonitis

	<p>(3.2%). Overall, 39 patients (9.7%) died due to AE during the study (< 1% due to related AE that led to death).</p> <ul style="list-style-type: none"> - 34 patients (8.4%) had ≥ 1 dose escalation and 248 (61.4%) had ≥ 1 dose reduction, interruption, or missing dose due to an AE during the study. A total of 74 patients (18.3%) experienced AEs as primary or contributing reason leading to permanent treatment discontinuation (including "disease progression" reported as an AE term and AEs that represented symptoms of disease progression). The most common events (in > 1% of patients) leading to treatment discontinuation were disease progression (3.7%), and pneumonitis and pneumonia (1.5% each). - AESIs: 50 patients (12.4%) experienced ≥ 1 AESI of pneumonia (related in 2.7% of patients, SAEs in 8.4%, and leading to permanent treatment discontinuation in 1.5%); 43 patients (10.6%) experienced ≥ 1 AESI of pneumonitis (related in 9.4% of patients, SAEs in 4.0%, and leading to permanent treatment discontinuation in 1.5%); 2 patients (< 1%) had 1 related Grade 3 tumor lysis syndrome AE each. - Generally, the laboratory abnormalities were not clinically significant, were transient, and resolved/resolved with sequelae with study drug interruption and/or supportive care. <p>Twelve-lead ECGs were collected as part of protocol BLU-667-1101 to evaluate the effect of BLU-667 on cardiac repolarization (BLU-667-1101 Cardiovascular Safety Report). Thirty-four (34) subjects were included in the QT/QTc and PK/QTc part of the study. The mean age was 59.9 years. The QTcF interval was the primary analysis interval. The primary outcome measure for cardiac safety was an analysis of the regression relationship between ΔQTcF and the plasma concentration of BLU-667 at matching times post-dose. A linear model was determined to be valid and indicated that there was no statistically significant slope (-0.0003 msec/ng/mL, p-value of 0.841) in the relationship between ΔQTcF and BLU-667 concentration. The upper limit of the 2-sided 90% CIs (equivalent to 1-sided 95% upper confidence limit) was less than 20 msec at the geometric mean C_{max} of 400 mg dose. Thus, the primary outcome measure indicated that BLU-667 had no clinically relevant and statistically significant effect on QT prolongation.</p> <p>The secondary analysis results showed LS Mean values of ΔQTcF ≤ 7.8 msec. No subjects had a QTcF value greater than 500 msec.</p> <p>Analysis of heart rate, PR interval and QRS duration were likewise negative.</p>
22. Conclusion	<p>Available results from Study BLU-667-1101 so far have shown that:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pralsetinib has demonstrated efficacy in patients with high unmet medical need with advanced, unresectable, RET-fusion positive NSCLC treated at a starting dose of 400 mg QD, regardless of prior therapy.

	<p>- Treatment with pralsetinib administered at a dose of 400 mg QD is associated with a manageable safety profile, allowing for prolonged treatment in patients with unresectable, metastatic NSCLC, regardless of prior line of treatment.</p> <p>- Based on overall safety, PK, and efficacy, pralsetinib 400 mg QD is the recommended starting dose for patients with unresectable, metastatic NSCLC.</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-667-1101. Дослідження фази 1/2 високо селективного інгібітора RET, BLU-667, при застосуванні пацієнтам із раком щитоподібної залози, НДКРЛ та іншими поширеними солідними пухлинами. Дата звіту про клінічне дослідження 1: 26 лютого 2020 року. У даному звіті про клінічне дослідження наведено результати з безпеки для усіх пацієнтів, які отримували лікування до дати завершення збору даних, а також результати щодо ефективності для пацієнтів із недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), які отримували лікування початковою дозою 400 мг один раз на добу (у фазі 1 або 2). Звіт про клінічне дослідження 1 не містить результатів щодо ефективності для пацієнтів з іншими типами пухлин, включеними у фазу 2.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1/2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 17 березня 2017 року. Дата включення останнього пацієнта: <i>Ефективність</i> : прийом препарату 11 липня 2019 року або раніше. <i>Безпека</i> : 18 листопада 2019 року. Дата завершення збору даних для звіту про клінічне дослідження 1 (ефективність та безпека): 18 листопада 2019 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	На дату завершення збору даних 53 центри надали дані для звіту про клінічне дослідження 1, включаючи 22 центри в Європі, 17 – у США і 14 – в Азії.
9. Кількість досліджуваних	Заплановано та проаналізовано: Початково було розраховано, що для включення у фазу 1 буде необхідно приблизно 35 пацієнтів і на підставі поправки 9 до

Тереза Сурмей

Д-р Владислав С. В.

	<p>протоколу було розраховано, що для включення у фазу 2 буде необхідно 465 пацієнтів.</p> <p>Фаза 1 була завершена за участю 62 пацієнтів. Фаза 2 триває, при цьому 404 пацієнти з різними показаннями отримали ≥ 1 дози пралсетинібу (у будь-якій дозі) до дати завершення збору даних 18 листопада 2019 року (проаналізована популяція для оцінки безпеки) і 132 пацієнта з НДКРЛ, які отримали пралсетиніб у початковій дозі 400 мг один раз на добу в період до 11 липня 2019 року (проаналізована популяція для оцінки ефективності).</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Цілі фази 1:</p> <p><u>Первинні:</u> визначити максимальну переносиму дозу (MTD) та рекомендовану для фази 2 дозу (RP2D) пралсетинібу та безпеку і переносимість пралсетинібу.</p> <p><u>Вторинні:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Визначити частоту загальної відповіді (ЧЗВ). - Оцінити вихідний статус гена RET у плазмі крові та/або тканині пухлини та кореляцію з показниками протипухлинної активності. - Охарактеризувати фармакокінетичний (ФК) профіль пралсетинібу та встановити кореляцію експозиції лікарського засобу з оцінкою безпеки. - Охарактеризувати фармакодинаміку пралсетинібу. <p><u>Пошукові:</u> ідентифікувати потенційні біомаркери фармакодинамічної активності, протипухлинної активності та/або токсичності в крові та тканині пухлини.</p> <p>Цілі фази 2:</p> <p><u>Первинні:</u> Визначити ЧЗВ і надалі встановити безпеку та переносимість пралсетинібу.</p> <p><u>Вторинні:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити додаткові показники клінічної користі. - Оцінити вихідний статус гена RET в плазмі крові та/або тканині пухлини та кореляцію із показниками протипухлинної активності. - Охарактеризувати ФК профіль пралсетинібу та встановити кореляцію експозиції лікарського засобу із оцінкою безпеки. - Охарактеризувати фармакодинаміку пралсетинібу. <p><u>Пошукові:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ідентифікувати потенційні нові біомаркери фармакодинамічної активності, протипухлинної активності та/або токсичності в крові та тканинах пухлини. - Оцінити зміни якості життя (QoL). - Дослідити пов'язані із захворюванням симптоми. - Дослідити клінічну користь.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження фази 1/2, відкрите, вперше проведене за участю людини, розроблене для оцінки безпеки, переносимості, ФК, фармакодинаміки та протипухлинної активності пралсетинібу при</p>

Тереза Вірнелл

Dr. Teresa Virnelli M.D.

	<p>застосуванні пацієнтам з поширеним, неоперабельним НДКРЛ та медулярним раком щитоподібної залози зі змінами RET та іншими солідними пухлинами зі змінами RET.</p> <p>Дослідження включало фазу 1 (частину із підвищення дози) для встановлення MTD та RP2D пралсетинібу із наступною фазою 2 (частина розширення) для оцінки клінічної ефективності пралсетинібу при певних типах пухлин та режимах лікування (з оцінкою в першу чергу за допомогою ЧЗВ) і подальшого встановлення безпеки та переносимості RP2D.</p>
12. Основні критерії включення	<p>У дослідження залучалися пацієнти віком ≥ 18 років із гістологічно підтвердженим та задокументованим діагнозом неоперабельної поширеної солідної пухлини та показником загального стану за шкалою ECOG від 0 до 2 (після внесення змін до протоколу 4.1 до участі в дослідженні допускалися лише пацієнти із показником загального стану за шкалою ECOG від 0 до 1).</p> <p>У фазі 1 було необхідним, щоб у всіх пацієнтів (за винятком пацієнтів, які отримували дози < 120 мг на добу, або пацієнтів з медулярним раком щитоподібної залози) мала місце солідна пухлина зі змінами RET за результатами локальної оцінки тканини пухлини та/або крові. Усі пацієнти не відповідали або не переносили стандартне лікування, або дослідник встановив, що лікування відповідно до класу системи органів (КСО) було неприйнятним, або не існувало прийнятного КСО для даного захворювання.</p> <p>У фазі 2 було необхідним, щоб в усіх пацієнтів (за винятком пацієнтів з медулярним раком щитоподібної залози, включених у групи 3 та 4) мала місце солідна пухлина із онкогенним RET-злиттям або мутацією (за винятком несмислових мутацій, мутацій зі зсувом рамки зчитування інформації та нонсенс-мутацій), визначена за допомогою локального тестування пухлини або циркулюючої в крові нуклеїнової кислоти пухлини. Усі пацієнти (за винятком включених в пошукові групи 5 і 7) повинні були мати вимірюване захворювання за критеріями RECIST v1.1.</p> <p>Детальні критерії включення, специфічні для груп фази 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - група 1 – пацієнти з місцево поширеним або метастатичним НДКРЛ зі злиттям RET, які раніше отримували хіміотерапію на основі препаратів платини; - група 2 – пацієнти з місцево поширеним або метастатичним НДКРЛ зі злиттям RET, які раніше не отримували хіміотерапію на основі препаратів платини, у тому числі ті, які не отримували будь-якої системної терапії. Попередня хіміотерапія препаратами платини дозволялася в неоад'ювантному та ад'ювантному режимі, якщо останню дозу платини було отримано за ≥ 4 місяці або більше до прийому першої дози пралсетинібу;

Тереза В. В. В. В.

Д. А. М. В.

	<ul style="list-style-type: none"> - група 3 – пацієнти з поширеним медулярним раком щитоподібної залози, що прогресував протягом 14 місяців до візиту скринінгу, які раніше отримували лікування кабозантіном та/або вандетанібом; - група 4 – пацієнти з поширеним медулярним раком щитоподібної залози, що прогресував протягом 14 місяців до візиту скринінгу, які раніше не отримували лікування кабозантіном та/або вандетанібом; - група 5 – пацієнти з поширеною солідною пухлиною з онкогенним злиттям RET, які раніше отримували стандартне лікування відповідно до типу пухлини і не відповідали критеріям включення в інші групи; - група 6 – пацієнти з поширеною солідною пухлиною з онкогенним злиттям або мутацією RET, які раніше отримували лікування селективним інгібітором тирозинкінази (TKI), що інгібує RET; - група 7 – пацієнти з поширеною солідною пухлиною з онкогенною мутацією RET, які раніше отримували стандартне лікування відповідно до типу пухлини і не відповідали критеріям включення в інші групи.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Пралсетиніб (раніше відомий як BLU-667) в капсулах із негайним вивільненням постачався в таких дозуваннях: доза 10 мг в білих непрозорих капсулах із гідроксипропілметилцелюлози (НРМС) розміром № 4, доза 30 мг в оранжево-червоних капсулах із НРМС розміром № 1 і доза 100 мг у світло-блакитних непрозорих капсулах із НРМС розміром 0.</p> <p>У фазі 1 пацієнти отримували пралсетиніб перорально один раз на добу по 30, 60, 100, 200, 300, 400 та 600 мг і два рази на добу по 100/100 мг і 200/100 мг.</p> <p>У фазі 2 усі пацієнти отримували пралсетиніб перорально один раз на добу по 400 мг.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Популяція для оцінки безпеки <u>Усі пацієнти – усі дози/режими</u></p> <p>Більшість пацієнтів у популяції для оцінки безпеки отримували супутню терапію під час дослідження (98,5 %). Найбільш поширені супутні лікарські засоби належали до класу АТХ «Інші знеболюючі та жарознижуючі засоби» (49 %), за ним – «Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози» (48,3 %), «Опіоїди» (47,8 %) та «Лікарські засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби» (46,8 %). Не спостерігалось клінічно значущої відмінності в супутньому лікуванні між пацієнтами в загальній популяції для оцінки безпеки, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу</p>

Тереза Вірнеєв

Власенко Т.В.

	<p>(N = 354), та усіма пацієнтами, які отримували усі дози/режими лікування (N = 404).</p> <p><u>Пацієнти з НДКРЛ – усі дози/режими</u> Більшість пацієнтів із НДКРЛ у популяції для оцінки безпеки отримували супутню терапію під час дослідження (97 %). Найбільш поширені супутні лікарські засоби належали до класу АТХ «Інші знеболюючі та жарознижуючі засоби» (49,7 %), за ним – «Опіоїди» (46,2 %) та «Лікарські засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби» (43,7 %). Супутнє лікування було подібним серед пацієнтів із НДКРЛ, які отримували усі дози/режими (N = 197), та пацієнтів із НДКРЛ, які отримували дозу 400 мг один раз на добу (N = 179).</p> <p><u>Популяція для оцінки ефективності</u> <u>Пацієнти із НДКРЛ, які отримували дозу 400 мг один раз на добу</u> Більшість пацієнтів із НДКРЛ, які отримували дозу 400 мг один раз на добу в популяції для оцінки ефективності, отримували супутнє лікування під час дослідження (99,2 %). Найбільш поширені супутні лікарські засоби належали до класу АТХ «Знеболюючі та жарознижуючі засоби» (63,6 %), за ним: «Опіоїди» (53 %) та «Лікарські засоби, що застосовуються для лікування закрепів» (52,3 %). Не спостерігалось клінічно значущої відмінності в типі супутньої терапії серед підгруп пацієнтів із НДКРЛ, які отримували попереднє лікування.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Кінцеві точки фази 1</p> <p><u>Первинні:</u> - встановлення МТD та RP2D пралсетинібу.</p> <p><u>Вторинні:</u> - ЧЗВ за RECIST v1.1 для усіх пацієнтів, які отримували лікування пралсетинібом, відповідно до типу захворювання та/або статусу зміни RET, якщо застосовне, та/або статусу попереднього лікування, якщо застосовне; - статус гена RET і кореляція між статусом гена RET та ЧЗВ, частотою клінічної користі (ЧКК), тривалістю відповіді (ТВ), виживаністю без прогресування (ВБП), загальною виживаністю (ЗВ) та частотою контролю захворювання (ЧКЗ) та іншими показниками протипухлинної активності (в плазмі крові та/або тканині) в усіх пацієнтів відповідно до типу захворювання та/або статусу зміни RET, якщо застосовне, та/або статусу попереднього лікування, якщо застосовне; - ФК параметри, що цікавлять: C_{max}, t_{max}, t_{last}, AUC_{0-24h}, C_{24}, очевидний об'єм розподілу (V_z/F), $t_{1/2}$, очевидний оральний кліренс (CL/F) та коефіцієнт накопичення (R); - фармакодинамічні параметри: зміни в пухлині/крові включаючи (однак не обмежуючись цим) зміни рівня кальцитоніну та карциноембріонального антигену в крові</p>

Терешко Віктор

Доктор Віктор Т.В.

	<p>(пацієнти із медулярним раком щитоподібної залози) і зміни рівня пухлинних біомаркерів (DUSP6 та SPRY4) (усі пацієнти).</p> <p><u>Пошукові:</u> рівень пошукових маркерів у крові та пухлині (ДНК, РНК і білок) порівняно з протипухлинною активністю та/або токсичністю.</p> <p>Кінцеві точки фази 2</p> <p><u>Первинні:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ЧЗВ за критеріями RECIST v1.1 відповідно до типу захворювання та/або статусу зміни RET, якщо застосовне, та/або статусу попереднього лікування, якщо застосовне. <p><u>Вторинні:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ТВ, ЧКК, ЧКЗ, ВБП та ЗВ у всіх пацієнтів відповідно до типу захворювання та/або статусу зміни RET, якщо застосовне, та/або статусу попереднього лікування, якщо застосовне; - статус гена RET і кореляція між статусом гена RET та ЧЗВ, ЧКК, ТВ, ВБП, ЗВ або ЧКЗ та іншими показниками протипухлинної активності (в плазмі крові та/або тканині) в усіх пацієнтів, включаючи пацієнтів, які отримували MTD/RP2D у фазі 1 відповідно до типу захворювання та/або статусу зміни RET, якщо застосовне, та/або статусу попереднього лікування, якщо застосовне; - фармакодинамічні та ФК параметри, як описано вище для фази 1. <p><u>Пошукові (найбільш значущі для даного звіту про клінічне дослідження):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - рівень пошукових маркерів у крові та пухлині (ДНК, РНК і білок) порівняно з протипухлинною активністю та/або токсичністю; - зміни в результатах лікування за повідомленнями пацієнтів за даними опитувальника EORTC QLQ-C30.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві точки фази 1</p> <p><u>Первинні:</u> загальний профіль безпеки пралсетинібу, оцінений за типом, частотою, тяжкістю, часом виникнення та зв'язком із застосуванням досліджуваного лікарського засобу будь-якого НЯ, серйозного небажаного явища (СНЯ), зміни основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ та лабораторних показників безпеки.</p> <p>Кінцеві точки фази 2</p> <p><u>Первинні:</u> загальний профіль безпеки пралсетинібу, оцінений за частотою, тяжкістю та типом НЯ, і зміни в результатах фізикального огляду пацієнтів, зміни основних показників життєдіяльності організму, результати клінічних лабораторних тестів та ЕКГ.</p> <p><u>Вторинні:</u> параметри ЕКГ у 12 відведеннях, отримані шляхом безперервного запису (холтерівський моніторинг у 12 відведеннях) у день 1 циклу 1 та день 15 циклу 1.</p>

Тереза Вірнесс

Висава М.В.

	<p>Окремі ЕКГ отримували у двох примірниках із записів холтеровського моніторингу у 12 відведеннях у визначені часові точки та оцінювали у центральній лабораторії.</p>
18. Статистичні методи	<p>Аналіз демографічних та вихідних характеристик, попереднього та супутнього лікування і узагальнення досліджуваного лікування наведено окремо для популяцій для оцінки безпеки та ефективності.</p> <p>Аналізи, наведені за рівнем дози, ґрунтувались на початковій дозі та режимі лікування.</p> <p>Результати з безпеки лікування усіх пацієнтів, які отримали ≥ 1 дози пралсетинібу до дати завершення збору даних, згруповані на основі початкової дози, призначеної в день 1 незалежно від фази дослідження. Результати з безпеки наведені в тексті для: а) пацієнтів, які отримували 400 мг один раз на добу (усі пацієнти та пацієнти з діагнозом НДКРЛ зі злиттям RET) та б) пацієнти, які отримували лікування всіма дозами/режимами (усі пацієнти та пацієнти з діагнозом НДКРЛ зі злиттям RET).</p> <p>ЧЗВ була первинною кінцевою точкою ефективності, що визначалась як частка пацієнтів із підтвердженою найкращою загальною відповіддю (НЗВ) у вигляді повної відповіді (ПВ) або часткової відповіді (ЧВ) за результатами ≥ 2 оцінок з інтервалом ≥ 28 днів та відсутністю прогресування захворювання між ними. НЗВ для кожного пацієнта визначалась на основі критеріїв RECIST v1.1. Первинний критерій ефективності був незалежною централізованою оцінкою в сліпому режимі (BICR) локального обстеження методом візуалізації. Було наведено ЧЗВ і відповідний 2-сторонній 95 % довірчий інтервал (ДІ) (на підставі точного біноміального розподілу Клоппера – Пірсона). Окрім того, НЗВ підсумовували за кількістю та частотою ПВ, ЧВ, стабільного захворювання, прогресування захворювання або категорій, що не підлягали оцінці. Гіпотеза та обчислення розміру вибірки на основі ЧЗВ за критеріями RECIST v1. були специфічними для пацієнтів зі зміною RET, яких оцінювали на предмет відповіді (за винятком груп 4, 6 і 7), для кожної групи фази 2 розширення. Подальший аналіз ефективності включав ЧКК, ЧКЗ, ВВП, ЗВ та якість життя. Пацієнти з НДКРЛ у популяції для оцінки ефективності були згруповані у підгрупи за попереднім лікуванням і «загалом». Результати щодо ефективності наведені для пацієнтів із НДКРЛ у загальній популяції для оцінки ефективності і підгрупах попереднього лікування, та результати щодо ЧЗВ для додаткових підгруп за віком, статтю, географічним регіоном, расовою приналежністю, генотипом RET і попередньою протипухлинною терапією.</p> <p>Зведені статистичні показники для безперервних змінних включали n (непропущені спостереження), середнє значення, стандартне відхилення, мінімальне значення, медіану та</p>

Тереза Віршич
Доктор мед. наук Т.В.

	<p>максимальне значення. Зведені статистичні показники для категоріальних змінних були наведені у вигляді частоти та відсотків. Дані щодо часу до події були узагальнені та проаналізовані за допомогою методу Каплана – Мейера, включаючи розраховану медіану з 95 % ДІ.</p> <p>НЯ, які виникали під час лікування, були визначені як НЯ, що виникали під час або після прийому першої дози пралсетинібу до 30 днів після прийому останньої дози, як будь-яке НЯ, що вважалося пов'язаним із застосуванням пралсетинібу, незалежно від дати початку, або будь-яке НЯ, що вже було наявне на момент включення в дослідження, однак його інтенсивність посилювалась під час дослідження, або в подальшому вважалося дослідником пов'язаним із застосуванням пралсетинібу.</p> <p>Для гематологічних та біохімічних лабораторних параметрів наведено загальний підсумок, зміни від вихідного рівня, коробчасті діаграми для окремих параметрів і таблиці зсуву від вихідного рівня до оцінки найгіршого ступеня під час дослідження. Основні показники життєдіяльності організму (і зміни від вихідного рівня) і показники загального стану за шкалою ECOG були підсумовані з часом. Результати ЕКГ були наведені для фактичних значень і змін від вихідного рівня.</p> <p>Наведено узагальнення ФК результатів у фазі 1 і 2 дослідження, а детальний опис представлено в окремому документі. Оцінка ФД (рівень пухлинних біомаркерів DUSP6 та SPRY4) проводилась в першу чергу для пацієнтів у фазі 1 із архівованими зразками (вихідний рівень) і під час лікування у день 1 циклу 2 в тканині пухлини із > 20 % пухлинних клітин.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Фаза 1 (підвищення дози)</p> <p>Серед 62 пацієнтів у фазі підвищення дози 26 (41,9 %) були жіночої статі та 36 (58,1 %) були чоловічої статі, більшість були неіспанського або латино-американського походження (82,3 %), європеїдної раси (75,8 %) і віком < 65 років (71 %). Медіана (діапазон) віку в цій популяції пацієнтів становила 56,5 (від 19 до 85) років.</p> <p>Популяція для оцінки безпеки</p> <p><u>Усі пацієнти – усі дози/режими</u></p> <p>Серед 404 пацієнтів у загальній популяції для оцінки безпеки 177 (43,8 %) були жіночої статі та 227 (56,2 %) були чоловічої статі, більшість була неіспанського або латино-американського походження (86,4 %), європеїдної раси (64,1 %) або азійської раси (26,5 %) і віком < 65 років (67,8 %). Медіана (діапазон) віку в цій популяції пацієнтів становила 59 (від 18 до 87) років.</p> <p>Не спостерігалось клінічно значущих відмінностей між пацієнтами в загальній популяції для оцінки безпеки, які отримували дозу 400 мг один раз на добу (N = 354), і всіма</p>

Александр Вірський

Доктор Вікторія М.В.

	<p>пацієнтами, які отримували лікування всіма дозами/режимами (N = 404).</p> <p><u>Пацієнти із НДКРЛ – усі дози/режими</u></p> <p>Серед 197 пацієнтів із НДКРЛ у популяції для оцінки безпеки 99 (50,3 %) були жіночої статі і 98 (49,7 %) були чоловічої статі, більшість була неіспанського або латино-американського походження (86,3 %), європеїдної раси (52,3 %) або азійської раси (38,6 %) та віком < 65 років (61,9 %). Медіана (діапазон) віку в цій популяції пацієнтів становила 60 (від 28 до 87) років.</p> <p>Демографічні показники були подібними серед пацієнтів із НДКРЛ, які отримували лікування всіма дозами/режимами (N = 197), і пацієнтами із НДКРЛ, які отримували дозу 400 мг один раз на добу (N = 179).</p> <p>Популяція для оцінки ефективності</p> <p><u>Пацієнти із НДКРЛ, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу</u></p> <p>Серед 132 пацієнтів із НДКРЛ, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу в популяції для оцінки ефективності, 69 (52,3 %) були жіночої статі і 63 (47,7 %) були чоловічої статі, більшість були європеїдної раси (56,8 %) або азійської раси (32,6 %), неіспанського або латино-американського походження (83,3 %) та були віком < 65 років (61,4 %). Медіана (діапазон) віку в цій популяції пацієнтів становила 60 (від 28 до 87) років.</p> <p>Демографічні показники були подібними серед пацієнтів із НДКРЛ, які отримували дозу 400 мг один раз на добу (N = 132), та пацієнтами із НДКРЛ, які отримували лікування всіма дозами/режимами (N = 150).</p>
20. Результати ефективності	<p>Визначення MTD/RP2D: доза 400 мг пралсетинібу один раз на добу була визначена як MTD і обрана як початкова доза для фази 2 (RP2D). Режим прийому два рази на добу надалі не вивчався у фазі 2 дослідження.</p> <p>Результати щодо ефективності: аналіз ефективності проводився за даними 132 пацієнтів із НДКРЛ, які отримували препарат дозою 400 мг один раз на добу, які почали лікування 11 липня 2019 року або раніше.</p> <p>Основні результати ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ЧЗВ на підставі центральної рентгенологічної експертизи за критеріями RECIST v1.1 становила 56,8 % (95 % ДІ: 47,9, 65,4) загалом; - медіана ТВ не була досягнута, при цьому 81,3 % пацієнтів все ще мають відповідь на лікування. Розрахункова частота ТВ становила 86 % через 6 місяців і 74,9 % через 9 місяців. Медіана (діапазон) часу до першої відповіді становила 1,81 (від 1 до 9,1) місяця; - ЧКЗ становила 87,9 % (95 % ДІ: 81,1, 92,9), при цьому 116 пацієнтів мали ПВ, ЧВ або СЗ;

Александр Бірншт
Директор - Іванов А.В.

- ЧКК становила 68,2 %, при цьому 90 пацієнтів мали ПВ, ЧВ або СЗ протягом ≥ 16 тижнів при 28-денному циклі;

- Медіана ВВП становила 12,7 місяця (95 % ДІ: 9,1, -), при цьому розрахункова частота ВВП становила 69,1 % через 6 місяців, 60,5 % через 9 місяців і 51,6 % через 12 місяців;

- 95 пацієнтів (72 %) залишилися живими на дату завершення збору даних. Показник Каплана – Мейера для медіани ЗВ не може бути визначений на момент медіани періоду спостереження 10,5 місяців. Розрахункова частота виживаності становила 85,7 % через 6 місяців, 78,8 % через 9 місяців і 73,8 % через 12 місяців;

- загалом не спостерігалось клінічно значущої різниці в ефективності серед підгруп пацієнтів із НДКРЛ, які отримували попереднє лікування. У пацієнтів із НДКРЛ, які отримували попереднє лікування препаратами платини (N = 92), ЧЗВ становила 53,3 % (95 % ДІ: 42,6, 63,7). У пацієнтів із НДКРЛ, які отримували будь-яку попередню системну терапію (N = 103), ЧЗВ становила 54,4 % (95 % ДІ: 44,3, 64,2). У пацієнтів із НДКРЛ, які не отримували попереднього системного лікування (N = 29), ЧЗВ становила 65,5 % (95 % ДІ: 45,7, 82,1). У пацієнтів із НДКРЛ, які отримували попереднє лікування не препаратами платини (N = 11), ЧЗВ становила 63,6 % (95 % ДІ: 30,8, 89,1);

- ЧЗВ у пацієнтів із НДКРЛ, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу і попереднє лікування PD-1/PD-L1 (N = 48), становила 58,3 % (95 % ДІ: 43,2, 72,4). Результати стосовно ЧЗВ були подібними з такими у пацієнтів з НДКРЛ, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу за відсутності попереднього лікування PD-1/PD-L1 (N = 84): ЧЗВ становила 56 % (95 % ДІ: 44,7, 66,8);

- пралсетиніб проникає через гематоенцефалічний бар'єр і є ефективним у лікуванні метастазів в головний мозок: серед 9 пацієнтів, яких оцінювали на предмет відповіді та які отримували дозу 400 мг один раз на добу і на вихідному рівні мали вимірювані інтракраніальні метастази, ЧЗВ за критеріями RECIST для ЦНС становила 55,6 % (95 % ДІ: 21,2, 86,3) (3 пацієнти із ПВ, 2 пацієнта із ЧВ). У жодного пацієнта без ураження ЦНС в анамнезі, які отримували початкову дозу 400 мг один раз на добу, не розвинулись нові метастази в ЦНС під час дослідження.

Результати щодо ФК: у фазі 1 (підвищення дози) середні профілі концентрація-час пралсетинібу після однократного перорального прийому характеризувалися швидкою абсорбцією в системний кровообіг (медіана t_{max} на рівні від 2 до 4 годин) з наступною очевидною монофазною елімінацією. Результати показали профіль, порівнянний з таким, що спостерігався у дослідженнях за участю здорових добровольців. CL/F був порівнянним між днем 1 циклу 1 (в середньому від 6,4 до 30,9 л/год) і днем 15 циклу 1 (в середньому від 8,6 до 40,2 л/год).

Александр Віталій

Доктор Іванова М.В.

	<p>що свідчить про відсутність очевидних залежних від часу змін ФК пралсетинібу. Середнє значення $t_{1/2}$ пралсетинібу в день 1 циклу 1 варіювало від 11,3 до 22,9 години (для діапазону доз від 200 до 400 мг), що підтримує режим дозування один раз на добу. Окрім того, середнє значення $t_{1/2}$ було порівняним із показниками, зареєстрованими в дослідженнях фази 1 за участю здорових добровольців.</p> <p>Очікувалося, що після повторного прийому один раз на добу рівноважний стан буде досягнутий до дня 4 із накопиченням < 3 разів.</p> <p>ФК аналіз у пацієнтів лише із НДКРЛ (фази 1 і 2) показав профіль ФК, порівняний із таким у пацієнтів у фазі 1. Після прийому одноразової дози 400 мг пралсетинібу медіана t_{max} становила 4 години із середнім $t_{1/2}$ в день 1 циклу 1, що варіював від 14,3 до 17,7 години (для діапазону доз від 200 до 400 мг). Після повторного прийому один раз на добу очікувалось, що рівноважний стан буде досягнутий до дня 5 із накопиченням < 2 разів (геометричне середнє коефіцієнту накопичення 1,76 [коефіцієнт варіабельності 66,6 %] і 1,95 [коефіцієнт варіабельності 70,7 %] для C_{max} та AUC відповідно). Висновок щодо пропорційності дози пралсетинібу не може бути зроблений для повного діапазону доз (від 60 до 600 мг) або для обмеженого діапазону доз (від 200 до 400 мг) через невелику кількість пацієнтів, які отримували інші дози, крім 400 мг один раз на добу.</p>
21. Результати безпеки	<p>Для усіх 404 пацієнтів у популяції для оцінки безпеки медіана (діапазон) тривалості лікування становила 6,01 (від 0,1 до 30,8) місяця.</p> <p>Основні результати з безпеки для усіх пацієнтів у популяції для оцінки безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - у 388 пацієнтів (96 %) виникли будь-які НЯ. Найбільш поширеними НЯ ($y > 25$ %) було підвищення рівня АСТ (38,6 %), закреп (34,2 %), анемія (33,4 %), діарея (28,7 %) і підвищення рівня АЛТ та артеріальна гіпертензія (кожне по 28 %). Загалом у 274 пацієнтів (67,8 %) виникло будь-яке НЯ ≥ 3 ступеня; - у 361 (89,4 %) пацієнта виникли НЯ, пов'язані з прийомом пралсетинібу. Найбільш поширеними пов'язаними НЯ ($y > 20$ % пацієнтів) були підвищення рівня АСТ (30,4 %), підвищення рівня АЛТ (21,3 %), анемія (20,5 %) та артеріальна гіпертензія (20,3 %). Загалом у 182 пацієнтів (45 %) виникли НЯ ≥ 3 ступеня, пов'язані з лікуванням; - у 187 пацієнтів (46,3 %) виникли будь-які СНЯ. Найбільш поширеними СНЯ ($y > 2$ пацієнтів) були пневмонія (8,4 %), прогресування захворювання (5,2 %), пневмоніт (4 %), сепсис (3,2 %), інфекція сечовивідних шляхів (3 %) та підвищення температури (2,2 %). Загалом у 63 пацієнтів (15,6 %) виникли СНЯ, пов'язані з лікуванням. Найбільш поширеним пов'язаним

Державне підприємство

Директор - Мисюк С.В.

СНЯ був пневмоніт (3,2 %). Загалом 39 пацієнтів (9,7 %) померли внаслідок НЯ під час дослідження (< 1% внаслідок НЯ, пов'язаних з лікуванням, що призвели до смерті);

- для 34 (8,4 %) пацієнтів проведено ≥ 1 підвищення дози, і для 248 (61,4 %) пацієнтів проведено ≥ 1 зниження дози, переривання або пропуск прийому дози препарату через НЯ під час дослідження. Загалом у 74 пацієнтів (18,3 %) виникли НЯ, які стали основною або сприяючою причиною постійної відміни препарату (у тому числі «прогресування захворювання», зареєстроване як термін НЯ та НЯ, що представляють симптоми прогресування захворювання). Найбільш поширеними явищами (у > 1 % пацієнтів), що призвели до передчасного припинення лікування, були прогресування захворювання (3,7 %) та пневмоніт і пневмонія (кожне по 1,5 %);

- НЯ, які представляють особливий інтерес: у 50 пацієнтів (12,4 %) виникло ≥ 1 НЯ, яке представляє особливий інтерес – пневмонія (пов'язане із лікуванням у 2,7 % пацієнтів, як СНЯ у 8,4 %, та таке, що призвело до відміни препарату назавжди у 1,5 %); у 43 пацієнтів (10,6 %) виникло ≥ 1 НЯ, яке представляє особливий інтерес – пневмоніт (пов'язане із лікуванням у 9,4 % пацієнтів, як СНЯ у 4 % і таке, що призвело до відміни препарату назавжди у 1,5 %); у 2 пацієнтів (< 1 %) виник синдром лізису пухлини 3 ступеня;

- загалом відхилення лабораторних показників було клінічно незначущим, транзиторним і завершилось/завершилось із наслідками при перериванні застосування досліджуваного лікарського засобу та/або застосуванні підтримувального лікування.

ЕКГ у 12 відведеннях проводилась відповідно до протоколу BLU-667-1101 з метою оцінки впливу BLU-667 на реполяризацію клітин серця (BLU-667-1101, звіт про серцево-судинну безпеку). 34 пацієнти були включені в частину дослідження QT/QTc та ФК/QTc. Середній вік становив 59,9 року. Інтервал QTcF був інтервалом для первинного аналізу. Первинним критерієм кардіальної безпеки був результат аналізу регресійного відношення між Δ QTcF та концентрацією в плазмі крові BLU-667 у відповідний момент часу після прийому дози. Було встановлено, що лінійна модель є валідною та свідчить про відсутність статично значущого нахилу (-0,0003 мс/нг/мл, значення р 0,841) у взаємозв'язку між Δ QTcF та концентрацією BLU-667. Верхня межа 2-стороннього 90 % ДІ (еквівалентно верхній межі 1-стороннього 95 % довірчого інтервалу) становила менше 20 мс при геометричному середньому значенні C_{max} для дози 400 мг. Таким чином, первинний критерій результату свідчить про те, що BLU-667 не має клінічно значущого та статистично достовірного впливу на подовження інтервалу QT.

Терешко Вікторія

Доктор - Масюк М.В.

	<p>Результати вторинного аналізу показали середнє значення за методом найменших квадратів для $\Delta QTcF \leq 7,8$ мс. У жодного пацієнта не спостерігались показники QTcF, що перевищували 500 мс.</p> <p>Результати аналізу частоти серцевих скорочень, інтервалу PR та тривалості QRS також були негативними.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Наявні результати, отримані в дослідженні BLU-667-1101 на даний час, показали:</p> <ul style="list-style-type: none"> - пралсетиніб продемонстрував ефективність у пацієнтів із вкрай незадоволеною медичною потребою, із поширеним неоперабельним НДКРЛ зі злиттям RET, які отримували початкову дозу 400 мг один раз на добу, незалежно від попередньої терапії; - лікування пралсетинібом дозою 400 мг один раз на добу асоціюється із керованим профілем безпеки, що надає можливість тривалого лікування пацієнтів із неоперабельним метастатичним НДКРЛ, незалежно від попередньої лінії лікування; - на підставі загальної оцінки безпеки, ФК та ефективності доза пралсетинібу 400 мг один раз на добу є рекомендованою початковою дозою для пацієнтів із неоперабельним метастатичним НДКРЛ.

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

Александер Вірсселб

Власюк М.В.

Clinical Trial Report No. 1/2

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-667-1101. A Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in Patients with Thyroid Cancer, NSCLC, and Other Advanced Solid Tumors. Date of the CSR 2: 15 June 2020. This CSR provides safety results for all patients treated by the cutoff date, as well as efficacy results for patients with RET mutation-positive medullary thyroid cancer (MTC) and RET fusion-positive thyroid cancer treated with a starting dose of 400 mg QD (in either Phase 1 or 2). CSR 2 does not present efficacy results for other tumor types enrolled in Phase 2. Efficacy results for RET fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) were presented in CSR 1.
6. Clinical trial phase	Phase 1/2
7. Period of the clinical trial	Date first patient enrolled: 17 March 2017. Date last patient enrolled: <i>Efficacy</i> : Dosed on or prior to 11 July 2019. <i>Safety</i> : 04 February 2020. Data cutoff for CSR2 (efficacy and safety): 13 February 2020.
8. Countries where the clinical trial was conducted	At the time of data cutoff, 67 centers offered data for CSR 2, including 25 centers in Europe, 18 in the USA, and 24 in Asia.
9. Number of study participants	Planned and Analyzed: It was originally estimated that Phase 1 would require approximately 35 patients and based on Protocol Amendment 9, it was estimated that Phase 2 would require 465 patients. Phase 1 was completed with 62 patients. Phase 2 is ongoing, with 488 patients across all indications having received ≥ 1 pralsetinib dose (at any dose level) through the data cutoff of 13 February 2020 (analyzed safety population). All patients in Phase 2 received a pralsetinib starting dose of 400 mg QD. The efficacy population consisted of 92 RET mutation-positive MTC patients and 11 RET

	<p>fusion-positive thyroid cancer patients enrolled on or before 11 July 2019. Seven of the 92 RET mutation-positive MTC patients were enrolled in Phase 1 and 85 patients in Phase 2. Of the 11 RET fusion-positive thyroid patients, 2 patients were enrolled in Phase 1 and 9 patients in Phase 2.</p> <p>The RET-altered measurable disease population consisted of 84 RET mutation-positive MTC patients and 9 RET fusion-positive thyroid cancer patients.</p>
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p>Phase 1 Objectives:</p> <p><u>Primary:</u> To determine the Maximum tolerated dose (MTD) and Recommended Phase 2 dose (RP2D) of pralsetinib and the safety and tolerability of pralsetinib.</p> <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - To determine the Overall response rate (ORR). - To assess baseline RET gene status in plasma and/or tumor tissue and correlate with measures of antineoplastic activity. - To characterize the PK profile of pralsetinib and correlate drug exposure with safety assessments. - To characterize the pharmacodynamics of pralsetinib. <p><u>Exploratory:</u> To identify potential new blood and tumor tissue biomarkers of pharmacodynamic activity, antineoplastic activity, and/or toxicity.</p> <p>Phase 2 Objectives:</p> <p><u>Primary:</u> To determine the ORR and to further define the safety and tolerability of pralsetinib.</p> <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - To assess additional measures of clinical benefit. - To assess baseline RET gene status in plasma and/or tumor tissue and correlate with measures of antineoplastic activity. - To characterize the PK profile of pralsetinib and correlate drug exposure with safety assessments. - To characterize the pharmacodynamics of pralsetinib. <p><u>Exploratory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - To identify potential new blood and tumor tissue biomarkers of pharmacodynamic activity, antineoplastic activity, and/or toxicity. - To assess changes in Quality of life (QoL). - To explore disease-related symptoms. - To explore clinical benefit.
11. Design of the clinical trial	<p>This is a Phase 1/2, open-label, first-in-human (FIH) study designed to evaluate the safety, tolerability, PK, pharmacodynamics, and antineoplastic activity of pralsetinib in patients with advanced, unresectable, RET-altered NSCLC, medullary thyroid cancer (MTC), and other RET-altered solid tumors.</p>

	<p>The study included a Phase 1 dose escalation part to determine the MTD and RP2D of pralsetinib, followed by a Phase 2 expansion part to assess the clinical efficacy of pralsetinib in specific tumor types and treatment settings (measured primarily by ORR) and further define the safety and tolerability at the RP2D.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>The study enrolled patients of ≥ 18 years of age with a pathologically documented, definitely diagnosed, unresectable advanced solid tumor and an ECOG performance status of 0 to 2 (after Protocol Amendment 4.1, only patients with ECOG performance status 0 to 1 were allowed).</p> <p>In Phase 1, all patients (except those treated at doses < 120 mg per day or those with MTC) were required to have a RET-altered solid tumor per local assessment of tumor tissue and/or blood. All patients had not responded to or were intolerant to standard of care, or the Investigator had determined that treatment with System organ class (SOC) was not appropriate, or there was no accepted SOC for their disease.</p> <p>In Phase 2, all patients (with the exception of MTC patients enrolled into Groups 3 and 4) had to have an oncogenic RET-fusion or mutation (excluding synonymous, frameshift, and nonsense mutations) solid tumor, as determined by local testing of tumor or circulating tumor nucleic acid in blood. All patients (except those enrolled in the exploratory Groups 5 and 7) had to have measurable disease per RECIST v1.1.</p> <p>Detailed inclusion criteria specific to the Phase 2 groups are:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Group 1 – patients had locally advanced or metastatic NSCLC with a RET-fusion previously treated with a platinum-based chemotherapy; - Group 2 – patients had locally advanced or metastatic NSCLC with a RET-fusion not previously treated with a platinum-based chemotherapy, including those who had not had any systemic therapy. Prior platinum chemotherapy in the neoadjuvant and adjuvant setting was permitted if the last dose of platinum was ≥ 4 months or more before the first dose of pralsetinib; - Group 3 – patients had advanced MTC that had progressed within 14 months prior to the Screening Visit and was previously treated with cabozantinib and/or vandetanib; - Group 4 – patients had advanced MTC that has progressed within 14 months prior to the Screening Visit and were not previously treated with cabozantinib or vandetanib; - Group 5 – patients had advanced solid tumor with an oncogenic RET-fusion previously treated with standard of care appropriate for the tumor type and not eligible for any of the other groups; - Group 6 – patients had advanced solid tumor with an oncogenic RET-fusion or mutation, previously treated with a selective tyrosine kinase inhibitor (TKI) that inhibits RET;

	<p>- Group 7 – patients had advanced solid tumor with an oncogenic RET mutation previously treated with standard of care appropriate for the tumor type and not eligible for any of the other groups.</p> <p>All patients enrolled in Phase 2 prior to 11 July 2019 (enrollment cutoff for efficacy analyses) were required to have previously received standard of care therapy (Groups 1, 3 and 5 to 7) or were not candidates for standard therapy (Groups 2 and 4).</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Pralsetinib (formerly known as BLU-667) in the immediate release capsules are supplied in the following strengths: 10 mg dose strength in size 4 white opaque hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) capsules, 30 mg dose strength in size 1 swedish orange opaque HPMC capsules, and 100 mg dose strength in size 0 light blue opaque HPMC capsules.</p> <p>In Phase 1, patients received pralsetinib orally in a QD schedule at doses of 30, 60, 100, 200, 300, 400, and 600 mg, and in a BID schedule at doses of 100/100 mg and 200/100 mg.</p> <p>In Phase 2, all patients received pralsetinib orally in a QD schedule at a dose of 400 mg.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	<p>Safety Population</p> <p><u>All Patients – All Doses/Schedules</u></p> <p>Most patients in the safety population received concomitant medications during the study (98.0%). The most common concomitant medications were in the ATC class of Other Analgesics and Antipyretics (48.0%), followed by Drugs for Peptic Ulcer and Gastroesophageal Reflux Disease (47.3%), and Thyroid Preparations (46.3%). Concomitant medications were similar between patients in the overall safety population treated at 400 mg QD (N = 438) and all patients treated at all doses/schedules (N = 488).</p> <p><u>RET Mutation-positive MTC Patients Treated at All Doses/Schedules</u></p> <p>Most RET mutation-positive MTC patients in the safety population received concomitant medications during the study (98.6%). The most common concomitant medications were in the ATC class of Thyroid Preparations (93.1%), followed by Vitamin A and D, Including Combinations of the Two (50.7%). Concomitant medications were similar between RET mutation-positive MTC patients treated at 400 mg QD (N = 119) and RET mutation-positive MTC patients treated at all doses/schedules (N = 144).</p> <p><u>RET Fusion-positive Thyroid Cancer Patients Treated at All Doses/Schedules</u></p> <p>All RET fusion-positive thyroid cancer patients in the safety population received concomitant medications during the study (100.0%). The most common concomitant medications were in the</p>

	<p>ATC class of Thyroid Preparations (95.2%), followed by Drugs for Peptic Ulcer and Gastroesophageal Reflux Disease (76.2%). Concomitant medications were similar between RET fusion-positive thyroid cancer patients treated at 400 mg QD (N = 19) and RET fusion-positive thyroid cancer patients treated at all doses/schedules (N = 21).</p> <p>Efficacy Population</p> <p><u>RET Mutation-positive MTC Patients Treated at 400 mg QD</u></p> <p>All RET mutation-positive MTC patients treated at 400 mg QD in efficacy population received concomitant medications during the study (100.0%). The most common concomitant medications were in the ATC class of Thyroid Preparations (96.7%), followed by Vitamin A and D, Including Combinations of the Two (57.6%) and Drugs for Peptic Ulcer and Gastroesophageal Reflux Disease (53.3%). Concomitant medications were similar among the prior treatment groups of RET mutation-positive MTC patients.</p> <p><u>RET Fusion-positive Thyroid Cancer Patients Treated at 400 mg QD</u></p> <p>All RET fusion-positive thyroid cancer patients treated at 400 mg QD in efficacy population received concomitant medications during the study (100.0%). The most common concomitant medications were in the ATC class of Thyroid Preparations (100.0%) followed by Drugs for Peptic Ulcer and Gastroesophageal Reflux Disease (90.9%), and Other Analgesics and Antipyretics and Vitamin A and D, Including Combinations of the Two (72.7% each). Concomitant medications were similar between RET fusion-positive thyroid cancer patients treated at 400 mg QD (N = 11) and RET fusion-positive thyroid cancer patients treated at all doses/schedules (N = 13).</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Phase 1 Endpoints</p> <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Determination of MTD and RP2D of pralsetinib. <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR by RECIST v1.1 for all pralsetinib treated patients according to patients' disease type and/or RET-altered status if applicable, and/or prior treatment status, if appropriate; - RET gene status and correlation between RET gene status and ORR, clinical benefit rate (CBR), duration of response (DOR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and disease control rate (DCR), and other measures of antineoplastic activity (in plasma and/or tissue) in all patients according to their disease type and/or RET-altered status, if applicable, and/or prior treatment status, if appropriate; - PK parameters of interest: C_{max}, t_{max}, t_{last}, AUC_{0-24h}, C_{24}, apparent volume of distribution (V_z/F), $t_{1/2}$, apparent oral clearance (CL/F), and accumulation ratio (R); - Pharmacodynamic parameters: changes in tumor/blood including, but not limited to, changes in blood calcitonin and carcinoembryonic

	<p>antigen (CEA) (MTC patients), and changes in tumor biomarker levels (DUSP6 and SPRY4) (all patients).</p> <p><u>Exploratory:</u> Levels of exploratory blood and tumor markers (DNA, RNA, and protein) compared with antineoplastic activity, and/or toxicity.</p> <p>Phase 2 Endpoints</p> <p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR by RECIST v1.1 criteria by patients' disease type, and/or RET-altered status if applicable, and/or prior treatment status if appropriate; <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - DOR, CBR, DCR, PFS, and OS in all patients by disease type and/or RET-altered status, if applicable, and/or prior treatment status, if appropriate; - RET gene status and correlation between RET gene status and ORR, CBR, DOR, PFS, OS, and DCR, and other measures of antineoplastic activity (in plasma and/or tissue) in all patients, including patients treated at the MTD/RP2D in Phase 1 according to their disease type and/or RET-altered status, if applicable, and/or prior treatment status, if appropriate; - Pharmacodynamic and PK parameters as described above in Phase 1. <p><u>Exploratory (most relevant for this CSR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Levels of exploratory blood and tumor markers (DNA, RNA, and protein) compared with antineoplastic activity, and/or toxicity; - Changes in disease-related symptoms as reported by bowel movement history (MTC patients); - Changes in patient-reported outcomes as assessed by the EORTC QLQ-C30 questionnaire instruments.
17. Safety evaluation criteria	<p>Phase 1 Endpoints</p> <p><u>Primary:</u> Overall safety profile of pralsetinib, as assessed by the type, frequency, severity, timing, and relationship to study drug of any AEs, SAEs, changes in vital signs, ECG, and safety laboratory tests.</p> <p>Phase 2 Endpoints</p> <p><u>Primary:</u> Overall safety profile of pralsetinib, as assessed by the type, frequency, severity, timing, and relationship to study drug of any AEs, serious adverse event (SAEs), changes in vital signs, ECG, and safety clinical laboratory tests.</p> <p><u>Secondary:</u> ECG parameters using 12-lead ECGs extracted from continuous recordings (12-lead Holter) on C1D1 and C1D15. Individual ECGs were extracted in replicate from the 12-lead Holter recordings at specified time points and were evaluated by a central laboratory.</p>
18. Statistical methods	Analyses of demographics and baseline characteristics, prior and concomitant medications, and summary of study treatment are

presented for both the safety and efficacy populations separately. Analyses of demographics, prior antineoplastic therapy, and baseline disease characteristics are also presented for the RET-altered measurable disease population separately. Analyses presented by dose level were based on starting dose and schedule.

Safety results from all treated patients who received ≥ 1 pralsetinib dose until the data cutoff are grouped based on the initial dose prescribed on Day 1, regardless of study phase. Safety results are shown in-text for: a) patients treated at 400 mg QD (all diagnoses of RET mutation-positive MTC patients, and RET fusion-positive thyroid cancer patients) and b) patients treated at all doses/schedules (all diagnoses of RET mutation-positive MTC patients, and RET fusion-positive thyroid cancer patients).

ORR was the primary efficacy endpoint, defined as the proportion of patients with confirmed best overall response (BOR) of complete response (CR) or partial response (PR) for ≥ 2 assessments with ≥ 28 days apart and no progressive disease (PD) in-between. Each patient's BOR was derived based on RECIST v1.1. The primary outcome measurement was the blinded independent central review (BICR) of local imaging. ORR and its 2-sided 95% CI (based on the exact binomial distribution Clopper-Pearson) was presented. In addition, BOR was summarized by count and frequency for the CR, PR, stable disease (SD), PD, or not evaluable (NE) categories. The hypothesis and sample size calculation based on ORR as per RECIST v1.1 was specific to the response-evaluable RET-altered patients (excluding Groups 4, 6, and 7) for each Phase 2 expansion group. Further efficacy analyses included CBR, DCR, PFS, OS, and QoL. Patients with RET mutation-positive MTC treated at 400 mg QD were grouped by prior treatment subgroups and "overall" and patients with RET fusion-positive thyroid cancer treated at 400 mg QD were grouped into "prior systemic treatment" (which included radioactive iodine [RAI]) and "overall", with efficacy results of patients treated at all doses/schedules provided as supportive analysis. Results of ORR, DOR, and time to response are presented for the additional subgroups of age, sex, geographic region, race group, and RET alteration type (hereditary or sporadic; RET mutation-positive MTC patients only). Results of ORR are also presented by any prior multikinase inhibitor (MKI) therapy (RET fusion-positive thyroid cancer patients only).

Summary statistics for continuous variables included n (non-missing observations), mean, StdDev, min, median, and max. Summary statistics for categorical variables were presented in terms of frequencies and percentages. Time to event data were summarized and analyzed using the Kaplan-Meier (KM) method, including the estimated median with 95% CIs.

Treatment-emergent AEs were defined as AEs that occurred during or after administration of the first dose of pralsetinib through 30 days

	<p>after the last dose, any AE that was considered pralsetinib-related regardless of start date, or any AE that was already present at baseline but worsened in intensity during the study, or was subsequently considered pralsetinib-related by the Investigator.</p> <p>For laboratory parameters of hematology and serum chemistry, overall summary, changes from baseline, boxplots for selected parameters, and shift tables from baseline to worst grade assessment on study are presented. For vital signs and thyroid tests, overall summary and changes from baseline are presented. ECOG performance status was summarized over time point. ECG results were presented for actual values and changes from baseline.</p> <p>Summaries of PK results in Phase 1 and 2 of the study are presented with details provided in a separate document. PD assessments (DUSP6 and SPRY4 tumor biomarker levels) were conducted primarily for patients in Phase 1 with archived sample (baseline) and on treatment C2D1 tumor tissues with > 20% tumor cells.</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Phase 1 Dose Escalation</p> <p>Among the 62 dose escalation patients, 26 (41.9%) were female and 36 (58.1%) were male, most were of non-Hispanic/Latino ethnicity (82.3%), White (75.8%), and < 65 years of age (71.0%). The median (range) age of this patient population was 56.5 (19 to 85) years.</p> <p>Safety Population</p> <p><u>All Patients – All Doses/Schedules</u></p> <p>Among the 488 patients in the overall safety population, 222 (45.5%) were female and 266 (54.5%) were male, and most were of non-Hispanic/Latino ethnicity (86.9%), White (60.2%), and < 65 years of age (69.9%). The median (range) age of this patient population was 59.0 (18 to 87) years.</p> <p>Demographics were similar between patients in the overall safety population treated at 400 mg QD (N = 438) and all patients treated at all doses/schedules (N = 488).</p> <p><u>RET Mutation-positive MTC Patients Treated at All Doses/Schedules</u></p> <p>Among the 144 RET mutation-positive MTC patients in the safety population, 49 (34.0%) were female and 95 (66.0%) were male, and most were of non-Hispanic/Latino ethnicity (86.1%), White (74.3%), and < 65 years of age (73.6%). The median (range) age of this patient population was 57.0 (18 to 85) years.</p> <p>Demographics were similar between RET mutation-positive MTC patients treated at all doses/schedules (N = 144) and RET mutation-positive MTC patients treated at 400 mg QD (N = 119).</p> <p><u>RET Fusion-positive Thyroid Cancer Patients Treated at All Doses/Schedules</u></p> <p>Among the 21 RET fusion-positive thyroid cancer patients in the safety population, 11 (52.4%) were female and 10 (47.6%) were male, and most were of non-Hispanic/Latino ethnicity (85.7%), White</p>

(81.0%), and < 65 years of age (57.1%). The median (range) age of this patient population was 62.0 (23 to 74) years.

Demographics were similar between RET fusion-positive thyroid cancer patients treated at all doses/schedules (N = 21) and RET fusion-positive thyroid cancer patients treated at 400 mg QD (N = 19).

Efficacy Population

RET Mutation-positive MTC Patients Treated at 400 mg QD

Among the 92 RET mutation-positive MTC patients treated at 400 mg QD in the efficacy population, 29 (31.5%) were female and 63 (68.5%) were male, most were White (78.3%), of non-Hispanic/Latino ethnicity (84.8%), and < 65 years of age (71.7%). The median (range) age of this patient population was 59.0 (19 to 83) years.

Demographics were similar among the prior treatment groups of RET mutation-positive MTC patients as well as between RET mutation-positive MTC patients treated at 400 mg QD (N = 92) and RET mutation-positive MTC patients treated at all doses/schedules in the efficacy population (N = 117).

RET Fusion-positive Thyroid Cancer Patients Treated at 400 mg QD

Among the 11 RET fusion-positive thyroid cancer patients treated at 400 mg QD in the efficacy population, 5 (45.5%) were female and 6 (54.5%) were male, most were White (81.8%), of non-Hispanic/Latino ethnicity (81.8%), and < 65 years of age (63.6%). The median (range) age of this patient population was 61.0 (23 to 74) years.

Demographics were similar between RET fusion-positive thyroid cancer patients treated at 400 mg QD (N = 11) and RET fusion-positive thyroid cancer patients treated at all doses/schedules (N = 13).

RET-altered Measurable Disease Population

RET Mutation-positive MTC Patients Treated at 400 mg QD

Among the 84 RET mutation-positive MTC patients treated at 400 mg QD, 25 (29.8%) were female and 59 (70.2%) were male, most were White (77.4%), of non-Hispanic/Latino ethnicity (84.5%), and < 65 years of age (70.2%). The median (range) age of this patient population was 59.5 (19 to 83) years.

Demographics were similar among the prior treatment groups of RET mutation-positive MTC patients, except for a higher proportion of patients \geq 65 years (45.0%) in the no prior systemic treatment group compared with the other treatment groups.

RET Fusion-positive Thyroid Cancer Patients Treated at 400 mg QD

Among the 9 RET fusion-positive thyroid cancer patients treated at 400 mg QD, 3 (33.3%) were female and 6 (66.7%) were male, most were White (77.8%), of non-Hispanic/Latino ethnicity (88.9%), and < 65 years of age (66.7%). The median (range) age of this patient population was 61.0 (46 to 74) years.

Demographics were similar between RET fusion-positive thyroid cancer patients treated at 400 mg QD (N = 9) and RET fusion-positive thyroid cancer patients treated at all doses/schedules (N = 11).

20. Efficacy results

Determination of MTD/RP2D: Pralsetinib 400 mg QD was identified as the MTD and chosen as the starting dose for Phase 2 (RP2D). The BID schedule was not further investigated in Phase 2 of the study.

Efficacy Results: Efficacy analyses were conducted for patients treated at 400 mg QD who began treatment on or before 11 July 2019. The key efficacy results were:

- ORR based on central radiology review by RECIST v1.1 was 55.4% (95% CI: 44.7, 65.8) overall (N = 92) in the efficacy population. ORR was 59.5% (95% CI: 48.3, 70.1) in RET mutation-positive MTC patients overall (N = 84) in the RET-altered measurable disease population.

- Median DOR has not been reached in the efficacy population, with 92.2% of patients censored. The KM estimates of probability of an ongoing response were 95.1%, 92.0%, and 88.5% at 6, 9, and 12 months, respectively. Median (range) time to first response was 3.71 (1.7 to 12.9) months. Of the 51 patients with confirmed response, 40 (78.4%) have had the opportunity to be followed for ≥ 6 cycles from onset of response (or have had an event or discontinued from treatment). DOR results were similar in the RET-altered measurable disease population.

- DCR in the efficacy population was 93.5% (95% CI: 86.3, 97.6), with 86 patients having CR, PR, or SD. DCR was similar in the RET-altered measurable disease population.

- CBR in the efficacy population was 84.8%, with 78 patients having CR, PR, or SD for ≥ 16 weeks (i.e., 4 \times 28-day cycles). CBR was similar in the RET-altered measurable disease population.

- Median PFS in the efficacy population was not reached (95% CI: -, -), with an estimated PFS rate of 88.5% at 6 months, 84.5% at 9 months, and 77.8% at 12 months.

- 80 patients (87.0%) remained alive in the efficacy population as of the data cutoff date. KM estimate for median OS could not be determined at a median follow-up of 14.3 months. Estimated survival rate was 95.5% at 6 months, 94.1% at 9 months, and 92.6% at 12 months.

- Overall, efficacy results were similar among the prior treatment groups. In the efficacy population, ORR was 52.5% (95% CI: 39.3, 65.4) in patients with prior cabozantinib and/or vandetanib treatment (N = 61), 63.6% (95% CI: 40.7, 82.8) in patients with prior cabozantinib and vandetanib treatment (N = 22), and 63.6% (95% CI: 40.7, 82.8) in patients with no prior systemic treatment (N = 22). In RET-altered measurable disease population, ORR was similar in patients with prior cabozantinib and vandetanib (63.6% [95% CI: 40.7, 82.8], N = 55) compared with the efficacy population and was increased in patients with prior cabozantinib and/or vandetanib (56.4% [95% CI: 42.3, 69.7], N = 22) and in patients with no prior systemic

treatment (70.0% [95% CI: 45.7, 88.1], N = 20) compared with the efficacy population.

The key efficacy results in RET fusion-positive thyroid cancer patients were:

- ORR based on central radiology review by RECIST v1.1 was 81.8% (95% CI: 48.2, 97.7) overall (N = 11) in the efficacy population. ORR was 88.9% (95% CI: 51.8, 99.7) in RET fusion-positive thyroid cancer patients (N = 9) in the RET-altered measurable disease population.

- Median DOR was not reached in the efficacy population, with 88.9% of patients still in response. The KM estimates of probability of an ongoing response were 100.0% at 6 months and 75.0% at 9 and 12 months. Median (range) time to first response was 1.87 (1.8 to 5.5) months. All 9 patients with confirmed response were followed for ≥ 6 cycles from onset of response. DOR results were similar in the RET-altered measurable disease population.

-DCR in the efficacy population was 100.0% (95% CI: 71.5, 100.0), with 11 patients having CR, PR, or SD. DCR was similar in the RET-altered measurable disease population.

- CBR in the efficacy population was 90.9%, with 10 patients having CR, PR, or SD for ≥ 16 weeks (i.e., 4×28 -day cycles). CBR was similar in the RET-altered measurable disease population.

- Median PFS in the efficacy population was not reached (95% CI: -, -), with an estimated PFS rate of 90.9% at 6 and 9 months, and 77.9% at 12 months.

- 9 patients (81.8%) remained alive in the efficacy population as of the data cutoff. KM estimate for median OS could not be determined at a median follow-up of 12.9 months. Estimated survival rate was 90.9% at 6, 9, and 12 months.

PK Results: In Phase 1 (dose escalation), the mean pralsetinib concentration-time profiles following single oral dose administration, showed rapid absorption into the systemic circulation (median t_{max} of 2 to 3 hours) followed by an apparent monophasic elimination. Results showed a comparable profile to that observed in healthy volunteer studies. CL/F was comparable between C1D1 (mean of 6.4 to 30.9 L/h) and C1D15 (mean of 8.6 to 40.2 L/h), indicating no apparent time-dependent changes in the PK of pralsetinib. The mean $t_{1/2}$ of pralsetinib on C1D1 ranged from 11.3 to 22.9 hours (for the 200 to 400 mg dose range), supporting QD dosing. Additionally, the mean $t_{1/2}$ was comparable to the values reported in Phase 1 healthy volunteer studies. Following repeated QD administration, steady-state was expected to be reached by D4 with < 3 -fold accumulation.

PK analyses in patients with RET-altered thyroid cancer (MTC, PTC, and other thyroid cancer patients in Phase 1 and 2) showed a comparable PK profile to the patients in Phase 1.

	<p>Following a single 400 mg dose of pralsetinib, the median t_{max} was 2.06 hours with a mean $t_{1/2}$ on C1D1 ranging from 12.6 to 19.8 hours (for the 200 to 400 mg dose range). Following repeated QD administration, steady-state was expected to be reached by D3 to D5, with approximately 2-fold accumulation (GeoMean accumulation ratio of 1.82 [CV 59.2%] and 2.02 [CV 56.7%] for C_{max} and AUC, respectively). Dose proportionality for pralsetinib was established following a single dose over the dose range of 200 to 400 mg, this conclusion could not be established at steady-state over the full dose range (60 to 600 mg) or over a limited dose range (200 to 400 mg). However, these results should be interpreted with caution due to the low number of patients receiving doses other than 400 mg QD.</p>
21. Safety results	<p>For all the 488 patients in the safety population, median (range) treatment duration was 6.01 (< 1 to 33.8) months. The key safety results for all patients in the safety population were:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 484 patients (99.2%) experienced any AEs. The most common AE (in > 25%) was AST increased (41.0%), followed by anaemia (36.7%), constipation (35.7%), ALT increased and hypertension (29.1% each), and diarrhoea (28.7%). Overall, 336 patients (68.9%) experienced any \geq Grade 3 AEs. - 445 (91.2%) experienced AEs related to pralsetinib. The most common related AEs (in > 20.0% of patients) were AST increased (32.6%), anaemia (23.2%), ALT increased (22.5%), hypertension (21.7%) and constipation (21.3%). A total of 229 patients (46.9%) experienced related \geq Grade 3 AEs. - 226 patients (46.3%) experienced any SAEs. The most common SAEs (in > 2% patients) were pneumonia (39 patients, 8.0%), disease progression (28 patients, 5.7%), pneumonitis (22 patients, 4.5%), sepsis (16 patients, 3.3%), and urinary tract infection (16 patients, 3.3%). A total of 82 patients (16.8%) experienced related SAEs. The most common related SAE was pneumonitis (3.9%). Overall, 52 patients (10.7%) died due to AE during the study (1% due to related AE). - 35 patients (7.2%) had \geq 1 dose escalation and 300 (61.5%) had \geq 1 dose reduction, interruption, or missing dose due to an AE during the study. A total of 79 patients (16.2%) experienced AEs as primary or contributing reason leading to permanent treatment discontinuation (including "disease progression" reported as an AE term and AEs that represented symptoms of disease progression). The most common events (in > 1% of patients) leading to treatment discontinuation were disease progression (3.1%), pneumonitis (1.6%), and pneumonia (1.4%). - AESIs: 59 patients (12.1%) experienced \geq 1 AESI of pneumonia (related in 2.7% of patients, SAEs in 8.0% [related in 2.0%], and leading to permanent treatment discontinuation in 1.4% [related in < 1%]); 51 patients (10.5%) experienced \geq 1 AESI of pneumonitis

	<p>(related in 9.4% of patients, SAEs in 4.5% [related in 3.9%], and leading to permanent treatment discontinuation in 1.6% [all related]); 3 patients (< 1%) had 1 related Grade 3 tumor lysis syndrome AE each.</p> <p>- Generally, the laboratory abnormalities were not clinically meaningful, were transient, and resolved/resolved with sequelae with study drug interruption and/or supportive care.</p>
22. Conclusion	<p>In conclusion, available results from Study BLU-667-1101 so far have shown that:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pralsetinib has demonstrated clinically important efficacy, as demonstrated the high ORR and durability of response, in patients with locally advanced or metastatic RET mutation-positive MTC treated at a starting dose of 400 mg QD as well as in advanced, unresectable, metastatic RET fusion-positive thyroid cancer treated at a starting dose of 400 mg QD. • Pralsetinib has demonstrated clinically important efficacy in RET-mutated MTC patients irrespective of prior cabozantinib and/or vandetanib treatment. The data in treatment-naïve patients support that pralsetinib offers improved outcome relative to available therapy. Furthermore, pralsetinib has shown remarkable activity in a population of patients with high unmet need, who have failed or are not candidates for treatment with cabozantinib or vandetanib and have no established standard of care options. • Pralsetinib 400 mg QD is well-tolerated with a manageable and consistent safety profile regardless of tumor type or prior treatment. • Based on overall safety, PK, and efficacy, pralsetinib 400 mg QD is the optimal and recommended starting dose for the treatment of patients with advanced, unresectable, metastatic RET mutation-positive MTC and of patients with advanced, unresectable, metastatic RET fusion-positive thyroid cancer.

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-667-1101. Дослідження 1/2 фази високо селективного інгібітора RET, BLU-667, при застосуванні пацієнтам із раком щитоподібної залози, НДКРЛ та іншими поширеними солідними пухлинами. Дата звіту про клінічне дослідження 2: 15 червня 2020 року. У даному звіті про клінічне дослідження наведено результати з безпеки для усіх пацієнтів, які отримували лікування до дати завершення збору даних, та результати щодо ефективності для пацієнтів із медулярним раком щитоподібної залози (МРЦЗ) із RET-мутаціями та раком щитоподібної залози (РЦЗ) зі злиттям RET, які отримували початкову дозу 400 мг один раз на добу (у фазі 1 або 2). Звіт про клінічне дослідження 2 не містить результатів щодо ефективності для пацієнтів з іншими типами пухлин, включеними у фазу 2. Результати щодо ефективності для недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) зі злиттям RET наведено в звіті про клінічне дослідження 1.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1/2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 17 березня 2017 року. Дата включення останнього пацієнта: <i>Ефективність</i> : прийом препарату 11 липня 2019 року або раніше. <i>Безпека</i> : 4 лютого 2020 року. Дата завершення збору даних для звіту про клінічне дослідження 2 (ефективність та безпека): 13 лютого 2020 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	На дату завершення збору даних 67 центрів надали дані для звіту про клінічне дослідження 2, включаючи 25 центрів у Європі, 18 у США та 24 в Азії.
9. Кількість досліджуваних	Заплановано та проаналізовано: Початково було розраховано, що для включення у фазу 1 буде необхідно приблизно 35 пацієнтів і на підставі поправки 9 до

Степан Віршич
Директор - Іванко М.В.

	<p>протоколу було розраховано, що для включення у фазу 2 буде необхідно 465 пацієнтів.</p> <p>Фаза 1 була завершена за участю 62 пацієнтів. Фаза 2 триває, при цьому 488 пацієнтів з різними показаннями отримали ≥ 1 дози пралсетинібу (у будь-якій дозі) до дати завершення збору даних 3 лютого 2020 року (проаналізована популяція для оцінки безпеки). Усі пацієнти у фазі 2 отримували пралсетиніб у початковій дозі 400 мг один раз на добу. До популяції для оцінки ефективності увійшли 92 пацієнта із МРЦЗ із мутаціями RET та 11 пацієнтів з раком щитоподібної залози зі злиттям RET, включені в дослідження 11 липня 2019 року або раніше. Сім із 92 пацієнтів із МРЦЗ з мутацією RET були включені у фазу 1 і 85 пацієнтів – у фазу 2. Із 11 пацієнтів з раком щитоподібної залози зі злиттям RET 2 пацієнта були включені у фазу 1 і 9 пацієнтів – у фазу 2.</p> <p>Популяцію з вимірюваним захворюванням зі змінами RET склали 84 пацієнти з МРЦЗ із мутаціями RET і 9 пацієнтів із раком щитоподібної залози зі злиттям RET.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Цілі фази 1:</p> <p><u>Первинні:</u> визначити максимальну переносиму дозу (MTD) та рекомендовану для фази 2 дозу (RP2D) пралсетинібу та безпеку і переносимість пралсетинібу.</p> <p><u>Вторинні:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Визначити частоту загальної відповіді (ЧЗВ). - Оцінити вихідний статус гена RET в плазмі крові та/або тканині пухлини та кореляцію із показниками протипухлинної активності. - Охарактеризувати фармакокінетичний (ФК) профіль пралсетинібу та встановити кореляцію експозиції лікарського засобу з оцінкою безпеки. - Охарактеризувати фармакодинаміку пралсетинібу. <p><u>Пошукові:</u> ідентифікувати потенційні біомаркери фармакодинамічної активності, протипухлинної активності та/або токсичності в крові та тканинах пухлини.</p> <p>Цілі фази 2:</p> <p><u>Первинні:</u> визначити ЧЗВ і надалі встановити безпеку та переносимість пралсетинібу.</p> <p><u>Вторинні:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Оцінити додаткові показники клінічної користі. - Оцінити вихідний статус гена RET в плазмі крові та/або тканині пухлини та кореляцію з показниками протипухлинної активності. - Охарактеризувати ФК профіль пралсетинібу та встановити кореляцію експозиції лікарського засобу з оцінкою безпеки. - Охарактеризувати фармакодинаміку пралсетинібу. <p><u>Пошукові:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ідентифікувати потенційні нові біомаркери фармакодинамічної активності, протипухлинної активності та/або токсичності в крові та тканинах пухлини. - Оцінити зміни якості життя (QoL). - Дослідити пов'язані із захворюванням симптоми.

Тереза Віршець
Dr. Tereska V. V.

	- Дослідити клінічну користь.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження фази 1/2, відкрите, вперше проведене за участю людини, розроблене для оцінки безпеки, переносимості, ФК, фармакодинаміки та протипухлинної активності пралсетинібу при застосуванні пацієнтам з поширеним, неоперабельним НДКРЛ та медулярним раком щитоподібної залози зі змінами RET та з іншими солідними пухлинами зі змінами RET.</p> <p>Це дослідження включало фазу 1 (частину з підвищення дози) для встановлення MTD та RP2D пралсетинібу із наступною фазою 2 (частина розширення) для оцінки клінічної ефективності пралсетинібу при певних типах пухлин та режимах лікування (з оцінкою в першу чергу за допомогою ЧЗВ) і подальшого встановлення безпеки та переносимості RP2D.</p>
12. Основні критерії включення	<p>У дослідження залучались пацієнти віком ≥ 18 років із гістологічно підтвердженим та задокументованим діагнозом неоперабельної поширеної солідної пухлини та показником загального стану за шкалою ECOG від 0 до 2 (після внесення змін до протоколу 4.1 до участі в дослідженні допускалися лише пацієнти з показником загального стану за шкалою ECOG від 0 до 1).</p> <p>У фазі 1 було необхідним, щоб у всіх пацієнтів (за винятком пацієнтів, які отримували дози < 120 мг на добу, або пацієнтів з медулярним раком щитоподібної залози) мала місце солідна пухлина зі змінами RET за результатами локальної оцінки тканини пухлини та/або крові. Усі пацієнти не відповідали або не переносили стандартне лікування, або дослідник встановив, що лікування відповідно до класу системи органів (КСО) було неприйнятним, або не існувало прийняттого КСО для даного захворювання.</p> <p>У фазі 2 було необхідним, щоб в усіх пацієнтів (за винятком пацієнтів з медулярним раком щитоподібної залози, включених у групи 3 та 4) мала місце солідна пухлина з онкогенним RET-злиттям або мутацією (за винятком несмислових мутацій, мутацій зі зсувом рамки зчитування інформації та нонсенс-мутацій), визначена за допомогою локального тестування пухлини або циркулюючої в крові нуклеїнової кислоти пухлини. Усі пацієнти (за винятком включених в пошукові групи 5 і 7) повинні були мати вимірюване захворювання за критеріями RECIST v1.1.</p> <p>Детальні критерії включення, специфічні для груп фази 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - група 1 – пацієнти з місцево поширеним або метастатичним НДКРЛ зі злиттям RET, які раніше отримували хіміотерапію на основі препаратів платини; - група 2 – пацієнти з місцево поширеним або метастатичним НДКРЛ зі злиттям RET, які раніше не отримували хіміотерапію на основі препаратів платини, у тому числі ті, які не отримували будь-якої системної терапії. Попередня хіміотерапія препаратами платини дозволялась в неоад'ювантному та ад'ювантному режимі, якщо останню дозу платини було отримано за ≥ 4 місяці або більше до прийому першої дози пралсетинібу;

Александр Віршица

Володимир М.В.

	<ul style="list-style-type: none"> - група 3 – пацієнти з поширеним медулярним раком щитоподібної залози, що прогресував протягом 14 місяців до візиту скринінгу, які раніше отримували лікування кабозантінібом та/або вандетанібом; - Група 4 – пацієнти з поширеним медулярним раком щитоподібної залози, що прогресував протягом 14 місяців до візиту скринінгу, які раніше не отримували лікування кабозантінібом та/або вандетанібом; - група 5 – пацієнти з поширеною солідною пухлиною з онкогенним злиттям RET, які раніше отримували стандартне лікування відповідно до типу пухлини і не відповідали критеріям включення в інші групи; - група 6 – пацієнти з поширеною солідною пухлиною з онкогенним злиттям або мутацією RET, які раніше отримували лікування селективним інгібітором тирозинкінази (TKI), що інгібує RET; - група 7 – пацієнти з поширеною солідною пухлиною з онкогенною мутацією RET, які раніше отримували стандартне лікування відповідно до типу пухлини і не відповідали критеріям включення в інші групи. <p>Усі пацієнти, включені у фазу 2 до 11 липня 2019 року (дата завершення включення для аналізу ефективності), повинні були раніше отримувати стандартне лікування (групи 1, 3 і 5–7) або не бути кандидатами для стандартної терапії (групи 2 і 4).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Пралсетиніб (раніше відомий як BLU-667) у капсулах із негайним вивільненням постачався в таких дозуваннях: доза по 10 мг у білих непрозорих капсулах із гідроксипропілметилцелюлози (НРМС) розміром № 4, доза по 30 мг в оранжево-червоних капсулах із НРМС розміром № 1 і доза по 100 мг в світло-блакитних непрозорих капсулах із НРМС розміром 0.</p> <p>У фазі 1 пацієнти отримували пралсетиніб перорально один раз на добу по 30, 60, 100, 200, 300, 400 та 600 мг і два рази на добу по 100/100 мг і 200/100 мг.</p> <p>У фазі 2 всі пацієнти отримували пралсетиніб перорально один раз на добу по 400 мг.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Популяція для оцінки безпеки <u>Усі пацієнти – усі дози/режими</u> Більшість пацієнтів популяції для оцінки безпеки отримували супутню терапію під час дослідження (98 %). Найбільш поширені супутні лікарські засоби належали до класів АТХ «Інші знеболюючі та жарознижуючі засоби» (48 %), «Лікарські засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби» (47,3 %), «Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози» (46,3 %). Супутнє лікування пацієнтів загальної популяції для оцінки безпеки, які отримували</p>

Тереза Віршець
Д-р мед. наук - Ірина М. В.

дозу 400 мг один раз на добу (N = 438), та усіх пацієнтів, які отримували всі дози/режими (N = 488) було подібним.

Пацієнти із МРЦЗ із мутацією RET, які отримували лікування усіма дозами/режимами

Більшість пацієнтів із МРЦЗ із мутацією RET у популяції для оцінки безпеки отримували супутню терапію під час дослідження (98,6 %). Найбільш поширені супутні лікарські засоби належали до класів АТХ «Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози» (93,1 %), «Вітамін А та D, включаючи комбінації двох вітамінів» (50,7 %). Супутнє лікування пацієнтів загальної популяції для оцінки безпеки, які отримували дозу 400 мг один раз на добу (N = 119) та пацієнтів із МРЦЗ із мутацією RET, які отримували лікування усіма дозами/режимами (N = 144), було подібним.

Пацієнти з раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування усіма дозами/режимами

Усі пацієнти з раком щитоподібної залози зі злиттям RET у популяції для оцінки безпеки отримували супутню терапію під час дослідження (100 %). Найбільш поширені супутні лікарські засоби належали до класів АТХ «Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози» (95,2 %), «Лікарські засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби» (76,2 %). Супутнє лікування пацієнтів із раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували препарат дозою 400 мг один раз на добу (N = 19) і пацієнтів із раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування усіма дозами/режимами (N = 21), було подібним.

Популяція для оцінки ефективності

Пацієнти з МРЦЗ із мутацією RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу

Усі пацієнти з МРЦЗ із мутацією RET популяції для оцінки ефективності, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу, отримували супутнє лікування під час дослідження (100 %). Найбільш поширені супутні лікарські засоби належали до класів АТХ «Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози» (96,7 %), «Вітамін А та D, включаючи комбінації двох вітамінів» (57,6 %) і «Лікарські засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби» (53,3 %). Супутнє лікування було подібним між групами попереднього лікування пацієнтів із МРЦЗ із мутаціями RET.

Пацієнти з МРЦЗ зі злиттям RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу

Усі пацієнти з МРЦЗ зі злиттям RET популяції для оцінки ефективності, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу, отримували супутнє лікування під час дослідження (100 %). Найбільш поширені супутні лікарські засоби належали до класів АТХ «Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози» (100 %), «Лікарські засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби» (90,9 %) та

Терешак Віршес

Доктор медичних наук

	<p>«Інші знеболюючі та жарознижуючі засоби» і «Вітамін А та D, включаючи комбінації двох вітамінів» (по 72,7 % кожен). Супутнє лікування пацієнтів із раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували препарат дозою 400 мг один раз на добу (N = 11) і пацієнтів із раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування усіма дозами/режимами (N = 13), було подібним.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Кінцеві точки фази 1</p> <p><u>Первинні:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Встановлення MTD та RP2D пралсетинібу. <p><u>Вторинні:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ЧЗВ за RECIST v1.1 для усіх пацієнтів, які отримували лікування пралсетинібом, відповідно до типу захворювання та/або статусу зміни RET, якщо застосовне, та/або статусу попереднього лікування, якщо застосовне. - Статус гена RET і кореляція між статусом гена RET та ЧЗВ, частотою клінічної користі (ЧКК), тривалістю відповіді (ТВ), виживаністю без прогресування (ВБП), загальною виживаністю (ЗВ) і частотою контролю захворювання (ЧКЗ) та іншими показниками протипухлинної активності (в плазмі та/або тканині) в усіх пацієнтів відповідно до типу захворювання та/або статусу зміни RET, якщо застосовне, та/або статусу попереднього лікування, якщо застосовне. - ФК параметри, що цікавлять: C_{max}, t_{max}, t_{last}, AUC_{0-24h}, C_{24}, очевидний об'єм розподілу (V_z/F), $t_{1/2}$, очевидний оральний кліренс (CL/F) та коефіцієнт накопичення (R). - Фармакодинамічні параметри: зміни в пухлині/крові включаючи (однак не обмежуючись цим) зміну рівня кальцитоніну та карциноембріонального антигена в крові (пацієнти з медулярним раком щитоподібної залози), і зміни рівня пухлинних біомаркерів (DUSP6 та SPRY4) (усі пацієнти). <p><u>Пошукові:</u> рівень пошукових маркерів у крові та пухлині (ДНК, РНК і білок) порівняно з протипухлинною активністю та/або токсичністю.</p> <p>Кінцеві точки фази 2</p> <p><u>Первинні:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ЧЗВ за критеріями RECIST v1.1 відповідно до типу захворювання та/або статусу зміни RET, якщо застосовне, та/або статусу попереднього лікування, якщо застосовне. <p><u>Вторинні:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ТВ, ЧКК, ЧКЗ, ВБП та ЗВ у всіх пацієнтів відповідно до типу захворювання та/або статусу зміни RET, якщо застосовне, та/або статусу попереднього лікування, якщо застосовне. - Статус гена RET і кореляція між статусом гена RET та ЧЗВ, ЧКК, ТВ, ВБП, ЗВ або ЧКЗ та іншими показниками протипухлинної активності (в плазмі та/або тканині) в усіх пацієнтів, включаючи пацієнтів, які отримували MTD/RP2D у фазі 1, відповідно до типу захворювання та/або статусу зміни RET, якщо застосовне, та/або статусу попереднього лікування, якщо застосовне.

Сергій Вірський
Доктор мед. наук Т.В.

	<p>- Фармакодинамічні та ФК параметри, як описано вище для фази 1.</p> <p><u>Пошукові</u> (найбільш значущі для даного звіту про клінічне дослідження):</p> <ul style="list-style-type: none"> - рівень пошукових маркерів в крові та пухлині (ДНК, РНК та білок) порівняно з протипухлинною активністю та/або токсичністю; - зміни пов'язаних із лікуванням симптомів за даними анамнезу щодо перистальтики кишечника (паціенти з МРЦЗ); - зміни в результатах лікування за повідомленнями пацієнтів за даними опитувальника EORTC QLQ-C30.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві точки фази 1</p> <p><u>Первинні</u>: загальний профіль безпеки пралсетинібу, оцінений за типом, частотою, тяжкістю, часом виникнення та зв'язком із застосуванням досліджуваного лікарського засобу будь-якого НЯ, серйозного небажаного явища (СНЯ), зміни основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ та лабораторних показників безпеки.</p> <p>Кінцеві точки фази 2</p> <p><u>Первинні</u>: загальний профіль безпеки пралсетинібу, оцінений за типом, частотою, тяжкістю, часом виникнення та зв'язком із застосуванням досліджуваного лікарського засобу будь-якого НЯ, СНЯ, зміни основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ та лабораторних показників безпеки.</p> <p><u>Вторинні</u>: параметри ЕКГ у 12 відведеннях, отримані шляхом безперервного запису (холтерівський моніторинг у 12 відведеннях) у день 1 циклу 1 та день 15 циклу 1.</p> <p>Окремі ЕКГ отримували у двох примірниках із записів холтерівського моніторингу у 12 відведеннях у визначені часові точки та оцінювали у центральній лабораторії.</p>
18. Статистичні методи	<p>Аналіз демографічних та вихідних характеристик, попереднього та супутнього лікування і узагальнення досліджуваного лікування наведено окремо для популяцій для оцінки безпеки та ефективності. Аналіз демографічних показників, попередньої протипухлинної терапії і вихідних характеристик захворювання також наведено окремо для популяції вимірюваного захворювання зі змінами RET. Аналізи, наведені за рівнем дози, ґрунтувались на початковій дозі та режимі.</p> <p>Результати з безпеки лікування усіх пацієнтів, які отримали ≥ 1 дози пралсетинібу до дати завершення збору даних, згруповані на основі початкової дози, призначеної для прийому в день 1, незалежно від фази дослідження. Результати з безпеки наведені в тексті для: а) пацієнтів, які отримували 400 мг один раз на добу (усі пацієнти з діагнозом МРЦЗ із мутаціями RET і пацієнти з раком щитоподібної залози зі злиттям RET) і б) пацієнти, які отримали лікування всіма дозами/режимами (усі пацієнти з діагнозом МРЦЗ із мутаціями RET і пацієнти з раком щитоподібної залози зі злиттям RET).</p>

Тереза Віршеб

Доктор Іванов М.В.

ЧЗВ була первинною кінцевою точкою ефективності, що визначалась як частка пацієнтів із підтвердженою найкращою загальною відповіддю (НЗВ) у вигляді повної відповіді (ПВ) або часткової відповіді (ЧВ) за результатами ≥ 2 оцінок з інтервалом ≥ 28 днів та відсутністю прогресування захворювання між ними. НЗВ для кожного пацієнта визначалась на основі критеріїв RECIST v1.1. Первинний критерій ефективності був незалежною централізованою оцінкою в сліпому режимі (BICR) локального обстеження методом візуалізації. Наведено ЧЗВ і відповідний 2-сторонній 95 % довірчий інтервал (ДІ) (на підставі точного біноміального розподілу Клоппера – Пірсона). Окрім того, НЗВ підсумовували за кількістю та частотою ПВ, ЧВ, стабільного захворювання, прогресування захворювання або категорій, що не підлягали оцінці. Гіпотеза та обчислення розміру вибірки на основі ЧЗВ за критеріями RECIST v1. були специфічними для пацієнтів зі зміною RET, яких оцінювали на предмет відповіді (за винятком груп 4, 6 і 7), для кожної групи фази 2 розширення. Подальший аналіз ефективності включав ЧКК, ЧКЗ, ВБП, ЗВ та якість життя.

Пацієнти з МРЦЗ із мутаціями RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу, були згруповані у підгрупи за попереднім лікуванням та «загалом», і пацієнти з раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз добу, були згруповані за «попереднім системним лікуванням» (що включає радіоактивний йод [RAI]) та «загалом», при цьому результати щодо ефективності для пацієнтів, які отримували лікування усіма дозами/режимами, наведені як додатковий аналіз. Результати щодо ЧЗВ, ТВ і часу до відповіді наведені для додаткових підгруп за віком, статтю, географічним регіоном, расовою приналежністю і типом зміни RET (вроджені або спорадичні; лише пацієнти з МРЦЗ із мутаціями RET). Результати щодо ЧЗВ також наведені за попередньою терапією будь-яким мультикіназним інгібітором (МКІ) (лише пацієнти з раком щитоподібної залози зі злиттям RET).

Зведені статистичні показники для безперервних змінних включали n (непропущені спостереження), середнє значення, стандартне відхилення, мінімальне значення, медіану та максимальне значення. Зведені статистичні показники для категоріальних змінних були наведені у вигляді частоти та відсотків. Дані щодо часу до події були узагальнені та проаналізовані за допомогою методу Каплана – Мейера, включаючи розраховану медіану з 95 % ДІ.

НЯ, які виникали під час лікування, були визначені як НЯ, що виникали під час або після прийому першої дози пралсетинібу до 30 днів після прийому останньої дози; будь-яке НЯ, яке вважалось пов'язаним із застосуванням пралсетинібу, незалежно від дати початку, або будь-яке НЯ, яке вже було наявне на момент включення в дослідження, однак його інтенсивність посилилась під час дослідження або надалі, вважалось дослідником пов'язаним із застосуванням пралсетинібу.

Сергій Вісній

Д-р - Максим С. В.

	<p>Для гематологічних та біохімічних лабораторних параметрів наведено загальний підсумок, зміни від вихідного рівня, коробчасті діаграми для окремих параметрів і таблиці зсуву від вихідного рівня до оцінки найгіршого ступеня під час дослідження. Для основних показників життєдіяльності організму та показників функції щитовидної залози наведено загальний підсумок і зміни від вихідного рівня. Показники загального стану за шкалою ECOG були підсумовані з часом. Результати ЕКГ були наведені для фактичних значень і змін від вихідного рівня.</p> <p>Наведено узагальнення результатів щодо ФК у фазі 1 і 2 дослідження, а детальний опис представлено в окремому документі. Оцінка ФД (рівень пухлинних біомаркерів DUSP6 та SPRY4) проводилась у першу чергу для пацієнтів у фазі 1 із архівованими зразками (вихідний рівень) і під час лікування у день 1 циклу 2 в тканині пухлини із > 20 % пухлинних клітин.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Фаза 1 (підвищення дози)</p> <p>Серед 62 пацієнтів у фазі підвищення дози 26 (41,9 %) пацієнтів були жіночої статі та 36 (58,1 %) були чоловічої статі, більшість були неіспанського або латино-американського походження (82,3 %), європеїдної раси (75,8 %) і віком < 65 років (71 %). Медіана (діапазон) віку в цій популяції пацієнтів становила 56,5 (19–85) років.</p> <p>Популяція для оцінки безпеки</p> <p><u>Усі пацієнти – усі дози/режими</u></p> <p>Серед 488 пацієнтів у загальній популяції для оцінки безпеки 222 (45,5 %) були жіночої статі і 266 (54,5 %) були чоловічої статі, більшість були неіспанського або латино-американського походження (86,9 %), європеїдної раси (60,2 %) і віком < 65 років (69,9 %). Медіана (діапазон) віку в цій популяції пацієнтів становила 59 (18–87) років.</p> <p>Демографічні показники були подібними серед пацієнтів у загальній популяції для оцінки безпеки, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу (N = 438), та усіх пацієнтів, які отримували лікування усіма дозами/режимами (N = 488).</p> <p><u>Пацієнти з МРЦЗ із мутаціями RET, які отримували лікування усіма дозами/режимами</u></p> <p>Серед пацієнтів із МРЦЗ із мутаціями RET в популяції для оцінки безпеки 49 (34 %) були жіночої статі і 95 (66 %) були чоловічої статі, більшість були неіспанського або латино-американського походження (86,1 %), європеїдної раси (74,3 %) і віком < 65 років (73,6 %). Медіана (діапазон) віку в цій популяції пацієнтів становила 57 (від 18 до 85) років.</p> <p>Демографічні показники були подібними у пацієнтів із МРЦЗ із мутаціями RET, які отримували лікування усіма дозами/режимами (N = 144) і пацієнтів із МРЦЗ із мутаціями RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу (N = 119).</p> <p><u>Пацієнти з раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування усіма дозами/режимами</u></p>

Александр Вірський

Dr. R. Masera M.D.

Серед 21 пацієнта з раком щитоподібної залози зі злиттям RET в популяції для оцінки безпеки 11 (52,4 %) були жіночої статі і 10 (47,6 %) були чоловічої статі, більшість були неіспанського або латино-американського походження (85,7 %), європеїдної раси (81 %) і віком < 65 років (57,1 %). Медіана (діапазон) віку в цій популяції пацієнтів становила 62 (від 23 до 74) роки.

Демографічні показники були подібними у пацієнтів із раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування усіма дозами/режимами (N = 21) і пацієнтів із раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували дозу 400 мг один раз на добу (N = 19).

Популяція для оцінки ефективності

Пацієнти з МРЦЗ із мутаціями RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу

Серед 92 пацієнтів із МРЦЗ із мутаціями RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу в популяції для оцінки ефективності, 29 (31,5 %) були жіночої статі і 63 (68,5 %) були чоловічої статі, більшість належали до європеїдної раси (78,3 %), були неіспанського або латино-американського походження (84,8 %) і віком < 65 років (71,7 %). Медіана (діапазон) віку в цій популяції пацієнтів становила 59 (від 19 до 83) років.

Демографічні показники були подібними у пацієнтів із МРЦЗ із мутаціями RET у групах попереднього лікування, а також у пацієнтів із МРЦЗ із мутаціями RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу (N = 92), і пацієнтів із МРЦЗ із мутаціями RET, які отримували усі дози/режими в популяції для оцінки ефективності (N = 117).

Пацієнти з раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу

Серед 11 пацієнтів із раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу в популяції для оцінки ефективності, 5 (45,5 %) були жіночої статі і 6 (54,5 %) були чоловічої статі, більшість належали до європеїдної раси (81,8 %), були неіспанського або латино-американського походження (81,8 %) і віком < 65 років (63,6 %). Медіана (діапазон) віку в цій популяції пацієнтів становила 61 (від 23 до 74) рік.

Демографічні показники були подібними у пацієнтів з раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу (N = 11), і пацієнтів з раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування усіма дозами/режимами (N = 13).

Популяція з вимірюваним захворюванням зі змінами RET

Пацієнти з МРЦЗ із мутаціями RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу

Серед 84 пацієнтів із МРЦЗ із мутаціями RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу 25 (29,8 %) були жіночої статі і 59 (70,2 %) були чоловічої статі, більшість належали до європеїдної раси (77,4 %), були неіспанського або латино-

Терешар Вірссел
Dr. J. - Thomas J. V.

	<p>американського походження (84,5 %) і віком < 65 років (70,2 %). Медіана (діапазон) віку в цій популяції пацієнтів становила 59,5 (від 19 до 83) років.</p> <p>Демографічні показники були подібними між групами попереднього лікування пацієнтів із МРЦЗ із мутаціями RET, за винятком більшої частки пацієнтів віком \geq 65 років (45 %) у групі відсутності попереднього системного лікування порівняно з іншими групами лікування.</p> <p><u>Пацієнти з раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу</u></p> <p>Серед 9 пацієнтів з раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу, 3 (33,3 %) були жіночої статі і 6 (66,7 %) були чоловічої статі, більшість належали до європеоїдної раси (77,8 %), були неіспанського або латино-американського походження (88,9 %) і віком < 65 років (66,7 %). Медіана (діапазон) віку в цій популяції пацієнтів становила 61 (від 46 до 74) рік.</p> <p>Демографічні показники були подібними серед пацієнтів з раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування дозою 400 мг один раз на добу (N = 9) і пацієнтів з раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування усіма дозами/режимами (N = 11).</p>
20. Результати ефективності	<p>Визначення MTD/РР2D: доза пралсетинібу 400 мг один раз на добу була визначена як MTD і обрана як початкова доза для фази 2 (РР2D). Режим прийому два рази на добу не вивчався надалі у фазі 2 дослідження.</p> <p>Результати щодо ефективності: аналіз ефективності проводився за даними пацієнтів, які отримували препарат дозою 400 мг один раз на добу і почали лікування 11 липня 2019 року або раніше.</p> <p>Основні результати щодо ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ЧЗВ на підставі центральної рентгенологічної експертизи за критеріями RECIST v1.1 становила 55,4 % (95 % ДІ: 44,7, 65,8) загалом (N = 92) у популяції для оцінки ефективності. ЧЗВ становила 59,5 % (95 % ДІ: 48,3, 70,1) у пацієнтів із МРЦЗ із мутаціями RET загалом (N = 84) у популяції пацієнтів із вимірюваним захворюванням зі змінами RET. - Медіана ТВ не була досягнута в популяції для оцінки ефективності, при цьому дані 92,2 % пацієнтів було цензуровано. Показники вірогідності триваючої відповіді Каплана – Мейєра становили 95,1 %, 92 % і 88,5 % через 6, 9 та 12 місяців відповідно. Медіана (діапазон) часу до першої відповіді становила 3,71 (від 1,7 до 12,9) місяця. Із 51 пацієнта з підтвердженою відповіддю 40 (78,4 %) мали можливість подальшого спостереження протягом \geq 6 циклів від початку відповіді (або мали подію, або передчасно припинили лікування). Результати щодо ТВ були подібними в популяції вимірюваного захворювання зі зміною RET. - Частота контролю захворювання в популяції для оцінки ефективності становила 93,5 % (95 % ДІ: 86,3, 97,6), при цьому у 86 пацієнтів була досягнута ПВ, ЧВ або СЗ. Частота контролю

Терешак Вероніка
Др. І. Маслова Т.В.

захворювання була подібною в популяції вимірюваного захворювання зі зміною RET.

- ЧКК у популяції для оцінки ефективності становила 84,8 %, при цьому у 78 пацієнтів була досягнута ПВ, ЧВ або СЗ протягом ≥ 16 тижнів (тобто, 4×28 -денні цикли). ЧКК була подібною в популяції вимірюваного захворювання зі зміною RET.

- Медіана ВВП у популяції для оцінки ефективності не була досягнута (95 % ДІ: -, -) при розрахунковій частоті ВВП 88,5 % через 6 місяців, 84,5 % через 9 місяців і 7,8 % через 12 місяців.

- 80 пацієнтів (87 %) у популяції для оцінки ефективності залишилися живими на дату завершення збору даних. Показник Каплана – Мейера для медіани ЗВ не може бути визначений при медіані періоду спостереження 14,3 місяця. Розрахункова частота виживаності становила 95,5 % через 6 місяців, 94,1 % через 9 місяців і 92,6 % через 12 місяців.

- Загалом результати щодо ефективності були подібними серед груп попереднього лікування. У популяції для оцінки ефективності ЧЗВ становила 52,5 % (95 % ДІ: 39,3, 65,4) у пацієнтів з попереднім лікуванням кабозантінібом та/або вандетанібом (N = 61), 63,6 % (95 % ДІ: 40,7, 82,8) у пацієнтів з попереднім лікуванням кабозантінібом і вандетанібом (N = 22) і 63,6 % (95 % ДІ: 40,7, 82,8) у пацієнтів без попереднього системного лікування (N = 22). У популяції пацієнтів із вимірюваним захворюванням зі змінами RET ЧЗВ була подібною у пацієнтів із попереднім лікуванням кабозантінібом і вандетанібом (63,6 % [95 % ДІ: 40,7, 82,8], N = 55) порівняно з популяцією для оцінки ефективності і збільшилась у пацієнтів з попереднім лікуванням кабозантінібом та/або вандетанібом (56,4 % [95 % ДІ: 42,3, 69,7], N = 22) і у пацієнтів без попереднього системного лікування (70 % [95 % ДІ: 45,7, 88,1], N = 20) порівняно з популяцією для оцінки ефективності.

Основні результати щодо ефективності у пацієнтів з раком щитовидної залози зі злиттям RET:

- ЧЗВ на підставі центральної рентгенологічної експертизи за критеріями RECIST v1.1 становила 81,8 % (95 % ДІ: 48,2, 97,7) загалом (N = 11) у популяції для оцінки ефективності. ЧЗВ становила 88,9 % (95 % ДІ: 51,8, 99,7) у пацієнтів з раком щитоподібної залози зі злиттям RET (N = 9) у популяції з вимірюваним захворюванням зі змінами RET.

- Медіана ТВ не була досягнута в популяції для оцінки ефективності, при цьому 88,9 % пацієнтів все ще мали відповідь. Показник вірогідності триваючої відповіді Каплана – Мейера становив 100 % через 6 місяців і 75 % через 9 і 12 місяців. Медіана (діапазон) часу до першої відповіді становила 1,87 (від 1,8 до 5,5) місяця. Усі 9 пацієнтів з підтвердженою відповіддю спостерігались протягом ≥ 6 циклів від початку відповіді. Результати щодо ТВ були подібними в популяції вимірюваного захворювання зі змінами RET.

Терешар Віктор

Доктор Віктор Т. В.

- Частота контролю захворювання в популяції для оцінки ефективності становила 100 % (95 % ДІ: 71,5, 100), при цьому в 11 пацієнтів було досягнуто ПВ, ЧВ або СЗ. Частота контролю захворювання була подібною в популяції вимірюваного захворювання зі змінами RET.

- ЧКК в популяції ефективності становила 90,9 %, при цьому у 10 пацієнтів було досягнуто ПВ, ЧВ або СЗ протягом ≥ 16 тижнів (тобто 4×28 -денні цикли). ЧКК була подібною в популяції вимірюваного захворювання зі змінами RET.

- Медіана ВБП у популяції для оцінки ефективності не була досягнута (95 % ДІ: -, -) при розрахунковій частоті ВБП на рівні 90,9 % через 6 та 9 місяців і 77,9 % через 12 місяців.

- 9 пацієнтів у популяції для оцінки ефективності (81,8 %) залишилися живими на дату завершення збору даних. Показник Каплана – Мейера для медіани ЗВ не може бути визначений при медіані періоду спостереження 12,9 місяця. Розрахункова частота виживаності становила 90,9 % через 6, 9 і 12 місяців.

Результати щодо ФК: у фазі 1 (підвищення дози) середні профілі концентрація-час пралсетинібу після перорального прийому однократної дози характеризувалися швидкою абсорбцією в системний кровообіг (медіана t_{max} від 2 до 3 годин) з наступною очевидною монофазною елімінацією. Результати показали профіль, порівнянний до такого, що спостерігався в дослідженнях за участю здорових добровольців. CL/F був порівнянним між днем 1 циклу 1 (середнє значення від 6,4 до 30,9 л/год) і днем 15 циклу 1 (середнє значення від 8,6 до 40,2 л/год), що свідчить про відсутність очевидних залежних від часу змін ФК пралсетинібу. Середнє значення $t_{1/2}$ пралсетинібу у день 1 циклу 1 варіювало від 11,3 до 22,9 години (для діапазону доз від 200 до 400 мг), що підтримує режим дозування один раз на добу. Окрім того, середнє значення $t_{1/2}$ було порівнянним з показниками, зареєстрованими в дослідженнях фази 1 за участю здорових добровольців. Після повторного прийому один раз на добу очікувалось, що рівноважний стан буде досягнутий до дня 4 із накопиченням < 3 разів.

ФК аналіз у пацієнтів із раком щитоподібної залози зі змінами RET (пацієнти з МРЩЗ, папілярним раком щитоподібної залози та іншими пухлинами щитоподібної залози у фазі 1 і 2) показав ФК профіль, порівнянний із таким у пацієнтів у фазі 1.

Після прийому однократної дози 400 мг пралсетинібу медіана t_{max} становила 2,06 години із середнім значенням $t_{1/2}$ у день 1 циклу 1 в діапазоні від 12,6 до 19,8 години (для діапазону доз від 200 до 400 мг). Після повторного прийому один раз на добу очікувалось, що рівноважний стан буде досягнутий до 3–5 дня приблизно із 2-кратним накопиченням (геометричне середнє коефіцієнту накопичення 1,82 [коефіцієнт варіації 59,2 %] і 2,02 [коефіцієнт варіації 56,7 %] для C_{max} і AUC відповідно). Пропорційність дози пралсетинібу була встановлена після прийому однократної дози

Терешак Вікторія
В.А. Ряснова Т.В.

	<p>для діапазону доз від 200 до 400 мг, цей висновок не можна зробити в рівноважному стані для повного діапазону доз (від 60 до 600 мг) або обмеженого діапазону доз (від 200 до 400 мг). Однак ці результати слід інтерпретувати з обережністю через невелику кількість пацієнтів, які отримували інші дози, крім 400 мг один раз на добу.</p>
21. Результати безпеки	<p>Для усіх 488 пацієнтів у популяції для оцінки безпеки медіана (діапазон) тривалості лікування становила 6,01 (< 1–33,8) місяця. Основні результати з безпеки для усіх пацієнтів у популяції для оцінки безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - у 484 пацієнтів (99,2 %) виникли будь-які НЯ. Найбільш поширеними НЯ (у > 25 %) були підвищення рівня АСТ (41 %), анемія (36,7 %), закреп (35,7 %), підвищення рівня АЛТ і артеріальна гіпертензія (у 29,1 % кожне) та діарея (28,7 %). Загалом у 336 пацієнтів (68,9 %) виникло будь-яке НЯ \geq 3 ступеня; - у 445 (91,2%) пацієнтів виникли НЯ, пов'язані із застосуванням пралсетинібу. Найбільш поширеними пов'язаними НЯ (у > 20 % пацієнтів) були підвищення рівня АСТ (32,6 %), анемія (23,2 %), підвищення рівня АЛТ (22,5 %), артеріальна гіпертензія (21,7 %) і закреп (21,3 %). Загалом у 229 пацієнтів (46,9 %) виникли пов'язані НЯ \geq 3 ступеня; - у 226 пацієнтів (46,3 %) виникли будь-які СНЯ. Найбільш поширеними СНЯ (у > 2 % пацієнтів) були пневмонія (39 пацієнтів, 8 %), прогресування захворювання (28 пацієнтів, 5,7 %), пневмоніт (22 пацієнтів, 4,5 %), сепсис (16 пацієнтів, 3,3 %) та інфекції сечовивідних шляхів (16 пацієнтів, 3,3 %). Загалом у 82 пацієнтів (16,8 %) виникли пов'язані з лікуванням СНЯ. Найбільш поширеним пов'язаним СНЯ був пневмоніт (3,9 %). Загалом 52 пацієнта (10,7 %) померли через НЯ під час дослідження (1 % через пов'язані НЯ); - у 35 пацієнтів (7,2 %) проведено \geq 1 підвищення дози і для 300 (61,5 %) проведено \geq 1 зниження дози, переривання або пропуск прийому дози препарату через НЯ під час дослідження. Загалом у 79 пацієнтів (16,2 %) виникли НЯ, які стали основною або сприяючою причиною, що призвела до постійної відміни лікування (включаючи «прогресування захворювання», зареєстроване як термін НЯ і НЯ, що представляли симптоми прогресування захворювання). Найбільш поширеними явищами (у > 1 % пацієнтів), які призвели до постійної відміни лікування, були прогресування захворювання (3,1 %), пневмоніт (1,6 %) і пневмонія (1,4 %); - НЯ, які представляють особливий інтерес: у 59 пацієнтів (12,1 %) виникли \geq 1 НЯ, які представляють особливий інтерес, у формі пневмонії (пов'язана з лікуванням у 2,7 % пацієнтів, як СНЯ у 8 % [пов'язане у 2 %], і така, що призвела до постійної відміни лікування, у 1,4 % [пов'язана у < 1 %]); у 51 пацієнта (10,5 %) виникли \geq 1 НЯ, які представляють особливий інтерес, у формі пневмоніту (пов'язаний у 9,4 % пацієнтів, як СНЯ у 4,5 % [пов'язане у 3,9 %] і такий, що призвів до постійної відміни

Александр Вірський
Директор - Іванюк М.В.

	<p>лікування у 1,6 % [усі пов'язані]); у 3 пацієнтів (< 1%) виник пов'язаний з лікуванням синдром лізису пухлини 3 ступеня у кожного;</p> <p>- загалом відхилення лабораторних показників не були клінічно значущими, були транзиторними і завершилися/завершилися з наслідками при перериванні застосування досліджуваного лікарського засобу та/або підтримувальному лікуванні.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Наявні на сьогодні результати дослідження BLU-667-1101 показали:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пралсетиніб продемонстрував клінічно важливу ефективність, що підтверджено високою ЧЗВ та тривалістю відповіді у пацієнтів із місцево поширеним або метастатичним МРЦЗ з мутаціями RET, які отримували лікування початковою дозою 400 мг один раз на добу, а також у пацієнтів із поширеним, неоперабельним, метастатичним раком щитоподібної залози зі злиттям RET, які отримували лікування початковою дозою 400 мг один раз на добу; • пралсетиніб продемонстрував клінічно важливу ефективність у пацієнтів із МРЦЗ із мутаціями RET незалежно від попередньої терапії кабозантінібом та/або вандетанібом. Дані раніше нелікованих пацієнтів підтверджують, що пралсетиніб забезпечує покращений результат порівняно з наявною терапією. Окрім того, пралсетиніб продемонстрував вражаючу активність у популяції пацієнтів з вкрай незадоволеною медичною потребою, які не відповідали або не є кандидатами для лікування кабозантінібом або вандетанібом, і для яких немає варіанту загальноприйнятого стандарту лікування; • пралсетиніб дозою 400 мг один раз на добу добре переноситься із керованим та однорідним профілем безпеки незалежно від типу пухлини або попереднього лікування; • на підставі результатів щодо загальної безпеки, ФК та ефективності доза пралсетинібу 400 мг один раз на добу є оптимальною та рекомендованою початковою дозою для лікування пацієнтів із поширеним неоперабельним метастатичним МРЦЗ із мутаціями RET та пацієнтів із поширеним неоперабельним метастатичним раком щитоподібної залози зі злиттям RET.

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

Степанов Віктор

Власов М.В.

Clinical Trial Report No. 2

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-667-0103. A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Absorption, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of [¹⁴ C]BLU-667 Following a Single Oral Dose in Healthy Adult Male Subjects. Final Report Date: 05 December 2019.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	First subject enrolled: 29 April 2019. Last subject completed: 22 May 2019.
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned and Analyzed: A total of 6 subjects were enrolled in the study, and 6 subjects completed the study. There were 6 subjects included in the PK and safety analyses.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary: <ul style="list-style-type: none"> • To determine the major route(s) of elimination and the overall mass balance of BLU-667 following a single oral dose of ~310 mg (~100 µCi) [¹⁴C]BLU-667 in healthy adult male subjects. • To quantitate total radioactivity (TRA) concentration equivalents in plasma and blood following a single oral dose of ~310 mg (~100 µCi) [¹⁴C]BLU-667 in healthy adult male subjects. • To characterize the pharmacokinetics (PK) of BLU-667 in plasma following a single oral dose of [¹⁴C]BLU-667 in healthy adult male subjects. • *To examine the metabolism of BLU-667 in humans and to identify metabolites in plasma, urine, and feces.

	<ul style="list-style-type: none"> To determine the percentage of drug-derived [¹⁴C]-radioactivity associated with cellular components in whole blood over time (i.e., whole blood:plasma partitioning ratio). <p>*The metabolite profiling is discussed in a separate report and will not be mentioned any further in the current report.</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> To assess the safety and tolerability of a single oral dose of [¹⁴C]BLU-667 in healthy adult male subjects.
11. Design of the clinical trial	This was an open-label, single-dose, 1-period, absorption, metabolism, excretion, and mass balance study of a single oral dose of ~310 mg (~100 µCi) [¹⁴ C]BLU-667. Six (6) healthy, adult male subjects were enrolled. Screening of subjects occurred within 28 days prior to study drug administration.
12. Main inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> Healthy, adult, male, 19-55 years of age, inclusive, at screening. Continuous nonsmoker who had not used nicotine containing products for at least 3 months prior to dosing and throughout the study. Body mass index (BMI) ≥ 18.0 and ≤ 32.0 kg/m² at screening with a minimum weight of at least 50.0 kg and a maximum weight of 100.0 kg at screening. Medically healthy with no clinically significant medical history, physical examination, laboratory profiles, vital signs or ECGs. Non-vasectomized subjects 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 dosing. No restrictions were required for a vasectomized subject provided his vasectomy had been performed 4 months or more (and had official documentation of vasectomy and semen analysis) prior to study drug administration. Subject agreed not to donate sperm until 120 days after dosing. 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>BLU-667 supplied as 100 mg capsules and [¹⁴C]BLU-667 supplied as ~10 mg (~100 µCi) capsules.</p> <p>The total dose of ~310 mg BLU-667 (~100 µCi) was administered orally as 3 × 100 mg capsules and 1 capsule containing ~100 µCi [¹⁴C]BLU-667 (~10 mg), with approximately 240 mL of water.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	There were no concomitant medications recorded during the study.
16. Pharmacokinetic evaluation criteria	<p>PK parameters evaluated included:</p> <ul style="list-style-type: none"> For total radioactivity (TRA) concentration equivalents in plasma: AUC_{0-last}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, AUC%extrap, C_{max}, T_{max}, T_{last}, K_{el}, t_{1/2}, ratio of BLU-667 to total plasma radioactivity for C_{max} and time matched AUC_{0-t} and B:P partitioning ratio.

	<ul style="list-style-type: none"> • For TRA in urine and feces: Ae, CumAe, %Dose, Cum%Dose, Combined %Dose, and Combined Cum%Dose. • For BLU-667 in plasma: AUC_{0-last}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, AUC%extrap, C_{max}, T_{max}, T_{last}, K_{el}, t_{1/2}, CL/F, and Vz/F. • Mass balance: the sum of the percent of TRA recovered in urine and feces relative to the administered radioactive dose. 																											
17. Safety evaluation criteria	Safety was evaluated by clinical laboratory tests, physical examination, vital signs, 12-lead electrocardiograms (ECGs), and adverse events (AEs).																											
18. Statistical methods	The pharmacokinetic and safety data were summarized descriptively and no inferential statistical analyses were performed.																											
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>Demographic descriptions of the subjects are summarized in Table 1.</p> <p>Table 1. Demographic Summary (Safety Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Trait</th> <th>Category/Statistic</th> <th>Overall</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sex</td> <td>Male</td> <td>6 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td>White</td> <td>6 (100%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ethnicity</td> <td>Hispanic or Latino</td> <td>2 (33%)</td> </tr> <tr> <td>Not Hispanic or Latino</td> <td>4 (67%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Age* (Year)</td> <td>n</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>30.3</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>6.95</td> </tr> <tr> <td>Minimum</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>27.5</td> </tr> <tr> <td>Maximum</td> <td>40</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Age is calculated at the time of first dosing.</p>	Trait	Category/Statistic	Overall	Sex	Male	6 (100%)	Race	White	6 (100%)	Ethnicity	Hispanic or Latino	2 (33%)	Not Hispanic or Latino	4 (67%)	Age* (Year)	n	6	Mean	30.3	SD	6.95	Minimum	23	Median	27.5	Maximum	40
Trait	Category/Statistic	Overall																										
Sex	Male	6 (100%)																										
Race	White	6 (100%)																										
Ethnicity	Hispanic or Latino	2 (33%)																										
	Not Hispanic or Latino	4 (67%)																										
Age* (Year)	n	6																										
	Mean	30.3																										
	SD	6.95																										
	Minimum	23																										
	Median	27.5																										
	Maximum	40																										
20. Pharmacokinetic results	<p>Pharmacokinetic Results: <u>Plasma BLU-667 and TRA Concentrations</u> Mean plasma BLU-667 and TRA concentration versus time profiles were similar. Peak means were reached by 4 hours postdose at 952 ng/mL and 961 ng eq/mL, respectively, and post peak mean concentrations showed linear decline over 4 to 5 days. In individuals, plasma BLU-667 concentrations were similar or lower than TRA concentrations in 4 of 6 subjects and were higher compared to plasma TRA concentrations in the remaining 2 subjects. Absorption of TRA appeared delayed and prolonged in these 2 subjects. Plasma concentrations were below the limit of quantitation (BLQ) by 168 hours (BLU-667) and 144 hours (TRA) in all subjects; however, the lower the limit of quantitation (LLOQ) was lower for BLU-667 compared to TRA.</p> <p><u>Pharmacokinetic Parameters of Plasma BLU-667 and TRA</u></p>																											

The summary of plasma BLU-667 and TRA PK parameters following a single oral dose of ~310 mg (~100 μ Ci) [14 C]BLU-667 in healthy adult male subjects, is presented in the Table 2 below.

Table 2. Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma BLU-667 and Total Radioactivity Following Administration of a Single Oral Dose of ~310 mg (~100 μ Ci) [14 C]BLU-667 (PK Population)

Pharmacokinetic parameters	BLU-667 (N=6)	Total Radioactivity (N=6)
C_{max} (ng/mL)	956.1 (29.4)	812.4 (89.5)
T_{max} (h)	4.044 (2.00, 4.78)	4.053 (2.51, 24.01)
T_{last} (h)	120.005 (96.02, 144.11)	72.022 (48.03, 120.00)
AUC_{0-last} (h*ng/mL)	22980 (39.6)	21890 (65.3)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	19290 (35.0)	19070 (57.4)
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	23050 (39.4)	27140 (50.2)
$AUC\%extrap$ (%)	0.2459 (62.6)	4.680 (56.7)
$t_{1/2}$ (h)	12.682 (15.5)	19.709 (20.8)
K_{el} (1/h)	0.05571 (14.8)	0.03655 (23.1)
CL/F (L/h)	13.41 (39.4)	NC
V_z/F (L)	242.9 (46.9)	NC
C_{max} Ratio	NC	1.177 (66.9)
AUC Ratio	NC	1.012 (46.0)

AUC_{0-last} = Area under the plasma concentration-time curve, from time 0 to the last observed non-zero concentration

AUC_{0-t} = Area under the plasma concentration-time curve, from time 0 to the time of the last common time point 't' (48 hours) at which BLU-667 and total radioactivity are quantifiable in plasma

NC = Not Calculated

C_{max} , AUC_s , $AUC\%extrap$, CL/F, V_z/F , C_{max} ratio, and AUC ratio values are presented as geometric mean (geometric mean CV%).

T_{max} and T_{last} are presented as Median (Minimum, Maximum).

Other parameters are presented as arithmetic mean (CV%). For plasma total radioactivity, the mass units are ng eq.

Mean overall exposures for BLU-667 and TRA were similar. In 4 of 6 subjects, individual AUC_{0-t} ratios were 0.60, 0.81, 0.87, and 0.88, indicating that BLU-667 accounted for the majority of TRA in plasma. Reduced TRA absorption was observed in the remaining 2 subjects, and BLU-667 AUC_{0-t} was 1.4- and 2-fold higher than that of TRA.

The median T_{max} for BLU-667 and TRA in plasma was 4 hours postdose. The 2 subjects with reduced absorption of TRA had delayed T_{max} values of 24 hours. The geometric mean BLU-667 plasma C_{max} was 18% higher than that of plasma TRA and this result was influenced by the two subjects with reduced absorption. These subjects

	<p>had C_{max} ratios of 2.79 and 1.93, respectively, whereas the other subjects' ratios were 0.50, 0.89, 0.94, and 1.17.</p> <p><u>Whole Blood TRA</u></p> <p>TRA was measurable in whole blood by 2.5 hours postdose in 4 subjects and by 4.75 hours postdose in the 2 subjects with reduced absorption. Peak mean concentrations of 952 ng eq/mL and 606 ng eq/g were observed at 4 and 4.75 hours postdose for plasma and whole blood TRA, respectively. TRA in whole blood was quantifiable in all subjects at 24 hours and all concentrations were BLQ by 96 hours postdose, whereas they remained detectable in plasma until 96–144 hours postdose.</p> <p>TRA was confined mostly in plasma with a B:P ratio of 0.6 to 0.7, indicating that BLU-667 and its potential metabolites do not preferentially distribute to RBCs. The mean percent of TRA associated with RBCs was ~20%.</p> <p><u>TRA Excreted, Mass Balance, and Cumulative Percentages</u></p> <p>The average (\pmSD) total recovery of the administered radioactivity was 78.6% \pm 1.6%, of which 6.1% \pm 2.1% and 72.5% \pm 2.8% was recovered in urine and feces, respectively, indicating that fecal excretion was the major elimination pathway for [14C]BLU-667-related radioactivity. Total recovery of radioactivity across subjects ranged from 76.2% to 80.5%. On average, most of the recovery (74% of the dose) had occurred by 120 hours postdose.</p>
21. Safety results	There were no AEs in this study and no treatment-related trends noted in clinical laboratory, vital sign, or ECG data were observed.
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Fecal excretion was the major elimination pathway for [14C]BLU-667-related radioactivity following administration of a single oral dose of ~310 mg (~100 μCi) [14C]BLU-667 to healthy adult male subjects. The average (\pmSD) total recovery of the administered radioactivity was 78.6% \pm 1.6%, with 72.5% \pm 2.8% recovered in the feces and 6.1% \pm 2.1% recovered in the urine. • Median T_{max} for TRA and BLU-667 in plasma was 4 hours postdose. • Based on AUC ratios, BLU-667 accounted for the majority (60% to 88%) of the plasma TRA in 4 of 6 subjects. BLU-667 was 50% to 117% of TRA C_{max} in these subjects. • BLU-667 plasma C_{max} and AUC_{0-t} values were 1.4- to 3-fold higher than the plasma TRA values in 2 of 6 subjects. Absorption of TRA was delayed and prolonged with T_{max} values of 24 hours. These 2 subjects had less TRA recovery in urine but about the same total recovery as the other 4 subjects, indicating the possibility of lower absorption of [14C]BLU-667 which was recovered in the feces.

000161

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">• The mean $t_{1/2}$ for plasma BLU-667 and TRA were similar at 13 and 20 hours, respectively, considering the differences in sensitivity between the 2 assays.• BLU-667 did not preferentially distribute to RBCs. Total radioactivity was confined mostly in plasma, with a blood-to-plasma ratio of 0.6 to 0.7.• A single oral dose of ~310 mg (~100 μCi) [14C]BLU-667 was safe and well tolerated in healthy adult male 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-667-0103. Відкрите дослідження фази I з метою оцінки абсорбції, метаболізму, екскреції та балансу мас $[^{14}\text{C}]$ BLU-667 після перорального прийому однократної дози здоровими дорослими суб'єктами чоловічої статі. Дата заключного звіту: 5 грудня 2019 року.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 29 квітня 2019 року. Дата завершення участі у дослідженні останнього пацієнта: 22 травня 2019 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано та проаналізовано: У дослідження було включено загалом 6 суб'єктів, і 6 суб'єктів завершили дослідження. Дані 6 суб'єктів були включені в аналіз ФК та аналіз безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: <ul style="list-style-type: none"> Визначити основний(і) шлях(и) виведення та загальний баланс маси BLU-667 після перорального прийому однократної дози ~310 мг (~100 мкКі) $[^{14}\text{C}]$BLU-667 здоровими дорослими суб'єктами чоловічої статі. Визначити кількість еквівалентів концентрації загальної радіоактивності (TRA) у плазмі крові та у крові після перорального прийому однократної дози ~310 мг (~100 мкКі) $[^{14}\text{C}]$BLU-667 у здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі. Охарактеризувати фармакокінетику (ФК) BLU-667 у плазмі крові після перорального прийому однократної дози $[^{14}\text{C}]$BLU-667 у здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі. *Дослідити метаболізм BLU-667 у людини та ідентифікувати метаболіти в плазмі крові, сечі та фекаліях.

Степанів Віктор

Директор - Василь М.В.

	<ul style="list-style-type: none"> Визначити відсоток отриманої із лікарського засобу [¹⁴C]-радіоактивності, асоційованої з клітинними компонентами в цільній крові, з часом (тобто коефіцієнт розподілу цільна кров:плазма крові). *Визначення профілю метаболітів обговорюється в окремому звіті і більше не буде згадуватися в поточному звіті. <p>Вторинні:</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити безпеку та переносимість [¹⁴C]BLU-667 при пероральному прийомі однократної дози здоровими дорослими суб'єктами чоловічої статі.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите дослідження з вивчення однієї дози впродовж одного періоду з оцінкою абсорбції, метаболізму, екскреції та балансу мас після перорального прийому однократної дози ~310 мг (~100 мкКі) [¹⁴C]BLU-66. Шість (6) здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі були включені в дослідження. Скринінг суб'єктів відбувався протягом 28 днів до прийому досліджуваного лікарського засобу.</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> Здорові дорослі чоловіки віком 19–55 років включно на момент скринінгу. Тривало некурящі, які не вживали нікотинівмісних продуктів щонайменше протягом 3 місяців до першого прийому препарату та впродовж усього дослідження. Індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 18 та ≤ 32 кг/м² на момент скринінгу при мінімальній масі тіла щонайменше 50 кг та максимальній масі тіла 100 кг на момент скринінгу. З медичної точки зору здорові без клінічно значущого медичного анамнезу, результату фізикального обстеження, лабораторних профілів, основних показників життєдіяльності організму або ЕКГ. Чоловіки, яким не проводилася вазектомія і які погодилися використовувати високоефективний метод контролю народжуваності разом з партнерками дітородного віку або мали вагітних партнерок під час дослідження та протягом 120 днів після прийому препарату. <p>Обмежень для вазектомізованого суб'єкта не вимагалось за умови проведення вазектомії за 4 місяці або більше (і за наявності офіційної документації про вазектомію та аналізу сперми) до прийому досліджуваного лікарського засобу.</p> <ol style="list-style-type: none"> Суб'єкти погодилися не бути донорами сперми до 120 днів після прийому препарату. Згода утримуватися від вживання наркотиків з метою розваги протягом усього дослідження, від скринінгу до подальшого спостереження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>BLU-667 постачався у вигляді капсул по 100 мг та [¹⁴C]BLU-667 постачався у вигляді капсул по ~10 мг (~100 мкКі). Загальну дозу ~310 мг (~100 мкКі) BLU-667 приймали перорально в капсулах 3 × 100 мг та 1 капсулу, що містить</p>

Тереза Вірссей
Доктор - Анастасія П. В.

	~100 мкКі [¹⁴ C]BLU-667 (~10 мг), запиваючи приблизно 240 мл води.																											
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.																											
15. Супутня терапія	Під час даного дослідження не застосовувалось супутньої терапії.																											
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінювані ФК параметри включали:</p> <ul style="list-style-type: none"> Для еквівалентів концентрації загальної радіоактивності (TRA) в плазмі крові: AUC_{0-last}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, AUC%_{extrap}, C_{max}, T_{max}, T_{last}, K_{el}, t_{1/2}, відношення BLU-667 до загальної радіоактивності в плазмі крові до C_{max} і відповідного за часом AUC_{0-t} та коефіцієнт розподілу цільна кров:плазма крові. Для TRA в сечі та фекаліях: кількість виведеної загальної радіоактивності (Ae), сукупна кількість виведеної загальної радіоактивності (CumAe), відсоток виведеної радіоактивної дози (%Dose), сукупний відсоток виведеної дози (Cum%Dose), сумарний %Dose і сумарний Cum%Dose. Для BLU-667 в плазмі крові: AUC_{0-last}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, AUC%_{extrap}, C_{max}, T_{max}, T_{last}, K_{el}, t_{1/2}, очевидний загальний кліренс плазми крові (CL/F) і очевидний об'єм розподілу (Vz/F). Баланс маси: сума відсотка TRA, що вивелась із сечею та фекаліями, відносно введеної дози радіоактивності. 																											
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за допомогою клінічних лабораторних тестів, фізикального обстеження, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ у 12 відведеннях (ЕКГ) та небажаних явищ (НЯ).																											
18. Статистичні методи	Дані з фармакокінетики та безпеки були узагальнені описово та інференційний статистичний аналіз не проводився.																											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Демографічні дані суб'єктів узагальнені в таблиці 1.</p> <p>Таблиця 1. Узагальнення демографічних даних (популяція з оцінки безпеки)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Характеристика</th> <th>Категорія/статистика</th> <th>Загалом</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Стать</td> <td>Чоловіки</td> <td>6 (100 %)</td> </tr> <tr> <td>Раса</td> <td>Європеїдна</td> <td>6 (100 %)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Етнічна приналежність</td> <td>Іспанського або латино-американського походження</td> <td>2 (33 %)</td> </tr> <tr> <td>Неіспанського або латино-американського походження</td> <td>4 (67 %)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Вік* (роки)</td> <td>n</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>30,3</td> </tr> <tr> <td>Стандартне відхилення</td> <td>6,95</td> </tr> <tr> <td>Мінімум</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>27,5</td> </tr> <tr> <td>Максимум</td> <td>40</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Вік розраховувався на момент першого прийому препарату.</p>	Характеристика	Категорія/статистика	Загалом	Стать	Чоловіки	6 (100 %)	Раса	Європеїдна	6 (100 %)	Етнічна приналежність	Іспанського або латино-американського походження	2 (33 %)	Неіспанського або латино-американського походження	4 (67 %)	Вік* (роки)	n	6	Середнє значення	30,3	Стандартне відхилення	6,95	Мінімум	23	Медіана	27,5	Максимум	40
Характеристика	Категорія/статистика	Загалом																										
Стать	Чоловіки	6 (100 %)																										
Раса	Європеїдна	6 (100 %)																										
Етнічна приналежність	Іспанського або латино-американського походження	2 (33 %)																										
	Неіспанського або латино-американського походження	4 (67 %)																										
Вік* (роки)	n	6																										
	Середнє значення	30,3																										
	Стандартне відхилення	6,95																										
	Мінімум	23																										
	Медіана	27,5																										
	Максимум	40																										

Державна лікарня
Доктор Ірина М. В.

20. Результати ефективності

Результати щодо фармакокінетики:**Концентрація BLU-667 і TRA в плазмі крові**

Профілі середньої концентрації в плазмі крові залежно від часу BLU-667 і TRA були подібними. Середні максимальні значення були досягнуті за 4 години після прийому на рівні 952 нг/мл і 961 нг екв/мл відповідно, і продемонстровано лінійне зниження концентрації після піку протягом 4–5 днів. Зокрема, концентрація BLU-667 в плазмі крові була подібною або меншою, ніж концентрації TRA, у 4 із 6 суб'єктів і була вищою порівняно з концентрацією TRA в плазмі крові у решти 2 суб'єктів. Абсорбція TRA виявилася відстроченою та подовженою у цих 2 суб'єктів. Концентрація в плазмі крові була нижче межі кількісного визначення (BLQ) до 168 годин (BLU-667) і 144 годин (TRA) в усіх суб'єктів; однак, нижня межа кількісного визначення (LLOQ) була менше для BLU-667 порівняно з TRA.

Фармакокінетичні параметри BLU-667 і TRA в плазмі крові

Узагальнення ФК параметрів BLU-667 і TRA в плазмі крові здорових дорослих суб'єктів чоловічої статі після перорального прийому однократної дози ~310 мг (~100 мкКі) [¹⁴C]BLU-667 наведено в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2. Узагальнення фармакокінетичних параметрів BLU-667 в плазмі крові і загальна радіоактивність після перорального прийому однократної дози ~310 мг (~100 мкКі) [¹⁴C]BLU-667 (популяція з оцінки ФК)

Фармакокінетичні параметри	BLU-667 (N = 6)	Загальна радіоактивність (N = 6)
C _{max} (нг/мл)	956,1 (29,4)	812,4 (89,5)
T _{max} (год)	4,044 (2, 4,78)	4,053 (2,51, 24,01)
T _{last} (год)	120,005 (96,02, 144,11)	72,022 (48,03, 120)
AUC _{0-last} (год*нг/мл)	22980 (39,6)	21890 (65,3)
AUC _{0-t} (год*нг/мл)	19290 (35)	19070 (57,4)
AUC _{0-inf} (год*нг/мл)	23050 (39,4)	27140 (50,2)
AUC _{%extrap} (%)	0,2459 (62,6)	4,680 (56,7)
t _{1/2} (год)	12,682 (15,5)	19,709 (20,8)
K _{el} (л/год)	0,05571 (14,8)	0,03655 (23,1)
CL/F (л/год)	13,41 (39,4)	NC
Vz/F (л)	242,9 (46,9)	NC
Відношення C _{max}	NC	1,177 (66,9)
Відношення AUC	NC	1,012 (46)
AUC _{0-last} = площа під кривою концентрація в плазмі крові – час, від моменту 0 до останньої ненульової концентрації, що спостерігалась		
AUC _{0-t} = площа під кривою концентрація в плазмі крові – час, від моменту 0 до часу останньої спільної часової точки 't' (48 годин),		

Тереза Віршець

Д-р Ірина І. В.

у якій BLU-667 та загальна радіоактивність кількісно визначались в плазмі крові

NC = не обчислювалось

C_{\max} , AUC_s , $AUC_{\%extrap}$, CL/F , Vz/F , показники відношення C_{\max} та AUC наведені як геометричне середнє (CV% геометричного середнього).

T_{\max} та T_{last} наведені як медіана (мінімум, максимум).

Інші параметри наведені як арифметичне середнє (CV%). Для загальної радіоактивності в плазмі крові одиницями маси є нг екв.

Середні загальні експозиції BLU-667 і TRA були подібними. У 4 із 6 суб'єктів індивідуальні співвідношення AUC_{0-t} становили 0,60, 0,81, 0,87 і 0,88, що свідчить про те, що BLU-667 складає більшу частину TRA в плазмі крові. Зменшення абсорбції TRA спостерігалось у решти 2 суб'єктів, і AUC_{0-t} BLU-667 була у 1,4 та 2 рази вищою, ніж така для TRA.

Медіана T_{\max} для BLU-667 і TRA в плазмі крові становила 4 години після прийому препарату. У 2 суб'єктів зі зменшеною абсорбцією TRA T_{\max} був відстроченим на 24 години. Геометричне середнє значення C_{\max} BLU-667 в плазмі крові було на 18 % вищим, ніж такий показник TRA в плазмі крові, і на цей результат вплинули дані двох суб'єктів зі зменшеною абсорбцією. Ці суб'єкти мали відношення C_{\max} на рівні 2,79 і 1,93, відповідно, у той час як відношення у інших суб'єктів становило 0,50, 0,89, 0,94 і 1,17.

TRA у цільній крові

TRA визначалась у цільній крові через 2,5 години після прийому препарату у 4 суб'єктів і через 4,75 години після прийому у 2 суб'єктів зі зменшеною абсорбцією. Пікові середні концентрації TRA 952 нг екв/мл і 606 нг екв/г спостерігались через 4 і 4,75 години після прийому в плазмі крові і в цільній крові відповідно. TRA в цільній крові визначалась кількісно в усіх суб'єктів через 24 години, і всі концентрації були BLQ через 96 годин після прийому, у той час як вони залишались вимірюваними в плазмі крові до 96–144 годин після прийому.

Розподіл TRA обмежувався головним чином плазмою крові із відношенням кров:плазма від 0,6 до 0,7, що свідчить про те, що BLU-667 та його потенційні метаболіти переважно не розподіляються в еритроцитах. Середній відсоток TRA, асоційованої з еритроцитами, становив ~20 %.

Виведена TRA, баланс маси та сукупні відсотки

Середнє значення (\pm стандартне відхилення) загального виведення прийнятої радіоактивності становило $78,6\% \pm 1,6\%$, з якого $6,1\% \pm 2,1\%$ та $72,5\% \pm 2,8\%$ виводилось із сечею та фекаліями відповідно, що свідчить про те, що виведення з фекаліями було основним шляхом виведення пов'язаної з

Дерешко Віктор

Власенко Т.В.

	[¹⁴ C]BLU-667 радіоактивності. Загальне виведення радіоактивності серед усіх суб'єктів варіювало від 76,2 % до 80,5 %. У середньому більша частина виведення (74 % дози) відбулась через 120 годин після прийому препарату.
21. Результати безпеки	У цьому дослідженні не спостерігалось НЯ і не було відмічено пов'язаних з лікуванням змін в клінічних лабораторних даних, основних показниках життєдіяльності організму або ЕКГ.
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> • Екскреція з фекаліями була основним шляхом виведення пов'язаної з [¹⁴C]BLU-667 радіоактивності після перорального прийому однократної дози ~310 мг (~100 мкКі) [¹⁴C]BLU-667 здоровими дорослими суб'єктами чоловічої статі. Середнє значення (± стандартне відхилення) виведеної загальної прийнятої радіоактивності становило 78,6 % ± 1,6 %, при цьому 72,5 % ± 2,8 % виводилось із фекаліями і 6,1 % ± 2,1 % виводилось із сечею. • Медіана T_{max} для TRA та BLU-667 в плазмі крові становила 4 години після прийому препарату. • Виходячи зі співвідношень AUC, BLU-667 становив основну частину (60 %–88 %) TRA в плазмі крові у 4 із 6 суб'єктів. BLU-667 становив 50 %–117 % C_{max} TRA у цих суб'єктів. • У 2 із 6 суб'єктів C_{max} BLU-667 в плазмі крові та показники AUC_{0-t} були у 1,4–3 рази вище показників TRA в плазмі крові. Абсорбція TRA була відстрочена і подовжена зі значенням T_{max} 24 години. У цих 2 суб'єктів було меншим виведення TRA з сечею, однак приблизно такий самий загальний рівень виведення, як і у інших 4 суб'єктів, що свідчить про можливість меншої абсорбції [¹⁴C]BLU-667, який виводився з фекаліями. • Середнє значення t_{1/2} BLU-667 і TRA в плазмі крові було подібним через 13 і 20 годин відповідно, з огляду на відмінності в чутливості між 2 аналізами. • BLU-667 переважно не розподіляється в еритроцити. Розподіл загальної радіоактивності обмежувався головним чином плазмою крові, із співвідношенням кров до плазми на рівні 0,6–0,7. • Однократна пероральна доза ~310 мг (~100 мкКі) [¹⁴C]BLU-667 була безпечною та добре переносилась здоровими дорослими суб'єктами чоловічої статі.

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 Вірссет

Д.А. Власов Д.В.

Clinical Trial Report No. 3

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-667-0101. An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 2-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of BLU-667 in Healthy Adult Subjects. Final Report Date: 17 January 2019.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	Date of first enrollment: 31 July 2018. Date of last completed: 18 September 2018.
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned and Analyzed: A total of 20 subjects were enrolled in the study, and 20 subjects completed the study. All 20 subjects were included in PK analyses and the evaluation of safety.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary: To compare the pharmacokinetics (PK) of a single oral dose of BLU-667 administered with or without a standardized high-fat meal in healthy adult subjects. Secondary: To evaluate the safety and tolerability of a single oral dose of BLU-667 administered with or without food in healthy adult subjects.
11. Design of the clinical trial	This was an open-label, randomized, 2-period crossover study.
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 the study.

	<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, must have 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 Capsules, administered orally under fed or fasted conditions with approximately 240 mL of water.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	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. Only two subjects needed to be prescribed acetaminophen.
16. Pharmacokinetic evaluation criteria	<p>The primary PK endpoints for BLU-667 included, as appropriate:</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 zero to infinity (AUC_{0-inf}). • The maximum observed plasma concentration (C_{max}) • Time to maximum observed plasma concentration (T_{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 the 24-hour time point (AUC₀₋₂₄). • Percent of AUC_{0-inf} extrapolated (AUC%Extrap). • Apparent terminal elimination rate constant (K_{el}).

	<ul style="list-style-type: none"> • 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	Safety was evaluated by clinical laboratory tests, vital signs, 12-lead electrocardiograms (ECGs), and adverse events (AEs).
18. Statistical methods	<p>Pharmacokinetics: <i>Analysis of Variance</i> To address the primary objective, an analysis of variance (ANOVA) was performed on the natural log (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 included the calculation of least-squares means (LSMs) and differences between treatment LSMs. Ratios of the geometric LSMs (GMRs) were calculated using the exponentiation of the differences between treatment LSMs. Ninety percent (90%) confidence intervals (CIs) for the 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}. These ratios and corresponding CIs were expressed as a percentage relative to the reference (Treatment A: 200 mg BLU-667, Fasted).</p> <p><i>Non-parametric Analysis of T_{max}</i> T_{max} was analyzed using nonparametric analysis for 2 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>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 21.0. 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</p>

	percentage by treatment and overall for the study. The number of TEAEs was summarized in a similar way.																																																											
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>Demographic descriptions of the subjects are summarized in Table.</p> <p>Table. Subject Demographics (Safety Population)</p> <table border="1" data-bbox="619 506 1449 1003"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Trait</th> <th rowspan="2">Category/Statistic</th> <th colspan="2">Treatment Sequence</th> <th rowspan="2">Overall</th> </tr> <tr> <th>AB</th> <th>BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Sex</td> <td>Female</td> <td>3 (30%)</td> <td>4 (40%)</td> <td>7 (35%)</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>7 (70%)</td> <td>6 (60%)</td> <td>13 (65%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Race</td> <td>Black or African American</td> <td>3 (30%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>3 (15%)</td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>7 (70%)</td> <td>10 (100%)</td> <td>17 (85%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ethnicity</td> <td>Hispanic or Latino</td> <td>4 (40%)</td> <td>9 (90%)</td> <td>13 (65%)</td> </tr> <tr> <td>Not Hispanic or Latino</td> <td>6 (60%)</td> <td>1 (10%)</td> <td>7 (35%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Age* (Year)</td> <td>n</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>37.2</td> <td>41.6</td> <td>39.4</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>10.50</td> <td>8.14</td> <td>9.42</td> </tr> <tr> <td>Minimum</td> <td>22</td> <td>28</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>38.0</td> <td>42.5</td> <td>40.5</td> </tr> <tr> <td>Maximum</td> <td>50</td> <td>51</td> <td>51</td> </tr> </tbody> </table> <p>Treatment A: 200 mg BLU-667 (2 × 100 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 following an overnight fast (Reference)</p> <p>Treatment B: 200 mg BLU-667 (2 × 100 mg capsules) administered at Hour 0 on Day 1, 30 minutes after the start of a standardized high-fat meal (Test)</p> <p>*Age is calculated at the time of first dosing.</p>	Trait	Category/Statistic	Treatment Sequence		Overall	AB	BA	Sex	Female	3 (30%)	4 (40%)	7 (35%)	Male	7 (70%)	6 (60%)	13 (65%)	Race	Black or African American	3 (30%)	0 (0%)	3 (15%)	White	7 (70%)	10 (100%)	17 (85%)	Ethnicity	Hispanic or Latino	4 (40%)	9 (90%)	13 (65%)	Not Hispanic or Latino	6 (60%)	1 (10%)	7 (35%)	Age* (Year)	n	10	10	20	Mean	37.2	41.6	39.4	SD	10.50	8.14	9.42	Minimum	22	28	22	Median	38.0	42.5	40.5	Maximum	50	51	51
Trait	Category/Statistic			Treatment Sequence			Overall																																																					
		AB	BA																																																									
Sex	Female	3 (30%)	4 (40%)	7 (35%)																																																								
	Male	7 (70%)	6 (60%)	13 (65%)																																																								
Race	Black or African American	3 (30%)	0 (0%)	3 (15%)																																																								
	White	7 (70%)	10 (100%)	17 (85%)																																																								
Ethnicity	Hispanic or Latino	4 (40%)	9 (90%)	13 (65%)																																																								
	Not Hispanic or Latino	6 (60%)	1 (10%)	7 (35%)																																																								
Age* (Year)	n	10	10	20																																																								
	Mean	37.2	41.6	39.4																																																								
	SD	10.50	8.14	9.42																																																								
	Minimum	22	28	22																																																								
	Median	38.0	42.5	40.5																																																								
	Maximum	50	51	51																																																								
20. Pharmacokinetic results	<p>Pharmacokinetic Results</p> <p>BLU-667 administration under fed (standardized high-fat meal) condition resulted in higher plasma concentrations of BLU-667 throughout the 168-hour postdose sampling period compared to BLU-667 administered under fasted conditions. Mean BLU-667 plasma concentrations reached a maximum at 4.75 and 10 hours postdose following administration of BLU-667 under fasted and fed conditions, respectively. Two subjects had measurable BLU-667 concentrations up to 144 hours postdose and 8 subjects up to 120 hours postdose following administration of BLU-667 (2 × 100 mg Capsules) under fasted conditions. One subject had measurable BLU-667 concentrations up to 168 hours postdose and 8 subjects up to 144 hours postdose following administration of BLU-667 (2 × 100 mg Capsules) under fed conditions.</p> <p>Comparison of PK parameters following administration of BLU-667 under fasted and fed (standardized high-fat meal) conditions demonstrated the following effects:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Food (high-fat meal) 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 																																																											

	<p>administration of 2 × 100 mg BLU-667 capsules under fed conditions when compared to under fasted conditions.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The median T_{max} of BLU-667 under fasted and fed (standardized high-fat meal) conditions was 4.0 hours (range: 2.0–8.0 hours) and 8.5 hours (range: 4.0–24.1 hours), respectively. • BLU-667 mean $t_{1/2}$ was approximately 13 hours for both treatments. <p>Based on GMR, BLU-667 C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{0-inf} values increased by approximately 104%, 124%, and 122% under fed (standardized high-fat meal) conditions. The 90% CIs of the GMRs were not within the limits of 80.00–125.00%. Food (high-fat meal) had an effect on both the rate and extent of BLU-667 absorption. In addition, food delayed the absorption of BLU-667 with a statistically significant median T_{max} difference of ~6 hours between the administration of BLU-667 under fed (standardized high-fat meal) and fasted conditions.</p>
21. Safety results	<p>There were no deaths, SAEs, or subject discontinuations due to AEs in this study. Overall, a total of 41 AEs were reported by 9 (45%) subjects in this study. Twenty-eight (28) AEs were mild (Grade 1) in severity, 11 were moderate (Grade 2), 1 (increased AST not related to study drug) was severe (Grade 3), and 1 (increased CPK not related to study drug) was life-threatening (Grade 4). The Principal investigator considered 14 AEs to be related to study drug and 27 AEs to be not related. There were no treatment-related trends noted in laboratory, vital sign, or ECG data in this study.</p>
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Food (high-fat meal) had an effect on both the rate and extent of BLU-667 absorption. • Administration of a single oral dose of BLU-667 under fed (standardized high-fat meal) conditions increased C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC_{0-inf} by approximately 104%, 124%, and 122%, respectively, compared to administration under fasted conditions. Food delayed the absorption of BLU-667 with a statistically significant median T_{max} difference of ~6 hours between the administration of BLU-667 under fed (standardized high-fat meal) and fasted conditions. • A single oral dose of 200 mg BLU-667 (2 × 100 mg capsules) administered under both fed and fasted conditions 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