

Додаток 29

до Порядку експертизи реєстраційних досьє на лікарські засоби, що подаються для державної реєстрації (перереєстрації), а також експертизи досьє про внесення змін до реєстраційних матеріалів під час дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Ксоспата
1) тип лікарського засобу, на який проводилася або планувалась реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо "Ні", обґрунтуйте
2. Фармакологія:	У цьому документі доза тестованого лікарського засобу, концентрація в плазмі незміненої форми і лікувальна концентрація тестованого лікарського засобу виражені як гільтеритиніб.
1) первинна фармакодинаміка	<p>Інгібуюча дія на різні тирозинкінази (<i>in vitro</i>)</p> <p>Гільтеритиніб фумарат інгібував активність кіназ FLT3, нуклеофозміна 1 (NPM1)-анapластичної лімфони (ALK), тирозинкінази лейкоцитів (LTK), ALK і тирозинкінази AXL (AXL) в діапазоні від 1 до 5 нмоль/л більш ніж на 50%. Гільтеритиніб фумарат інгібував активність FLT3, LTK, AXL, протеїноподобного білка, пов'язаного з мікротрубочками голкошкірих, варіанти 1 (EML4)-ALK і тирозинкінази KIT (KIT) з концентрацією з 50% пригніченням (IC₅₀) 0,291, 0,350, 0,726, 1,2. і 229 нмоль/л відповідно.</p> <p>Вплив на клітини Ba/F3, експресію мутацій FLT3 (<i>in vitro</i>)</p> <p>Гільтеритиніб фумарат інгібував проліферацію клітин Ba/F3, що експресують FLT3-ITD, FLT3 з заміною 835-го амінокислотного залишку FLT3 з аспарагінової кислоти на тирозин (FLT3-D835Y) або FLT3 з мутацією ITD і заміною 835-го амінокислотного залишку FLT3 від аспарагінової кислоти до тирозину (FLT3-ITD-D835Y) зі значеннями IC₅₀ 1,8, 1,6 або 2,1 нмоль/л відповідно. У цих клітинах гільтеритиніб фумарат інгібував фосфорилування FLT3, сигнального перетворювача та активатора транскрипції 5 (STAT5), тирозинкінази АКТ (АКТ) та кінази, регульованою позаклітинними сигналами (ERK).</p> <p>Вплив на клітини MV4-11, клітинну лінію ГМЛ людини, що експресують FLT3-ITD (<i>in vitro</i>)</p> <p>Гільтеритиніб фумарат інгібував проліферацію клітин MV4-11, лінії клітин ГМЛ людини, що експресують FLT3-ITD, зі значенням IC₅₀ 0,92 нмоль/л. У цій клітинній лінії гільтеритиніб фумарат інгібував фосфорилування FLT3, STAT5, АКТ і ERK. Гільтеритиніб фумарат в концентрації 3 та 10 нмоль/л значно збільшував популяцію клітин MV4-11 в фазі G1, припускаючи можливість зупинки клітинного циклу. Гільтеритиніб фумарат в концентрації 3, 10 і 30 нмоль/л значно збільшував аннексін-V-позитивну популяцію в клітинах MV4-11, що вказує на індукцію апоптозу в цій клітинній лінії.</p>

	<p>Вплив у мишей, з підшкірно ксенотрансплантованими клітинами MV4-11 (<i>in vivo</i>)</p> <p>Гільтеритинібу фумарат вводили перорально протягом 28 днів мишам, інокульованим клітинами MV4-11. Гільтеритинібу фумарат значно пригнічував ріст пухлин MV4-11 та індукував регресію пухлини. Примітно, що гільтеритинібу фумарат в дозі 6 і 10 мг/кг на день викликав повну регресію пухлини у 4 і 6 з 6 мишей відповідно. Маса тіла мишей, які отримували гільтеритинібу фумарат, не змінилася при будь-яких випробовуваних дозах. Після одноразового перорального введення гільтеритинібу фумарата ксенотрансплантатним мишам фосфорилування як FLT3, так і STAT5 в пухлинах MV4-11 інгібувати при дозах 1, 3, 6 і 10 мг/кг.</p> <p>Вплив у мишей, ксенотрансплантованих клітинами MV4-11 в кістках (<i>in vivo</i>)</p> <p>Гільтеритинібу фумарат в дозі 30 мг/кг на день перорально вводили мишам через 15-70 днів після інюляції клітин MV4-11, що експресують люціферази, в кістку. Гільтеритинібу фумарат значно знизив біоломінесценцію, індикатор зростання пухлини, на 42 день в порівнянні з контрольною групою. Середній час виживання в контрольній групі становило 61,5 дня, в той час як в групі гільтеритинібу фумарата смерті не спостерігалися до 168 дня, останнього дня спостереження.</p> <p>Зміни в часі плазмових і внутрішньопухлинних концентрацій гільтеритинібу у мишей, яким підшкірно ксенотрансплантовані клітини MV4-11 (<i>in vivo</i>)</p> <p>Вимірювали плазмові та внутрішньопухлинні концентрації гільтеритинібу після однократного перорального введення гільтеритинібу фумарата (1, 6 і 10 мг/кг) у мишей, яким підшкірно вводили ксенотрансплантовані клітини MV4-11. Час досягнення максимальної концентрації (t_{max}) в плазмі становила 2 години для всіх доз, а відповідне t_{max} у пухлині при 1, 6 і 10 мг/кг становило 4, 8 і 8 годин відповідно.</p>
<p>2) вторинна фармакодинаміка</p>	<p>Вплив на проліферацію клітин 3T3 і клітин NCI-H2228, що забезпечують експресію мутації EML4-ALK (<i>in vitro</i>)</p> <p>Гільтеритинібу фумарат інгібував проліферацію клітин 3T3, що експресують EML4-ALK варіант 1, 2 і 3 зі значеннями IC_{50} 0,42, 0,50 і 0,95 нмоль/л відповідно. Гільтеритинібу фумарат інгібував проліферацію NCI-H2228, клітин недрібноклітинного раку легенів (NSCLC) людини, ендогенно експресують варіант 3 EML4-ALK, зі значенням IC_{50} 0,74 нмоль/л. У клітинах NCIH2228 лікування гільтеритинібу фумаратом інгібувало фосфорилування ALK.</p> <p>Спорідненість до рецепторів, іонних каналів, переносників, а також інгібуюча дія на активність ферментів (<i>in vitro</i>)</p> <p>Гільтеритинібу фумарат інгібував зв'язування кожного радіоліганда з рецептором аденозину A_1 (щур), рецептором серотоніну 5HT₁ (неселективні, щур), рецептором серотоніну 5HT_{2B} (клітини людини) та сигма-рецептором (неселективно, морські свинки) зі значеннями IC_{50} 4,57, 4,90, 0,190 та 0,615 мкмоль/л відповідно. Гільтеритинібу фумарат інгібував функцію рецептора 5HT_{2B} людини в аналізі функції клітин зі значенням IC_{50} 5,82 мкмоль/л, не проявляючи агоністичної активності.</p>
<p>3) фармакологія безпеки</p>	<p>Вплив на загальну активність і поведінку після однократного перорального введення гільтеритинібу фумарата щурам (دوزи - від 10 до 100 мг/кг) вивчали за модифікованим методом Ірвіна. Результати показали зменшення кількості тварин з сечовипусканням при дозі 30 мг/кг і вище та зменшення кількості тварин з дефекацією при дозі 100 мг/кг.</p> <p>У додатковому дослідженні було підтверджено, що ці ефекти оборотні.</p>

	<p>Електрофізіологічне дослідження <i>in vitro</i> показало, що гільтеритинібу фумарат (від 1 до 30 мкмоль/л) пригнічує калієві потоки через канали hERG, в клітинній лінії 293 ембріональної нирки людини (клітини HEK293) в залежний від концентрації спосіб зі значенням IC_{50} 16 мкмоль/л (8,84 мкг/мл).</p> <p>Телеметричні дослідження за участю собак (в свідомості) з метою вивчення впливу на серцево-судинну та дихальну системи після однократного перорального введення гільтеритинібу фумарата (від 1 до 100 мг/кг) не виявило впливу на температуру тіла, артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, електрокардіограму, частоту дихання або газу крові. Однак були відзначені наступні ефекти: блювота при дозі 3 мг/кг; блювота і позитивна реакція калу на приховану кров при дозі 10 мг/кг і вище; зниження концентрації кальцію в крові при 30 мг/кг; а також слиновиділення та підвищення або зниження концентрації кальцію в крові при дозі 100 мг/кг.</p> <p>Ефекти гільтеритинібу фумарата (від 0,1 до 10 мкмоль/л) на серцеві іонні канали були досліджені з використанням клітин HEK293 або клітин яєчника китайського хом'ячка, що експресують різні серцеві іонні канали людини (натрієві канали $Nav1.5$, кальцієві канали $Ca_v1.2$ [$Ca_v1.2$], калієвий канал $K_v7.1/minK$ [$K_v7.1/minK$], калієвий канал $K_v4.3$ і калієвий канал $K_r2.1$). Результати показали, що гільтеритинібу фумарат збільшував струми через $Ca_v1.2$ і $K_v7.1/minK$ при 1 мкмоль/л (553 нг/мл) і більш високих концентраціях.</p> <p>Ефекти гільтеритинібу фумарата (від 0,1 до 10 мкмоль/л) на транспорт hERG досліджували з використанням клітин HEK293, що експресують канал hERG. Результати показали, що гільтеритинібу фумарат не впливає на трафік hERG до 10 мкмоль/л (5,53 мкг/мл).</p> <p>У дослідженні (в умовах, що не відповідали GLP) вивчали вплив гільтеритинібу фумарата (від 0,05570 до 4,245 мкмоль/л) на мембранний потенціал спокою (RMP), амплітуду потенціалу дії (A_{max}), тривалість потенціалу дії при реполяризації 30%, 50% і 90% (APD_{30}, APD_{50} і APD_{90}, відповідно), триангуляція для фази 3 ($APD_{90}-APD_{30}$) і короткострокова мінливість APD_{90} (STV) були досліджені за допомогою мікроелектродного методу в зразках серцевих волокон Пуркіньє від дорослих чоловіків-донорів з мертвим мозком. В результаті показано, що гільтеритинібу фумарат не впливав на будь-які параметри, що оцінюються при концентраціях до 4,245 мкмоль/л (2346 нг/мл).</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів не проводилися.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти про їх валідацію	<p>Концентрацію радіоактивності в зразках вимірювали за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника після додавання рідкої сцинтиляційної рідини безпосередньо до зразків або до зразків, оброблених солубілізатором тканин.</p> <p>Концентрації гільтеритинібу в плазмі крові мишей, щурів, кролів і собак вимірювали за допомогою валідованої рідинної хроматографії та тандемною мас-спектрометрії.</p>
2) абсорбція	<p>Фармакокінетичні характеристики гільтеритинібу фумарата оцінювали шляхом одноразового внутрішньовенного введення (1 мг/кг для щурів і 0,3 мг/кг для собак) і однократного перорального введення (1, 3, 10 мг/кг для щурів і 0,3, 1,3 мг/кг у собак) щурам і собакам. Після одноразового внутрішньовенного введення гільтеритинібу фумарата значення періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) гільтеритинібу склали 6,93 години у щурів і 25,4 години у собак. Загальний кліренс і стаціонарний об'єм розподілу становили 3,89 л/год/кг і 25,7 л/кг у щурів і 1,28 л/год/кг і 38,8 л/кг у собак відповідно. Після одноразового перорального введення гільтеритинібу фумарата щурам і собакам показник t_{max} становив від 4 до 6,5 годин.</p>

	<p>У щурів максимальна концентрація (C_{max}) і площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до нескінченності після дозування (AUC_{inf}) в плазмі збільшилися більш ніж пропорційно дозі з 1 до 10 мг/кг, з яких тенденція була більш помітною від 3 до 10 мг/кг. У собак C_{max} і AUC_{inf} збільшувалися майже пропорційно дозі з 0,3 до 1 мг/кг і збільшувалися трохи більше, ніж пропорційно дозі від 1 до 3 мг/кг. Біодоступність складала 26,8%, 35,8% і 68,6% при 1, 3 і 10 мг/кг у щурів і 88,2%, 88,7% і 118,4% при 0,3, 1 і 3 мг/кг для собак відповідно.</p> <p>Після багаторазового перорального введення гільтеритинібу fumarата в дозі 2,5-20 мг/кг самцям і самкам щурів один раз на день протягом 13 тижнів C_{max} і площа під кривою залежності концентрації від часу від нульового часу до 24 годин після введення дози (AUC_{24}) в плазмі зазвичай збільшувалися пропорційно дозі до 20 мг/кг. На 14, 28, 56 і 91 день після повторного введення 2,5, 5 та 10 мг/кг спостерігалася тенденція збільшення C_{max} і AUC_{24} в залежності від періоду дозування, а C_{max} і AUC_{24} на 91 день складали від 2,3 до 3,6 рази більше, ніж в перший день. При 20 мг/кг показники C_{max} і AUC_{24} були майже незмінними протягом періоду дозування. В цілому по токсикокінетичним (ТК) параметрам у щурів статевих відмінностей не було. Після багаторазового перорального введення гільтеритинібу fumarата самців і самок собак один раз на день в дозі від 1 до 5 мг/кг протягом 13 тижнів C_{max} і AUC_{24} збільшувалися трохи більше, ніж пропорційно дозі. Значення C_{max} і AUC_{24} на 7-й день дозування були в 2-3 рази вище, ніж в 1-й день, і ці значення після 7-го дня були майже постійними. Статевих відмінностей за параметрами ТК у собак не виявлено.</p> <p>Після одноразового введення всередину ^{14}C-гільтеритинібу fumarата в дозі 1 мг/кг для собак, концентрації радіоактивності в крові та плазмі досягли C_{max} через 6 і 4 години після введення та елімінували з $t_{1/2}$ 45,6 і 51,3 год, відповідно. У крові C_{max} і AUC_{inf} становили 75,4 нг-екв./мл і 2970 нг-екв. · год/мл відповідно. У плазмі C_{max} і AUC_{inf} становили 28,4 нг-екв./мл і 1620 нг-екв. · год/мл, відповідно.</p>
3) розподіл	<p>Після одноразового перорального введення ^{14}C-гільтеритинібу fumarата в дозі 1 мг/кг непігментованим щурам концентрації радіоактивності досягли максимуму через 4 години на більшості тканин. Концентрація радіоактивності в кожній тканині (крім шлунково-кишкового тракту) була найвищою в печінці і найнижчою в плазмі. Радіоактивність повільно видалялася з тканин і виявлялася через 72 години в досліджуваних тканинах, за винятком плазми, головного мозку, крові та стегнового м'яза. Через 72 години після введення дози концентрації радіоактивності в більшості тканин були менш 10% від максимуму, але в ячках, залозі Хардер, шкірі та гіпофізі вони становили 74,7%, 70,6%, 13,5% і 12,6% від відповідних значень досягали максимуму. Результати авторадіоломінографії всього тіла підтвердили ці висновки.</p> <p>Після одноразового введення всередину ^{14}C-гільтеритинібу fumarата в дозі 1 мг/кг для пігментованих щурів, концентрації радіоактивності в тканинах були аналогічні таким у непігментованих щурів. Проте максимальні концентрації радіоактивності в очних яблуках пігментованих щурів були приблизно в 30 разів вище, ніж у непігментованих щурів. Концентрації радіоактивності в очних яблуках пігментованих щурів були усунені через $t_{1/2}$ 409 днів і склали 36,4% (604 нг екв./г) від максимуму на 270 день після введення дози. Коли аналізували радіоактивність очних яблук, було виявлено тільки незмінні препарати. На кількісній авторадіоломінограмі всього тіла пігментованих щурів радіоактивність очних яблук була розподілена в багатих меланіном тканинах, таких як циліарне тіло, сітківка та судинна оболонка.</p>

	<p>Після багаторазового перорального введення ^{14}C-гільтеритинібу fumarату в дозі 1 мг/кг непігментованими щурам один раз на день протягом 28 днів, було висловлено припущення, що концентрація радіоактивності в тканинах майже досягла стабільного стану аж до 21 дня. Концентрація радіоактивності в кожній тканині після останнього введення досягла максимуму через 4 або 8 годин після введення дози і зменшувалася з плином часу. Через 336 годин після введення дози концентрація радіоактивності в надниркових залозах, грудній аорті, селезінці, щитовидній залозі, серці, нирках, яйцях, стегновому м'язі, головному мозку, білому жиру, тимусі, підщелепних лімфатичних вузлах, кістковому мозку і шлунку складала від 10,4% до 27,5% від відповідних максимумів, а в інших тканинах було менше 10% від їх відповідних максимумів або нижче межі виявлення.</p> <p>Після одноразового введення всередину ^{14}C-гільтеритинібу fumarату в дозі 1 мг/кг щурам на 14 день вагітності, радіоактивність була виявлена в плаценті та у плода, що вказує на те, що компоненти, отримані з гільтеритинібу, пройшли через гемато-плацентарний бар'єр і передалися плоду. Після одноразового введення всередину ^{14}C-гільтеритинібу fumarату в дозі 1 мг/кг для годуючих щурів, радіоактивність була виявлена в молоці, тканинах немовляти і молочних грудочках в шлунку немовляти, що вказує на те, що компоненти, отримані з гільтеритинібу, розподілялися в тканині немовляти через молоко.</p> <p>Коефіцієнти зв'язування гільтеритинібу з білками плазми <i>in vitro</i> становили від 85,1% до 89,6% у здорових мишей, від 75,4% до 84,2% у мишей з фармакологічною моделлю, від 77,7% до 79,2% у щурів, від 75,5% до 78,7% у кролів, від 78,0% до 80,7% у собак, від 81,3% до 82,4% у яванських макак і від 90,2% до 90,5% у людей. Коефіцієнти зв'язування гільтеритинібу з білками плазми <i>in vitro</i> були майже постійними між 0,1 і 10 мкг/мл у тестованих видів, за винятком мишей. У мишей співвідношення зв'язування гільтеритинібу з білками плазми мали тенденцію до зниження зі збільшенням концентрації гільтеритинібу. Співвідношення зв'язування білків ^{14}C-гільтеритинібу в концентрації 0,1 мкг/мл становило 68,8% в 40 мг/мл альбуміну людини (HSA), 33,4% в 1 мг/мл глікопротеїну $\alpha 1$-кислоти, 28,9% в 3 мг/мл ліпопротеїнів низької щільності, 41,1% в 3 мг/мл ліпопротеїну високої щільності і 23,5% в 10 мг/мл γ-глобуліну. Ці результати припускають, що основним еднальним білком в плазмі людини є HSA.</p> <p>Середнє відношення загального вмісту крові до плазми ^{14}C-радіоактивності, виміряна в дослідженні балансу маси людини 2215-CL-0105, варіювала від 0,8514 до 1,361, що вказує на низький зв'язок гільтеритинібу з клітинними компонентами крові.</p> <p>Після одноразового введення всередину ^{14}C-гільтеритинібу fumarату в дозі 1 мг/кг для щурів і собак, співвідношення концентрацій радіоактивності в крові та плазмі (C_b/C_p) через 4 і 8 год. становило 3,42 і 3,09 відповідно. Значення C_b/C_p у собак становили від 2,1 до 2,7 від 1 до 48 годин після введення дози і від 0,87 до 1,6 від 72 до 168 годин після введення дози.</p>
4) метаболізм	<p>Метаболічні профілі гільтеритинібу <i>in vitro</i> в мікосомах печінки і кріоконсервованих гепатоцитах мишей, щурів, кролів, собак, яванських макак і людей трохи різнилися у різних видів. Однак, за винятком одного мінорного метаболіта, всі піки метаболітів, які спостерігаються в мікосомах печінки людини і кріоконсервованих гепатоцитах, також були виявлені принаймні у одного іншого виду. Після одноразового введення всередину ^{14}C-гільтеритинібу fumarату в дозі 1 мг/кг для щурів і собак, основним радіоактивним компонентом плазми був гільтеритиніб. Різні метаболіти були виявлені в сечі, жовчі (тільки у щурів) і калі. Було висловлено припущення, що гільтеритиніб метаболізується шляхом окислення, N-деалкілювання і кон'югації глутатіону. Всі метаболіти, виявлені у людей, за винятком двох другорядних метаболітів, були виявлені як мінімум у щурів або собак.</p>

	<p>Грунтуючись на даних <i>in vitro</i> і клінічних даних, гільтеритиніб в основному метаболізується через CYP3A4. Кількісно певні метаболіти у людини включають M17 (утворений за допомогою N-деалкілювання і окислення), M16 і M10 (обидва утворюються за допомогою N-деалкілювання) і спостерігалися у тварин. Жоден з цих 3 метаболітів не перевищував 10% від загального впливу.</p> <p>Для виявлення ізоферментів CYP, що беруть участь у метаболізмі гільтеритинібу, метаболічна активність ¹⁴C-гільтеритинібу (10 мкмоль/л) в рекомбінантних мікросомах, що експресують CYP людини (CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 і концентрація CYP3A5, CYP оцінювалися на рівні: 100 пмоль /мл). ¹⁴C-гільтеритиніб метаболізується CYP3A4, і співвідношення часу, що залишився після реакції, протягом 120 хвилин склало 48,3%. Навпаки, ¹⁴C-гільтеритиніб в мінімальному ступені метаболізується іншими ізоферментами CYP, а решта співвідношення коливаються від 99,4% до 103,4%. Ці результати показують, що CYP3A4 бере участь в метаболізмі гільтеритинібу і що інгібітори та індуктори CYP3A4 можуть впливати на фармакокінетику гільтеритинібу.</p>
5) виведення	<p>Після одноразового введення всередину ¹⁴C-гільтеритинібу fumarата шурам в дозі 1 мг/кг, кумулятивна екскреція радіоактивності з сечею та калом протягом 168 годин після введення дози склала 1,4% і 89,9% від дози, відповідно. Після одноразового введення всередину ¹⁴C-гільтеритинібу fumarата в дозі 1 мг/кг для собак, кумулятивна екскреція радіоактивності з сечею та калом протягом 504 годин після введення дози склала 9,5% і 88,1% від дози, відповідно. Введена радіоактивність виділялася в основному з фекаліями у шурів і собак. Після одноразового введення всередину ¹⁴C-гільтеритинібу fumarата в дозі 1 мг/кг у шурів з канполірованими жовчними протоками, виведення радіоактивності з сечею і жовчю протягом 48 годин після введення дози склало 8,6% і 29,3% від дози, відповідно, що дозволяє припустити, що пероральна абсорбція становила не менше 37,9%. Ентерогепатична циркуляція компонентів, похідних гільтеритинібу, також спостерігалася у шурів.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Інгібуючу дію гільтеритинібу (від 1 до 100 мкмоль/л) на ізоферменти CYP людини досліджували з використанням мікросом печінки людини і оцінювали значення напівмаксимальної інгібуючої концентрації (IC₅₀). Гільтеритиніб надавав слабку інгібуючу дію на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 і CYP2D6 в обох умовах з попередньою інкубацією або без неї. Гільтеритиніб продемонстрував пряму інгібуючу дію на CYP2C19, CYP3A (мідазолам) і CYP3A (тестостерон) зі значеннями IC₅₀ 61,7, 62,9 і 70,9 мкмоль/л відповідно, тоді як гільтеритиніб не показав залежного від часу інгібуючої дії на всі протестовані ізоферменти CYP.</p> <p>Індукуюча дія гільтеритинібу на ізоферменти CYP досліджували з використанням свіжих і кріоконсервованих гепатоцитів людини. Не спостерігали індукції матричної РНК (мРНК) CYP1A2 у всіх 4 донорських гепатоцитах та індукції активності CYP1A2 тільки з 1,06% позитивного контролю в 1 донорських гепатоцитах, що дозволяє припустити, що гільтеритиніб навряд чи викличе DDI на основі індукції CYP1A2. Гільтеритиніб продемонстрував індукцію рівнів мРНК CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 і CYP3A4, а також активності ферментів CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A в гепатоцитах як мінімум від 1 донора. Однак значення половини максимальної ефективною концентрації (EC₅₀) і максимальної ефективною концентрації (E_{max}) гільтеритинібу для CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, і CYP3A4 не розраховувалися, оскільки спостерігається індукція мРНК ізоферментів CYP, яка не залежала від концентрації та не була однорідною для 4 донорських гепатоцитів. Потенціал гільтеритинібу індукувати CYP3A4 оцінювався в дослідженні 2215-CL-0101.</p>

Для дослідження P-гр-опосередкованого транспортування гільтеритинібу, позаклітинного транспортування ^{14}C -гільтеритинібу (5 мкмоль/л) через P-гр-експресуючі клітини, було досліджено коефіцієнти видимого коефіцієнта проникності (P_{app}) були розраховані (коефіцієнт $P_{app} = P_{app}$ від базальної до апікальної сторони/ P_{app} від апікальної до базальної сторони). Скоригований коефіцієнт P_{app} (коефіцієнт P_{app} P-гр-експресуючі клітини/співвідношення P_{app} контрольних клітин) ^{14}C -гільтеритинібу було розраховано на 2,6. Крім того, Скоригований коефіцієнт P_{app} був зменшений шляхом додавання верапамілу (30 мкмоль/л) та кетоконазолу (10 мкмоль/л), типові інгібітори P-гр зі значеннями 0,9 та 0,8 відповідно.

Ці результати свідчать про те, що гільтеритиніб є субстратом P-гр, що вказує на те, що сильні інгібітори або індуктори P-гр можуть впливати на експозицію гільтеритинібу.

Інгібуюча дія гільтеритинібу (1, 3, 10, 30, 50 і 100 мкмоль/л) на P-гр транспортування дигоксину, типового субстрату P-гр, була досліджувана за допомогою P-гр-експресуючих клітин. Скориговані коефіцієнти P_{app} розраховували дигоксин (1 мкмоль/л) у присутності гільтеритинібу. При наявності 50 і 100 мкмоль/л гільтеритинібу, значення P_{app} різко зросло, що свідчить про цитотоксичність. Тому ці значення були виключені з оцінки IC_{50} . За наявності 1, 3, 10 і 30 мкмоль/л гільтеритинібу, відсоток контрольних значень (скориговане співвідношення P_{app} в присутності гільтеритинібу/ скориговане співвідношення P_{app} у відсутності гільтеритинібу $\times 100$) становили 92,0%, 111,4%, 92,0% та 67,0% відповідно та більше 50% інгібування не спостерігалось до 30 мкмоль/л. Тому за оцінками IC_{50} більше ніж 30 мкмоль/л. Ці результати свідчать про те, що гільтеритиніб є слабким інгібітором P-гр (67% при 30 мкмоль/л). Інгібуюча дія гільтеритинібу (0, 1, 3, 10, 30, 50 і 100 мкмоль/л) на P-гр транспортування дигоксину досліджували за допомогою другої експериментальної системи, клітини Сасо-2 моношарів. У присутності 0, 1, 3, 10, 30, 50 і 100 мкмоль/л гільтеритиніба, відсоток контрольних значень (коефіцієнт співвідношення P_{app} у присутності гільтеритинібу/ співвідношення P_{app} за відсутності гільтеритинібу $\times 100$) склали 100,0%, 75,0%, 65,2%, 40,2%, 25,0%, 17,4% та 6,5%, відповідно. Гільтеритиніб виявляв інгібуючу дію на транспортування опосередкованого P-гр-дигоксину, яка залежно від концентрації і значення IC_{50} становила 5,87 мкмоль/л.

Вивчався трансклітинний гільтеритиніб, опосередковане BCRP транспортування ^{14}C -гільтеритинібу (5 мкмоль/л) через клітини, що експресують BCRP, також було досліджено. Скоригований коефіцієнт P_{app} (коефіцієнт P_{app} , що експресує BCRP-співвідношення клітин/коефіцієнт P_{app} контрольних клітин) ^{14}C -гільтеритинібу становив 1,4, що свідчить про те, що гільтеритиніб не є субстратом BCRP. У другому дослідженні міжклітинне транспортування ^{14}C -гільтеритинібу у більш широкій концентрації для уточнення досліджували діапазон клітин, що експресують BCRP людини чи є гільтеритиніб субстратом для BCRP. Значення скоригованого співвідношення P_{app} ^{14}C -гільтеритинібу при 3, 7,5, 15 та 30 мкмоль/л становили 2,5, 2,0, 1,5 та 1,3 відповідно. За наявності типового інгібітора BCRP, Ко143 (1 мкмоль/л), значення скоригованого P_{app} співвідношення гільтеритинібу при 3 мкмоль/л становило 1,1. Ці результати свідчать про те, що гільтеритиніб є субстратом BCRP.

У першому дослідженні коефіцієнт P_{app} співвідношення гільтеритинібу (5 мкмоль/л) у контрольних клітинах становив 1,7, а в клітин, що експресують BCRP, становили 2,3, в результаті чого коефіцієнт P_{app} був скоригований до 1,4, що було менше 2. У другому дослідженні коефіцієнт P_{app} співвідношення гільтеритинібу (3 мкмоль/л) у контрольних клітинах становив 1,1, а в клітин, що експресують BCRP, становили 2,7, в результаті чого коефіцієнт P_{app} був скоригований до 2,5, що було більше 2.

Інгібуючу дію гільтеритинібу (0,1, 0,3, 1, 3 і 10 мкмоль/л) на поглинання метотрексату (100 мкмоль/л), типового субстрату BCRP, в везикули, які експресують BCRP, було досліджено. Гільтеритиніб показав інгібуючий ефект на поглинання метотрексату залежно від концентрації та оцінювали значення IC_{50} , які склали 1,41 мкмоль/л.

	<p>Інгібуючу дію гільтеритинібу на МАТЕ1 та МАТЕ2-К-опосередковане транспортування ^{14}C-метформіна, типовий субстрат для обох транспортерів, досліджували з використанням клітин, що експресують МАТЕ1 або МАТЕ2-К. Гільтеритиніб (0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1 і 3 мкмоль/л) показав інгібуючий ефект на МАТЕ1-опосередковане транспортування метформіну (20 мкмоль/л) в залежності від концентрації, і розраховане значення IC_{50} складало 0,0543 мкмоль/л. Крім того, гільтеритиніб (0,3, 1, 3, 10, 30 і 50 мкмоль/л) показав інгібуючий ефект на МАТЕ2-К-опосередковане транспортування метформіну (5 мкмоль/л) в залежності від концентрації, і було розраховано значення IC_{50}, яке складало 47,7 мкмоль/л.</p> <p>Щоб дослідити ОАТР1В1-, ОАТР1В3- і ОСТ1-опосередковане транспортування гільтеритинібу, поглинання ^{14}C-гільтеритинібу (5 мкмоль/л) проводили дослідження з використанням клітин, що експресують ОАТР1В1, ОАТР1В3 або ОСТ1, і контрольних клітин. Відношення кількості поглинання ^{14}C-гільтеритинібу в ОАТР1В1-, ОАТР1В3- або ОСТ1-експресуючих клітинах до таких в контрольних клітинах становило від 0,782 до 0,899, від 0,803 до 0,904 або від 0,885 до 1,06, відповідно. Ці результати припускають, що гільтеритиніб не є субстратом ОАТР1В1, ОАТР1В3 або ОСТ1. У другому дослідженні оцінювали, чи є гільтеритиніб в більш низьких концентраціях субстратом ОАТР1В1, ОАТР1В3 або ОСТ1 людини. Досліджували залежність від часу поглинання ^{14}C-гільтеритинібу в концентраціях 0,2 і 1 мкмоль/л клітинами, експресуючими ОАТР1В1, ОАТР1В3 і ОСТ1, і контрольними клітинами після інкубації протягом 1, 2, 5 і 10 хв. Очищені об'єми ^{14}C-гільтеритинібу в ОАТР1В1-, ОАТР1В3- або ОСТ1-експресуючих клітинах до таких в контрольних клітинах показували, що гільтеритиніб не є субстратом ОАТР1В1, ОАТР1В3 або ОСТ1.</p> <p>Інгібуючий ефект гільтеритинібу (0,3, 1, 3, 10, 30 і 50 мкмоль/л) на ОАТР1В1- і ОАТР1В3-опосередковане транспортування естрадіол-17β-D-глюкуроніду (E17βG), типового субстрату обох транспортерів, або ОСТ1-опосередковане транспортування метформіну, типового субстрату ОСТ1, досліджували з використанням ОАТР1В1-, ОАТР1В3- або ОСТ1-експресуючих клітин. Гільтеритиніб показав, що інгібує, на ОАТР1В1-опосередкованому транспортуванні E17βG (0,05 мкмоль/л) в залежності від концентрації, і розраховане значення IC_{50} складало 29,4 мкмоль/л. Гільтеритиніб не інгібував опосередкований ОАТР1В3-транспортування E17βG, а решта транспортна активність при максимальній концентрації гільтеритинібу (50 мкмоль/л) становила 96,8%, що вказує на значення IC_{50} більше 50 мкмоль/л. Крім того, гільтеритиніб показав, що інгібує, на ОСТ1-опосередкованому транспортуванні метформіну (10 мкмоль/л) в залежності від концентрації, і розраховане значення IC_{50} складало 2,92 мкмоль/л.</p> <p>Інгібуючий ефект гільтеритинібу (0,3, 1, 3, 10, 30 і 50 мкмоль/л) на ОАТ1-, ОАТ3- або ОСТ2-опосередкованому транспортуванні кожного типового субстрату досліджували з використанням ОАТ1-, ОАТ3- або ОСТ2-експресуючих клітин. Гільтеритиніб не інгібував опосередковане ОАТ- транспортування р-аміногіпурової кислоти (1 мкмоль/л) або опосередкований ОАТ3 транспорт естрону-3-сульфату (0,01 мкмоль/л), що дозволяє припустити, що значення IC_{50} для ОАТ1 і ОАТ3, за оцінками, перевищують 50 мкмоль/л. Гільтеритиніб продемонстрував інгібуючу дію на ОСТ2-опосередкованому транспортуванні метформіну (5 мкмоль/л) в залежності від концентрації. Розрахункове значення IC_{50} гільтеритинібу складало 34,9 мкмоль/л.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовно (Не заявляються).

4. Токсикологія:

1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Токсичність гільтеритинібу fumarата після однократного перорального введення (дози 100 і 300 мг/кг) досліджували на щурах. Самці та самки щурів в групі 300 мг/кг померли або були присиплені через 1-2 дня після введення дози; таким чином, приблизна летальна доза гільтеритинібу fumarата для щурів склала 300 мг/кг. У померлих або вмираючих тварин відзначалися зниження маси тіла, зниження спонтанної активності, гифема, рідкісне хутро (живіт), бліда шкіра, зменшення обсягу випорожнення, чорне випорожнення (позитивна реакція калу на приховану кров), переохолодження і т.д. Гістопатологія тварин, які померли або були присиплені вмираючими, показала крововилив, епітеліальну вакуолізацію і інфільтрацію запальних клітин в дванадцятипалій кишці; крововилив в передню камеру; крововиливи та ерозії в передсерді, некроз лимфоциту в лимфоїдній фолікулі сліпої кишки; некроз лімфоцитів і крововилив в тимус.</p> <p>Хоча незалежного дослідження токсичності GLP-сумісної одноразової пероральної дози у собак не проводилося, гостра токсичність гільтеритинібу fumarата оцінювалася в 4-тижневому дослідженні пероральної дози на собаках. У чоловіків в групі 1000 мг/кг на день спостерігалися наступні ознаки приблизно через 1 годину після введення дози або більш пізні тимчасові прояви в день початку прийому: блювота, діарея, червонувате випорожнення (позитивна реакція на приховану кров в калі), зниження спонтанної активності, положення лежачи, положення на боці, пригнічена реакція на роздратування, зникнення сенсорної реакції, задихка і блідість слизової оболонки порожнини рота. Загальний стан ще більше погіршився на 2 день введення, що призвело до припинення введення лікарського засобу через 2 дня прийому; однак 6 з 7 тварин померли або були присиплені в період між 2 днем прийому дози (день після початку введення) і 4 днями після припинення прийому лікарського засобу. Розтин трупа та гістопатологія померлих або присиплених тварин продемонстрували кілька, в основному геморагічних, шлункових і кишкових знахідок. Клінічні ознаки, відмічені у той, що залишилася, 1 тварини, зникли протягом періоду відновлення, в результаті чого не було відзначено ніяких пов'язаних з лікуванням змін в розтині або гістопатології після 4-тижневого періоду відновлення. У чоловіків в групі 100 мг/кг на день блювота відзначалася приблизно через 1 годину після введення дози в день початку прийому, а м'яке випорожнення або діарея - з 2 дня введення, що призвело до відсутності пов'язаних з лікуванням змін до аутопсії або гістопатології після 4-тижневого періоду відновлення. У чоловіків в групі 100 мг/кг на день блювота відзначалася приблизно через 1 годину після введення дози в день початку прийому, а м'яке випорожнення або діарея - з 2 дня прийому.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>У 13-тижневому дослідженні пероральних доз на щурах (дози 0, 2,5, 5, 10 і 20 мг/кг на день) виявлено вплив 2,5 мг/кг на день та вище на лімфогематопоетичну систему, легені, шлунково-кишковий тракт, печінку, нирки або очі, і спостерігалася смерть 1 з 9 чоловіків (сателітна група) на 60 день введення дози і 1 з 15 жінок (група дослідження токсичності) на 47 день введення дози 20 мг/кг на день. Спостережувані результати описані нижче.</p> <p><u>Лімфогематопоетична система:</u> При дозі 2,5 мг/кг на день і вище спостерігалася зниження кількості лейкоцитів, лімфоцитів, фракції γ-глобуліну і ваги селезінки. При дозі 5 мг/кг на день і вище були відзначені наступні результати: збільшення кількості еритроцитів; зменшення середнього корпускулярного об'єму і середнього корпускулярного гемоглобіну; мікрогранулема в селезінці, підщелепному лімфатичному вузлі або брижових лімфатичних вузлах; і некроз лімфоцитів в піднижньощелепному лімфатичному вузлі, блящі Пейера або тимусі. При дозі 10 мг/кг на день і вище відзначалося зниження ваги тимуса і атрофія тимуса або білої пульпи в селезінці. При прийомі 20 мг/кг на день були відзначені наступні результати: зниження кількості</p>

еозинофілів, кількість великих нефарбованих клітин, кількість і співвідношення базофілів; атрофія лімфатичного фолікула брижеечного лімфатичного вузла; і гіпоцелюлярна в грудному і бедренному кістковому мозку. Крім того, при дозі 20 мг/кг на день також спостерігалася збільшення кількості та співвідношення нейтрофілів.

Легені

При дозі 10 мг/кг на день і вище зазначалося накопичення пінистих клітин в легенях. Електронна мікроскопія виявила ламелярні тіла в альвеолярному макрофазі, що підтверджує фосфоліпідоз.

Шлунково-кишковий тракт:

При дозі 10 мг/кг на день і вище спостерігалася мікровакуолізація епітелію слизової оболонки в клубовій та сліпій кишці або в дванадцятипалій кишці (тільки померлі тварини в групі 20 мг/кг на день).

Печінка:

При дозі 5 мг/кг на день і вище відзначалося зниження концентрації альбуміну, фракції альбуміну, співвідношення альбумін/глобулін (співвідношення А/Г) або тригліцеридів. При дозі 10 мг/кг на день і вище було відмічено підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ). У померлих тварин в групі, що отримувала 20 мг/кг на день, спостерігалася гіпертрофія клітин Купфера і вакуолізація в проміжній зоні в печінці.

Нирки:

Результати, відмічені при прийомі 20 мг/кг на день, включали збільшення частоти позитивних результатів по глюкозі та обсягам сечі; зниження рН сечі; позитивна реакція на приховану кров сечі; знижений хлорид; збільшення ваги нирок; збільшений мезангіальний матрикс; базофільну зміну ниркового каналця, гіалінову краплю в нирковому каналці, гіаліновий зліпок та набряки-зміни ниркового сосочка; та вакуолізація мозкової речовини нирок. Електронна мікроскопія виявила ламелярні тіла в загальному каналі, підтверджуючи, що вакуолізація мозкової речовини нирок частково є фосфоліпідоз.

Очі:

При 20 мг/кг на день виявлялося помутніння кристалика передньої капсули (за допомогою щілинної лампи - біомікроскопія) та інфільтрація запальних клітин у судинній оболонці, спостерігалася циліарне тіло, райдужка та/або кон'юнктива.

Інше:

Зниження маси тіла та збільшення маси тіла спостерігалися при дозі 2,5 мг/кг на день і вище; зниження споживання їжі до 5 мг/кг на добу і вище; і смерть при 20 мг/кг на день. У вмираючих тварин спостерігалися зниження спонтанної активності, переохолодження, блідість шкіри, брадіпное, сльозотеча, червона сеча та зменшення обсягу випорожнення. У тих, що вижили, тварин також відзначалося зниження спонтанної активності та зменшення обсягу випорожнення. У загіблених тварин спостерігалися бактеріальні колонії, нейтрофільна інфільтрація, некроз в ниркових каналцях і гнійне запалення в нирках; бактеріальні колонії в сліпій кишці; запалення і бактеріальний тромб в лівому передсерді серця. Ці дані свідчать про те, що смерть була викликана бактеріальною інфекцією через погіршення загального стану.

Ці зміни були оборотні після 4-тижневого періоду відновлення. Отже, рівень впливу, при якому спостерігаються побічні ефекти (NOAEL) в цьому 13-тижневому дослідженні на щурах було зроблено нижче 2,5 мг/кг на день.

У 1-тижневому дослідженні пероральної дози AS2582215-FM (1 гільтеритиніб: 1 фумарат) на щурах (دوزи 0, 1, 3, 10 і 30 мг/кг в день), проведеному на ранній стадії розвитку, інтерстиціальна пневмонія (легка) і двустороння вакуолізація в шарі стрижень-конус сітківки (мінімальна) при дозі 30 мг/кг в день.

В 4-тижневому дослідженні пероральних доз на собаках (دوزи 0, 1, 10, 100 і 1000 мг/кг на день для самців; 0, 2,5 і 5 мг/кг на день для додаткових самців; 0, 1, 2, 5 і 5 мг/кг на день для жінок), ефекти на лімфогематопоетичній системі, шлунково-кишковому тракті, печінці, нирках або очах спостерігалися при дозі 2,5 мг/кг на день і вище. При дозі 100 мг/кг на день і вище деякі тварини вмирили або були при смерті, що призводило до припинення введення через 4 дні (100 мг/кг на день) або 2 дні (1000 мг/кг на день) прийому. Після цього 1 тварина в групі, що одержувала 1000 мг/кг на день, пережила 4-тижневий період відновлення після 2 днів введення дози, а решта 13 тварин померли або були присиплені через 6 днів після припинення введення. При дозі 10 мг/кг на день 1 тварина була присиплена на 12-й день введення дози, а у решти 3 тварин розтин зробили через 12 днів після введення дози, оскільки у інших 3 тварин спостерігалася зниження споживання їжі, а у всіх тварин спостерігалася позитивна реакція на приховану кров у фекаліях. Серйозна токсичність спостерігалася незабаром після початку прийому в дозі 10 мг/кг на день і вище, тому період дозування був встановлений на 12 днів для групи 10 мг/кг на день, 4 дні для групи 100 мг/кг на день, і 2 дні для групи 1000 мг/кг на день. У 13-тижневому дослідженні пероральних доз на собаках (دوزи 0, 1, 2,5 і 5 мг/кг на день) також були відзначені ефекти в легенях, сечовому міхурі або епітеліальній тканині при 2,5 мг/кг на день і вище, на додаток до органів, порушених в 4-тижневому дослідженні. 3 7 чоловіків у групі 5 мг/кг на день 1 помер у день 42 дозування та ще один присиплений через помирання на 77 день дозування. Спостережувані результати описані нижче.

Лімфогематопоетична система:

Вцілілі тварини та тварини, які загинули або яких приспали під час вмирання у групах 10 мг/кг на добу та вищих дозах у 4-тижневому дослідженні та 5 мг/кг на день у групі 13-тижневого дослідження показали гіпоцелюлярність кісткового мозку груднини і стегна (до 100 мг/кг на день у 4-тижневому дослідженні) та зменшення кількості тромбоцитів, кількість та співвідношення лімфоцитів та еозинофілів.

Тварини, які загинули або яких приспали у групі 5 мг/кг на день, у 13-тижневому дослідженні продемонстрували зменшення кількості зароджених клітин кісткового мозку. За 4 тижні дослідження показало зменшення співвідношення ретикулоцитів у дозі 100 мг/кг на добу, тоді як у 13-тижневому дослідженні коефіцієнт ретикулоцитів був збільшений, незважаючи на це зниження кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну та/або значення гематокриту при 5 мг/кг на добу, що вказує на те, що компенсована відповідь на анемію відбулася протягом періоду дозування.

Надалі також відзначено вплив на лімфатичну систему: зменшення тимусу ваги (група 5 мг/кг на день у 4-тижневому дослідженні); зменшення ваги селезінки (5 мг/кг на день у 13-тижневому дослідженні); атрофія тимуса (2,5 та 5 мг/кг на день у 4-тижневому дослідженні та 5 мг/кг на день у 13-тижневому дослідженні); лімфоцитарний некроз у брижовому вузлі лімфи, підщелепний лімфатичний вузол, тимус або пляма Пейера (2,5 мг/кг на день і вище у 4-тижневому дослідженні, 5 мг/кг на добу в 13-тижневому дослідженні [тільки в підщелепному лімфатичному вузлі]); зменшення лімфоцитів у брижовому лімфатичному вузлі, біла пульпа всередині селезінки та пластир Пейера (5 мг/кг на день у 13-тижневому дослідженні); та збільшення клітин піни в пластирі Пейера (5 та 1000 мг/кг на день у 4-тижневому дослідженні).

Також були відзначені деякі зміни, які вважалися пов'язаними із запаленням: збільшення кількості та співвідношення нейтрофілів (5 мг/кг на день і вище в 4-тижневому дослідженні); підвищена кількість лейкоцитів, а також кількість і співвідношення моноцитів, базофілів і великих нефарбованих клітин (10 мг/кг на день і вище в 4-тижневому дослідженні); підвищену кількість лейкоцитів, кількість і співвідношення нейтрофілів, а також кількість моноцитів, базофілів і великих нефарбованих клітин (2,5 мг/кг на день і вище в 13-тижневому дослідженні); збільшення кількості тромбоцитів і концентрації глобуліну (2,5 і 5 мг/кг на день в обох дослідженнях); і зниження концентрації альбуміну та фракції альбуміну (2,5 мг/кг на день і вище в обох дослідженнях).

Легені

У 4-тижневому дослідженні тварин, які загинули або яких приспали, у групах 10 мг/кг на день і вище спостерігалось накопичення пінних клітин, скупчення, крововиливи, набряки та інфільтрація нейтрофілів у легенях, тоді як тваринам з 5 мг/кг на добу або групи з меншою дозою, які закінчили введення дози протягом 4 тижнів, не виявили гістологічних даних, знайдених в легенях. Однак у 13-тижневому дослідженні гістопатологічні дані в легенях (набряк, вогнищевий альвеолярний крововилив, вогнищевий інтерстиціальний фіброз, запальна клітинна інфільтрація, відкладення фібриноподібного матеріалу в альвеолах, гіпертрофія/гіперплазія альвеолярного епітелію) були відзначені при 2,5 мг/кг на добу і вище. Тварини, які загинули або яких приспали умираючими у групі 5 мг/кг на день виявляли носову кровотечу (тільки у тих, кого приспали умираючими), збільшення ваги легенів та клітинного сміття також у бронхах. Крім того, зменшилася маса тіла і споживання харчування, а погіршення загального стану передувало смерті або вмирання. Тому погіршення загального стану і розлад легенів вважалися причиною поступового вмирання та смерті.

Шлунково-кишковий тракт:

4-тижневе дослідження виявило позитивну реакцію на приховану кров у калі 2,5 мг/кг на добу і вище; і блювота, діарея, червонувате випорожнення, гіпертрофія епітелію слизової оболонки в дванадцятипалій кишці, а також гіпертрофія/збільшення келихоподібних клітин в клубовій, товстій кишці та/або прямій кишці по 5 мг/кг на добу. При летальних дозах 10 мг/кг на добу і вище, застійні явища (тонка кишка), ерозія (стравохід), виразка (дванадцятипала кишка), або крововилив (шлунок, дванадцятипала кишка, клубова кишка, тонка кишка, сліпа кишка, товста кишка або пряма кишка), крім м'якого стільця/випорожнення, діареї, червонуватого калу, і бруд навколо ануса. 13-тижневе дослідження показало позитивний кал, реакцію прихованої крові та запалення альвеоли/ясен молярних або різцевих зубів при дозі 2,5 мг/кг на добу і вище. На додаток, підвищення лужної фосфатази (АЛФ) та зниження концентрації альбуміну та фракції спостерігали при 2,5 мг/кг на добу та вище в обох дослідженнях. Ці висновки вважалися асоційованими з розладом шлунково-кишкового тракту або спостерігалася токсичність печінки у 13-тижневому дослідженні. Червоне випорожнення з реакцією позитивної прихованої крові в калі, та шлунково-кишкові геморагічні ураження в стравоході через кишківник вважалися пов'язаними зі смертю або умиранням при 10 мг/кг на добу і вище у 4-тижневому дослідженні.

Печінка:

Підвищення АСТ спостерігалось при 2,5 мг/кг на день і вище в обох дослідженнях, а підвищення АЛТ було відзначено при летальній дозі 1000 мг/кг на день в 4-тижневому дослідженні. В 4-тижневому дослідженні не спостерігалось гістопатологічних даних в печінці, за винятком крововиливу в слизову оболонку жовчного міхура при дозі 100 мг/кг на день (4 дні введення), але 13-тижневе дослідження продемонструвало збільшення ваги печінки;

вакуолізація та атрофія гепатоцитів та інфільтрація периваскулярних мононуклеарних клітин в печінці; відкладення пігменту гемосидерину в клітинах Купфера; осередковий крововилив серозної оболонки жовчного міхура; і гіпертрофія слизової оболонки/гіперсекреція слизу в жовчному міхурі при летальній дозі 5 мг/кг на добу. Наступні зміни, пов'язані з функцією печінки, також були відзначені при дозі 2,5 мг/кг на день і вище в обох дослідженнях: підвищення ЛФ, тригліцеридів, загального холестерину або фосфоліпідів; пролонгований активований частковий тромбoplastиновий час; підвищений або знижений загальний білок; або зниження глюкози, концентрації альбуміну, фракції альбуміну або відносини А/Г. Крім того, в летальних дозах 10 мг/кг на день і вище в 4-тижневому дослідженні підвищувався вміст гамма-глутамілтрансферази.

Нирки:

Зниження неорганічного фосфору та кальцію при дозі 2,5 мг/кг на день і вище (4-тижневе дослідження), а також підвищення частоти позитивної реакції на приховану кров у сечі, кількості позитивних еритроцитів в осаді сечі і концентрації білка в сечі при 5 мг/кг на день (4- і 13-тижневі дослідження). Наступні результати були відзначені при летальних дозах 10 мг/кг на день і вище в 4-тижневому дослідженні: зниження рівня глюкози, підвищення азоту сечовини і креатиніну, зміни концентрації електролітів в сироватці та інфільтрація мононуклеарних клітин або дилатація/регенерація ниркових каналців в нирках. У 13-тижневому дослідженні були відзначені наступні результати при прийомі 5 мг/кг в день, на додаток до зниження неорганічного фосфору, кальцію і калію: підвищена екскреція натрію з сечею, підвищена частота позитивного рівня глюкози в сечі та зниження рівня сироватки, глюкози, підвищений азот сечовини, збільшення ваги нирок, вакуолізація кортико-мозкового з'єднувального каналця, клітинна інфільтрація запальні клітини в мозковій речовині/тазі, розширення дистального каналця, регенерація ниркових каналців та осередкова гіперемія нирок, мозкова речовина у нирці.

Сечовий міхур:

Вакуолізація перехідного епітелію в сечовому міхурі спостерігалася при дозі 5 мг/кг на день в 13-тижневому дослідженні.

Очі:

В обох дослідженнях фундускопія виявила горизонтальні зони аномального кольору очного дна (темні) вище диска зорового нерва в тапетальній області при дозі 5 мг/кг в день. У 13-тижневому дослідженні гістопатологія показала вакуолізацію в шарі палички-конуса і зовнішньому ядерному шарі сітківки. Оптична когерентна томографія продемонструвала високовідзеркаловану часткову зміну в області між зовнішньою обмежувальною мембраною і пігментним епітелієм сітківки при дозі 5 мг/кг на день в обох дослідженнях, а також високовідзеркаловану часткову зміну зовнішнього ядерного шару і часткове витончення зовнішнього ядерного шару в 13-тижневому дослідженні.


Тканина епітелію:

В ході 4-тижневого дослідження при клінічному спостереженні за вмираючими тваринами була виявлена виразка на слизовій оболонці порожнини рота при дозі 100 мг/кг на день (4-денне введення). Клінічне спостереження виявило ерозію подушечок стопи при дозі 2,5 мг/кг на день, а також ерозію подушечок стопи або слизової оболонки порожнини рота і виразки ясен у тварин, які померли або були присиплені вмираючими при дозі 5 мг/кг на день в 13-тижневому дослідженні. Клінічне спостереження за вижившими тваринами в групі, що отримувала ту ж дозу, виявило ерозію подушечок лап, слизової оболонки порожнини рота і шкіри обличчя та задніх кінцівок, кірку на шкірі обличчя і пухлинау на вилиці та шийці матки. Гістопатологія продемонструвала виразку слизової оболонки порожнини рота тварини, яку приспали вмираючою при дозі 100 мг/кг на день у 4-тижневому дослідженні;

	<p>також акантоз або виразка/запалення слизової оболонки рота; акантоз, кірка або виразка/запалення на шкірі; акантоз, кірка або виразка/запалення на подушечках, відмова від харчування, або атрофія слізної залози у тварин, які були вмираючими, померли або вижили при дозі 5 мг/кг на день в 13-тижневому дослідженні.</p> <p><u>Інше:</u> В 4-тижневому дослідженні відзначалося зниження маси тіла при дозі 2,5 мг/кг на день і вище, а також зниження споживання їжі, зниження спонтанної активності, положення на боці, положення лежачи на животі, придушення реакції на стимуляцію, зникнення сенсорної реакції, утруднене дихання або блідість слизової оболонки порожнини рота при дозі 10 мг/кг на добу і вище. У 13-тижневому дослідженні спостерігалися зниження маси тіла і споживання їжі при дозі 5 мг/кг на день, а у тварин, які померли або були присиплені вмираючими при дозі 5 мг/кг на день, спостерігалися гіпертермія, тахіпноє, зниження спонтанної активності, бічне становище, блідість слизової оболонки рота, слиновиділення, придушення реакції на подразнення або зникнення сенсорної реакції.</p> <p>Більшість з цих змін були оборотні після 4-тижневого періоду відновлення. NOAEL в умовах 4- і 13-тижневих досліджень на собаках склав 1 мг/кг на день.</p> <p>У попередньому дослідженні діапазону пероральних доз без застосування GLP на молодих тваринах щурів (доза 0, 5 і 10 мг/кг на день для груп токсичності та 0, 5, 10 і 20 мг/кг на день для допоміжних груп), дозування з 4-го по 21-й постнатальний день), деякі тварини померли або були присиплені через вмирання в дозі 10 мг/кг на день і вище. У тих же дозах аномальний колір випорожнення (темно-червоний) і/або здуття живота спостерігалися у вмираючих або тих, що вижили тварин.</p> <p>У дослідженні основної пероральної дози молодих тварин щурів (доза 0, 1, 2,5 і 5 мг/кг на день, дозування від 4 до 42 PND) не було відзначено пов'язаної з лікуванням смертності при дозі 5 мг/кг на день, але 1 самець при дозі 2,5 мг/кг на день показав положення лежачи на животі і переохолодження перед введенням дози на 9 день прийому і був приспаний. Маса тіла цієї тварини знизилася з 7-го по 9-й день прийому лікарського засобу. При гістопатології були відзначені застій/кровотеча у власній пластинці клубової кишки і в слизовій оболонці сліпої кишки, а також некроз лімфоцитів в корі тимуса. Причиною смерті вважалося погіршення загального стану через несподівано сильний вплив, яке було порівняне з таким же у молодих щурів при дозі 10 мг/кг на день. При дозі 2,5 мг/кг на день і вище відзначалося зниження маси тіла та споживання їжі. В токсикокінезиці при дозі 2,5 мг/кг на день і вище AUC₂₄ була вище, ніж у дорослих, які отримували ті ж дози після першої дози, а після повторного введення помітно знизилася до аналогічних рівнів у дорослих щурів. Був зроблений висновок, що NOAEL становить 1 мг/кг на день. Рівень мінімальної летальної дози 2,5 мг/кг на день для молодих щурів був нижче, ніж у дорослих щурів (20 мг/кг на день) в 13-тижневому дослідженні доз.</p> <p>У тесті бактеріальної зворотної мутації (доза від 15 до 5000 мкг/пластинка), гільтеритинібу фумарат не викликав мутації гена, у присутності або відсутності метаболічної системи активації (S9).</p>
3) генотоксичність: in vitro	<p>У тесті на хромосомну аберацію з використанням культивованих клітин ссавців (концентрації від 0,0988 до 3,89 мкг/мл), гільтеритинібу фумарат не викликав хромосомні аберації у присутності або відсутності S9.</p>
in vivo (включаючи подальшу оцінку з токсикокінезики)	<p>Однак, в тесті на пероральну дозу мікроядер з використанням миші (доза 0, 20, 65 і 200 мг/кг на день) збільшена кількість мікроядерних поліхроматичних еритроцитів спостерігалася при 65 мг/кг на день і вище. На підставі цих даних вважалося, що гільтеритинібу фумарат викликає хромосомні аберації in vivo.</p>
4) канцерогенність:	

довгострокові дослідження	Дослідження не проводились.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дослідження не проводились.
додаткові дослідження	Дослідження не проводились.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дослідження не проводились.
ембріотоксичність	У дослідженні розвитку ембріона та плоду за допомогою пероральної дози на щурах (дози 0, 0,3, 3, 10 і 30 мг/кг на день) у самок спостерігалися зниження маси тіла та споживання їжі при дозі 30 мг/кг на день. У групі, що одержувала 30 мг/кг на день, спостерігалися підвищена швидкість постімплантаційної втрати ваги, зниження маси тіла плода, зниження ваги плаценти і зменшення кількості окостенілих стернебр, крижових і хвостових хребців. Зазначені зовнішні аномалії включали місцевий набряк, екзенцефалію, розколину губи, вовчу пащу, короткий хвіст і пупкову грижу. Як вісцеральні аномалії, мікрофтальм, збільшена камера передсердь, збільшена камера шлуночків, мембранозний дефект міжшлуночкової перегородки, гілоплазія правого шлуночка, відсутня нирка, зрощена нирка, аномальне обертання нирок, неправильне положення нирок, деформована нирка, маленька нирка, неправильне положення наднирників, і неправильне положення яєчника. Зазначені скелетні аномалії включали грудинно-шізіс, відсутність ребра, зрощення ребра, злиття шийної дуги, зміщення шийного хребця і відсутність грудного хребця. Вісцеральні та скелетні варіації спостерігалися з високою частотою при цій дозі. Був зроблений висновок, що NOAEL становить 10 мг/кг на день для маток і ембріонально-плодового розвитку.
пренатальна та післяпологова токсичність	Дослідження не проводились.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження не проводились.
б) місцева переносимість	Дослідження не проводились.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження не проводились.
імунотоксичність	Дослідження не проводились.
дослідження механізмів дії	Дослідження не проводились.
лікарська залежність	Дослідження не проводились.

токсичність метаболітів	Дослідження не проводились.
токсичність домішок	<p>В 4-тижневому дослідженні пероральної дози AS3320130-00, родинної речовини, включеної в гільтеритинібу фумарат у щурів (دوزи 0, 0,05, 0,15 і 0,4 мг/кг на день), смерті або вмираючих тварин не спостерігалось. Ніякі спостереження, вимірювання або дослідження не виявили токсикологічно значущих змін в будь-яких групах. Отже, NOAEL склав 0,4 мг/кг на день.</p> <p>У тесті бактеріальної зворотної мутації AS3320130-00 з використанням <i>Salmonella Typhimurium</i> і <i>Escherichia coli</i> (دوزи від 5 до 5000 мкг/чашку) мутації гена не індукували в присутності або за відсутності S9.</p> <p>У тесті на хромосомну аберацію з використанням фібробластів легень китайського хом'ячка (концентрації від 2 до 4 мкг/мл) не було хромосомних аберацій індукованої в присутності або за відсутності S9.</p>
інше	У дослідженні фототоксичності з використанням фібробластів мишей Balb/c (клітини Balb/c 3T3) фактор фотоподразнення, розрахований на основі значень IC ₅₀ з або без УФ-А-опромінення, склав 1,018, що менше критерію оцінки (2). Був зроблений висновок, що гільтеритинібу фумарат не індукує фототоксичність в клітинах Balb/c 3T3 в умовах даного дослідження.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	В цілому гільтеритиніб володіє доклінічною фармакологічною ефективністю та безпекою, фармакокінетичним і токсикологічним профілем, який є прийнятним для лікування пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ з позитивною мутацією FLT3 в пропонованій терапевтичній дозі.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	
	(підпис)
	Барбашева Н.В (П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку експертизи реєстраційних досьє на лікарські засоби, що подаються для державної реєстрації (перереєстрації), а також експертизи досьє про внесення змін до реєстраційних матеріалів під час дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

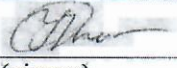
Звіт про клінічні випробування №1

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ксоспата
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Астеллас Фарма Тех Ко., Лтд. Язу Технолоджи Центр, Японія (<i>виробництво bulk</i>); Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (<i>первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серії</i>)
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо "Ні", обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планувалась реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фаза 1/2 відкритого дослідження з ескалації дози, що досліджує безпеку, переносимість, фармакокінетику та фармакодинаміку ASP2215 у пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним гострим мієлоїдним лейкозом, 2215-CL-0101
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1/2
7. Період проведення клінічного випробування	З 09 жовтня 2013 року по 07 березня 2018 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Німеччини та Італії
9. Кількість досліджуваних	Запланована: На етапі розширення дози планується зарахувати до 250 пацієнтів у когорту розширення. Фактична: 252 унікальних пацієнта отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу та були включені до набору аналізу безпеки (SAF).
10. Мета та вторинні цілі клінічного дослідження	Основними цілями дослідження були оцінка безпеки та переносимості, включаючи визначення максимально допустимої дози (МДД) перорального гільтеритинібу у пацієнтів із рецидивом або гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ), що переносить лікування, та визначення фармакокінетичних параметрів гільтеритинібу. Вторинними завданнями дослідження було дослідити протилейкемічну активність різних доз гільтеритинібу у пацієнтів з ГМЛ, оцінити вплив сильних або помірних інгібіторів цитохрому Р450-ізозиму 3А4 (СУР3А4) на фармакокінетику гільтеритинібу, оцінити потенційні інгібітори гільтеритинібу. СУР3А4 за допомогою гільтеритинібу шляхом оцінки фармакокінетики мідазоламу та оцінки впливу гільтеритинібу на субстрати екструзії багатьох препаратів та токсинів І (МАТЕ1) шляхом оцінки фармакокінетики цефалексину.

11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було відкритим методом збільшення дози, першим дослідженням на людях у пацієнтів з рецидивом або рефрактерною ГМЛ, з супутньою когортою розширення для декількох доз.
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти чоловічої або жіночої статі віком ≥ 18 років включно на момент отримання інформованої згоди, які надали письмову інформовану згоду і до яких застосовувалися всі включно та жоден із критеріїв виключення, мали право на включення до цього дослідження. Пацієнти жіночої статі повинні мати ненароджувальний потенціал або дітородний потенціал з вимогами до тестування та контролю над народжуваністю, а пацієнти чоловічої статі та їх дружина/партнери-жінки, які мали дітородний потенціал, повинні були використовувати 2 форми високоефективного контролю над народжуваністю. За критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (Swerdlow et al, 2008) пацієнти мали бути визначені як морфологічно задокументована первинна або вторинна ГМЛ (Swerdlow et al, 2008) і відповідали 1 з наступних умов: рефрактерні до принаймні 1 циклу індукційної хіміотерапії або рецидивували після досягнення ремісії після попередньої терапії.</p> <p>Пацієнти повинні були мати результативність Східної кооперативної онкологічної групи ≤ 2. Інтервал пацієнтів від попереднього лікування до часу введення досліджуваного лікарського засобу становив щонайменше 2 тижні для цитотоксичних засобів (за винятком гідроксимочевини, призначеної для контролю бластних клітин), або щонайменше 5 тижнів для попередніх експериментальних засобів або нецитотоксичних засобів. Пацієнти повинні були мати можливість для перорального введення досліджуваного лікарського засобу.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Гільтеритиніб був доступний у вигляді таблеток по 10, 40 або 100 мг. Початковий рівень дози гільтеритинібу становив 20 мг на добу, і рішення про збільшення дози до наступного рівня дози було прийнято на основі оцінки змінних безпеки. Одну пероральну дозу гільтеритинібу приймали щодня протягом 28-денних циклів.</p> <p>У цьому дослідженні застосовували такі дози: 20 мг (17 учасників), 40 мг (16 учасників), 80 мг (24 учасники), 120 мг (69 учасників), 200 мг (103 учасники), 300 мг (20 учасників) і 450 мг (3 учасники).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується (Не заявляється).
15. Супутня терапія	<p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком наступних препаратів, які були заборонені:</p> <p>Уникали сильних індукторів CYP3A, сильних інгібіторів або індукторів Р-глікопротеїну (P-gp) та супутніх препаратів, які націлені на неспецифічний рецептор серотоніну 5 HT_{1R} або 5HT_{2B}R або сигми, за винятком препаратів, які вважаються абсолютно необхідними для догляду за пацієнтом. Лікування супутніми препаратами, які є сильними інгібіторами CYP3A, слід уникати, за винятком антибіотиків, противірусних та протигрибкових засобів, які використовуються як стандарт лікування після трансплантації або для запобігання чи лікування інфекцій. Запобіжні заходи застосовувалися при лікуванні ASP2215 супутніми препаратами, які є субстратами білка, стійкого до раку молочної залози (BCRP).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Відповідь на лікування визначали за зміненими критеріями Чесона: швидкість повної ремісії (CR), складова частота CR (CRc), повна ремісія з частковим гематологічним відновленням (CRh), частота CR/CRh, загальна виживаність (OS), виживання без подій (EFS), виживання без лейкемії (LFS), тривалість відповіді (DOR), час до ремісії, варіантна частота (VRF), FMS-подібна тирозинкіназа 3 (FLT3)-відношення внутрішньої тандемної дуплікації (ITD), молекулярна відповідь (MR), мінімальна залишкова хвороба (MRD) негативна і час до MRD негативний.</p>

17. Критерії оцінки безпеки	Аналіз безпеки складався з узагальненням даних небажаних явищ (НЯ), токсичності, що обмежує дозу (DLT) та інших параметрів безпеки.																
18. Статистичні методи	<p>Повна ремісія, коефіцієнт CRc, загальний рівень відповіді, тривалість підтверженої відповіді, виживання без захворювання, OS, EFS та LFS були узагальнені за допомогою описової статистики. Криву виживання та медіану для змінних від часу до події оцінювали за допомогою методу Каплана-Мейера та повідомляли разом із відповідним 95% довірчим інтервалом (ДІ). Щоб дослідити зв'язок між рівнем дози та повною реакцією ремісії, до бінарної реакції повної ремісії була прислана модель реакції на дозу (логістична регресія) із статусом мутації тирозинкінази, подібної до FMS, першого та другого порядку доз, що трансформуються за логарифмом як незалежні коваріати для всіх суб'єктів з когорт збільшення та збільшення дози. Швидкість відповіді CR для кожного рівня дози була оцінена з двостороннього 95% ДІ з цієї моделі.</p> <p>Модифікований дизайн 3+3 із прискореним титруванням був застосований у когорті підвищення дози. Для моделювання співвідношення доза-токсичність на DLT використовувалася 2-параметрична байєсівська логістична регресія. Пацієнти в когорті нарощування дози або когорті збільшення дози, які пройшли щонайменше 1 цикл лікування або пережили DLT, були включені до процесу встановлення моделі для надання повної інформації про безпеку. Оціночні показники DLT на основі моделі логістичної регресії Байєса для кожного рівня дози були подані як посилання для процедур збільшення дози в когорті збільшення дози та моніторингу безпеки в когорті збільшення дози. Якщо частота DLT для розширеного рівня дози була рівна або вище 20% з апостеріорною ймовірністю 80%, то включення до рівня дози було призупинено, а безпека була повторно оцінена. Кількість і відсоток суб'єктів, у яких виникли 1 або більше НЯ, були підсумовані за когортою та рівнем дози. Також було узагальнено зв'язок із досліджуваним препаратом, часом виникнення та тяжкістю НЯ. Небажані явища були закодовані до класу систем органів і бажаного терміну з використанням термінології Медичного словника нормативної діяльності (MedDRA версія 20.0).</p>																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>252</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>129 (51,2%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>123 (48,8%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>59,0 (15,1%)</td> </tr> <tr> <td>Біла раса</td> <td>213 (84,5%)</td> </tr> <tr> <td>Африканська раса</td> <td>16 (6,3%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>7 (2,8%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>16 (6,3%)</td> </tr> </table>	Всього	252	Чоловіки	129 (51,2%)	Жінки	123 (48,8%)	Середній вік (SD)	59,0 (15,1%)	Біла раса	213 (84,5%)	Африканська раса	16 (6,3%)	Монголоїдна раса	7 (2,8%)	Інші	16 (6,3%)
Всього	252																
Чоловіки	129 (51,2%)																
Жінки	123 (48,8%)																
Середній вік (SD)	59,0 (15,1%)																
Біла раса	213 (84,5%)																
Африканська раса	16 (6,3%)																
Монголоїдна раса	7 (2,8%)																
Інші	16 (6,3%)																

<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Оцінка відповіді:</u> Виходячи з отриманої відповіді на кінець лікування у пацієнтів з позитивною мутацією FLT3 (місцеве тестування FLT3, повний набір аналізів [FAS]), 71 пацієнт досяг CRC при частоті CRC 37,2% та найкращому загальному рівні відповіді (тобто CRc + часткова ремісія [PR]) становила 48,7%. У пацієнтів з негативною мутацією FLT3 (місцеве тестування FLT3, FAS) частота CRc та найкраща загальна відповідь становили 8,6% (5/58) та 12,1% (7/58) відповідно.</p> <p>Розширення дози для рівнів дози 20 і 40 мг було рано закрито через недостатню ефективність; в результаті оцінки ефективності були зосереджені на групах доз 80, 120, 200 і 300 мг. При аналізі вихідних запланованих доз, похідна частота CRc для пацієнтів з позитивними мутаціями FLT3 (місцеве тестування) у групах доз 80, 120, 200 та 300 мг становила 41,7%, 46,4%, 40,4% та 30% відповідно. Частота CR/CRh для загальних пацієнтів з позитивною мутацією FLT3 (місцеве тестування) становила 19,4%; для груп доз 80, 120, 200 та 300 мг частота CR/CRh становила 25,0%, 23,2%, 19,1% та 30% відповідно.</p> <p><u>Тривалість відповіді:</u> Для популяції пацієнтів з позитивною мутацією FLT3 середня тривалість CRc становила 148,0 днів (95% ДІ: 86,0, 420,0). Середній DOR становив 147,0 днів (95% ДІ: 97,0, 307,0). Спостерігалася невелика тенденція до збільшення DOR із збільшенням дози. Подібні результати були помічені при визначенні статусу FLT3 шляхом центрального тестування. Не було чіткої дозозалежної тенденції в часі до ремісії в групах прийому. Пацієнти з відповіддю на CR/CRh мали середній DOR 383,0 дня (95% ДІ: 136,0, не оцінюється [NE]). Загальний середній час до першого CR/CRh у пацієнтів з мутацією FLT3 становив 57,0 днів, коливаючись від 27 до 280 днів; а середній час до найкращого CR/CRh для місцево оцінених пацієнтів з позитивною мутацією FLT3 становив 59,0 днів (від 27 до 364 днів).</p> <p><u>Загальне виживання:</u> Для популяції пацієнтів з позитивними мутаціями FLT3 середня OS за оцінками Каплана-Мейера для груп доз ≥ 80 мг гільтеритинібу становила 218,0 днів. Ймовірність виживання становила 85,7% через 8 тижнів, 56,2% через 26 тижнів і 24,9% через 1 рік. Загалом у 136 (80,5%) із 169 пацієнтів із позитивною мутацією FLT3 у групі дозування ≥ 80 мг мали події OS, а 33 (19,5%) пацієнти були піддані детальному аналізу. Медіана OS склала 119,0 днів (95% ДІ: 74,0, 144,0) для загальної популяції пацієнтів з негативними мутаціями FLT3 (n = 58 всього, 56 випадків OS, 2 пацієнти піддані детальному аналізу); з вірогідністю виживання 67,2% через 8 тижнів, 30,3% через 26 тижнів і 3,6% через 1 рік.</p> <p>Відповідно до найкращих даних загальної відповіді, пацієнти з негативною мутацією FLT3 не показали дозозалежної тенденції до покращення OS із збільшенням дози гільтеритинібу. У пацієнтів з позитивною мутацією FLT3 20 мг мали тенденцію до біднішої OS порівняно з групами доз 40 мг і вище. У групі дозування 450 мг була низька кількість пацієнтів, які оцінювались за OS (n = 2). Групою дозування з найбільш сприятливою загальною тенденцією для OS була група дозування 120 мг, за нею йшли групи дозування 200 мг і 80 мг, а потім група дозування 300 мг.</p>
------------------------------------	--

	<p>у 31,3% (5/16) пацієнтів у групі дозування 40 мг, у 50,0% (12/24) пацієнтів у групі дозування 80 мг, 17,4% (12/69) пацієнтів у групі дозування 120 мг, 45,6% (47/103) пацієнтів у групі дозування 200 мг, 30,0% (6/20) пацієнтів у групі дозування 300 мг та 33,3% (1/3) пацієнтів у групі дозування 450 мг. З цих пацієнтів 1 пацієнт у групі дозування 20 мг, 1 пацієнт у групі дозування 40 мг, 4 пацієнта у групі дозування 80 мг, 5 пацієнтів у групі дозування 120 мг, 10 пацієнтів у групі дозування 200 мг та 3 пацієнта у групі дозування 300 мг відчували ТЕАЕ, пов'язані з прийомом лікарського засобу, що призводило до припинення лікування. Не було пацієнтів у групі прийому 450 мг із залежними від лікування ТЕАЕ, що призвело б до припинення прийому.</p> <p>Загалом, відсоток пацієнтів з максимальним показником Національного інституту раку - загальних термінологічних критеріїв для несприятливих подій (NCI-CTCAE) 3 або вище ступеня ТЕАЕ становив 90,9% (229/252). Відсоток пацієнтів з максимальними ТЕАЕ 3-го ступеня або вище NCI-CTCAE становив 70,6% (12/17) пацієнтів у групі дозування 20 мг, 93,8% (15/16) пацієнтів у групі дозування 40 мг, 91,7% (22/24) пацієнтів у групі дозування 80 мг, 87,0% (60/70) пацієнтів у групі дозування 120 мг, 98,1% (101/103) пацієнтів у групі дозування 200 мг, 80,0% (16/ 20) пацієнтів у групі дозування 300 мг і 100% (3/3) пацієнтів у групі дозування 450 мг.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Гільтеритиніб має лінійну, пропорційну дозі фармакокінетику у пацієнтів із рецидивом або рефрактерною ГМЛ у дозах від 20 до 450 мг, які вводяться один раз на добу. Середній час досягнення максимальної концентрації (t_{max}) спостерігався від 2 до 6 годин після одноразового та багаторазового прийому. Після багаторазових доз 120 мг середня максимальна концентрація (C_{max}) та площа під кривою концентрація-час від 0 до 24 годин (AUC_{24}) становили відповідно 282 нг/мл та 6180 нг·год./мл. Приблизний період напіввиведення ($t_{1/2}$) коливався від 45 до 159 годин. Рівноважна концентрація гільтеритинібу була досягнута на 15 день після прийому один раз на день. Загалом, фармакокінетика гільтеритинібу виглядає придатною для прийому один раз на день.</p> <p>Помічена частота CRc наприкінці лікування для мутації FLT3, позитивної у групах початкових доз ≥ 80 мг склала 41,4%, а додаткові 10,6% пацієнтів досягли PR. Середній DOR для цих пацієнтів становив 147 днів, середній показник OS становив 218,0 днів, з ймовірністю виживання 56,2% через 26 тижнів та 24,9% через 1 рік. Частота відповіді у пацієнтів з негативною мутацією FLT3 була низькою.</p> <p>У цьому дослідженні гільтеритиніб загалом добре переносився у дозах до 300 мг. Визначено, що MTD для дослідження становить 300 мг. Виходячи з даних про експозицію, реакцію та безпеку, очікується, що початкова доза 120 мг гільтеритинібу призведе до адекватного впливу лікарського засобу на клінічну ефективність для досліджень фази 3 у пацієнтів із позитивною мутацією FLT3 рецидивуючим/рефрактерним ГМЛ, забезпечуючи при цьому прийнятний профіль безпеки без необхідності коригування дози у пацієнтів, які отримують одночасне лікування сильними або помірними інгібіторами CYP3A4.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;"> (підпис)</p> <p style="text-align: center;">Барбашева Н.В. (П. І. Б.)</p>

	<p>У пацієнтів з позитивною мутацією FLT3 у групах доз гільтеритинібу 80 мг і вище, у пацієнтів, які досягли CRc або PR, спостерігався більший час виживання порівняно з пацієнтами, які не досягли відповіді. Аналогічно, у цій же популяції пацієнти з першим рецидивом продемонстрували більш сприятливу OS порівняно з пацієнтами з > 1 лінією терапії ГМЛ.</p> <p><u>Виживання без подій та лейкемії:</u> Для популяції пацієнтів з позитивними мутаціями FLT3 шляхом місцевого тестування медіана EFS за отриманою відповіддю за оцінками Каплана-Мейера коливалась між 93,5 та 121,0 днями для груп доз гільтеритинібу 80, 120 та 200 мг. Для цих самих груп дозування вірогідність без подій на 8 тижні коливалася від 78,5% до 91,7%, а на 26 тижні - від 10,0% до 33,8%.</p> <p>Для популяції пацієнтів з позитивною мутацією FLT3 за допомогою місцевого тестування середня LFS за отриманою відповіддю за оцінками Каплана-Мейера становила від 98,0 до 146,0 днів для груп доз гільтеритинібу 80, 120 та 200 мг. Для цих самих груп дозування вірогідність позбавлення від лейкемії через 8 тижнів становила від 65,9% до 80,2%, а через 26 тижнів – від 26,7% до 42,5%.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом у 31 пацієнта, що підлягає оцінці, DLT під час дослідження. В цілому 98,8% (249/252) пацієнтів повідомили про щонайменше 1 побічну дію, що виникла після лікування (TEAE). Найчастіше TEAE, що виникали у $\geq 10\%$ пацієнтів у будь-якій групі дозування, були фебрильна нейтропенія (39,7% [100/252]), діарея (38,1% [96/252]) та анемія (35,3% [89/252]).</p> <p>В цілому, TEAE, пов'язані з досліджуваними лікарськими засобами, зазнали 75,0% (189/252) пацієнтів (58,8% [10/17] пацієнтів у групі дозування 20 мг, 50,0% [8/16] пацієнтів у групі дозування 40 мг, 75,0% [18/24] пацієнтів у групі дозування 80 мг, 79,7% [55/69] пацієнтів у групі дозування 120 мг, 77,7% [80/103] пацієнтів у групі дозування 200 мг, 75,0% [15/20] пацієнтів у групі дозування 300 мг та 100% [3/3] пацієнтів у групі дозування 450 мг).</p> <p>Було 105 пацієнтів з TEAE, що призвело до смерті пацієнтів під час дослідження в рамках SAF. Більшість смертей пов'язано з прогресуванням захворювання. Шість смертей, ймовірно, були пов'язані з введенням гільтеритинібу, а одна смерть, ймовірно, була пов'язана з введенням гільтеритинібу. Всього 7 смертей сталося через 28 днів після останньої дози гільтеритинібу.</p> <p>В цілому було 210 (83,3%) пацієнтів, які повідомили про серйозні побічні реакції (серйозні ПР) під час дослідження; 76 (30,2%) пацієнтів повідомили про серйозні ПР, які вважалися пов'язаними з ЛЗ. Про серйозні побічні реакції повідомлялося у 58,8% (10/17) пацієнтів у групі дозування 20 мг, 87,5% (14/16) пацієнтів у групі дозування 40 мг, 87,5% (21/24) пацієнтів у групі дозування 80 мг, 76,8% (53/69) пацієнтів у групі дозування 120 мг, 91,3% (94/103) пацієнтів у групі дозування 200 мг, 80,0% (16/20) пацієнтів у групі дозування 300 мг та 66,7% (2/3) пацієнтів у групі дозування 450 мг.</p> <p>Загалом, 34,5% (87/252) пацієнтів відчували TEAE, що призвело до остаточного припинення лікування. Про неприємні прояви, що виникали під час лікування, які призводять до остаточного припинення прийому досліджуваного лікарського засобу повідомлялося у 23,5% (4/17) пацієнтів у групі дозування 20 мг,</p>

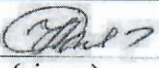
Додаток 30
до Порядку експертизи реєстраційних досьє на лікарські засоби, що подаються для державної реєстрації (перереєстрації), а також експертизи досьє про внесення змін до реєстраційних матеріалів під час дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічні випробування № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ксоспата
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Астеллас Фарма Тех Ко., Лтд. Язу Технолоджі Центр, Японія (<i>виробництво bulk</i>); Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (<i>первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серій</i>)
4. Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо "Ні", обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, на який проводилася або планувалася	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Відкрите дослідження фази 1 зі збільшенням дози, присвячене вивченню безпеки, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки ASP2215 у японських пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним гострим мієлоїдним лейкозом, 2215-CL-0102
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 16 червня 2014 року по 27 червня 2016 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 36 Фактична: 27
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основними цілями дослідження були оцінка безпеки і переносимості ASP2215, визначення максимально переносимої дози (MTD) на основі настання обмеження дози токсичності (DLT) і/або визначення рекомендованої дози (RD) ASP2215 для наступного етапу. Вторинні цілі дослідження полягали в оцінці протилейкемічної активності різних доз ASP2215 і визначенні фармакокінетичних параметрів ASP2215.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження являло собою відкрите дослідження зі збільшенням дози одноразового і багаторазового перорального прийому ASP2215 один раз на добу у пацієнтів з рецидивуючим або резистентним до лікування гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ).

12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти чоловічої або жіночої статі віком ≥ 18 років включно на момент отримання інформованої згоди, які надали письмову інформовану згоду і до яких не застосовувалися всі включно критерії виключення, і до яких не застосовувалися ніякі критерії виключення, підходили для включення в це дослідження. Пацієнти повинні були бути визначені як морфологічно підтверджений первинний або вторинний ГМЛ за критеріями ВООЗ (2008) і відповідати одному з наступних критеріїв: резистентність до попередньої індукційної хіміотерапії або рецидив після досягнення ремісії на попередню терапію.</p> <p>Пацієнти повинні були мати статус (PS) за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) ≤ 2. Інтервал між пацієнтами від попереднього лікування до часу введення досліджуваного лікарського засобу становив не менше 14 днів для протипухлинних препаратів, відмінних від ASP2215 (за винятком гідроксимочевини, що вводиться для контролю над бласт-клітинами) або не менше 5 періодів напіврозпаду для інших досліджуваних продуктів або препаратів, використаних для імуносупресивної терапії після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Пацієнти повинні підходити для перорального прийому досліджуваного лікарського засобу.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ASP2215 випускався в таблетках по 10 або 100 мг. Рівні доз були: 20, 40, 80, 120, 200, 300 мг щодня перорально. ASP2215 вводили у вигляді одноразової дози в циклі 0 (день -2) з подальшим 2-денним періодом спостереження (включаючи день прийому). Починаючи з циклу 1 і далі, ASP2215 вводили один раз на день протягом 28-денного циклу.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Не застосовується (Не заявляється).</p>
15. Супутня терапія	<p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ, які були заборонені:</p> <p>Будь-яке лікування ГМЛ (включаючи, крім іншого, хіміотерапію, променеви терапію, хірургічне втручання, імунотерапію або клітинну терапію) було заборонено під час лікування ASP2215, за винятком гідроксимочевини (5 г/день, до 14 днів), щоб підтримувати абсолютну кількість бластів нижче 50 000/мм³.</p> <p>Ліки, націлені на серотонінові 5HT1R або 5HT2BR рецептори і сигма неспецифічні рецептори (за винятком ЛЗ, які вважалися абсолютно необхідними для лікування суб'єкта).</p> <p>Ліки, які є сильними інгібіторами або індукторами цитохрому P450 (CYP) 3A4 або P-gp або субстратами множинного лікарського засобу та екструзії токсину 1 (MATE1) (за винятком випадків, коли лікар визначив, що альтернативних ЛЗ не існує, таких як антибіотики, протигрибкові або противірусні препарати, які можуть мати важливе значення для запобігання або лікування інфекції).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Протипухлинну відповідь оцінювали в дні забору зразків кісткового мозку на підставі результатів дослідження кісткового мозку та кількості периферичних бластів, кількості нейтрофілів і кількості тромбоцитів. Найкраща відповідь визначалася як найкраща оцінка (повна ремісія [CR], CR з неповним відновленням тромбоцитів [CRp], CR з неповним гематологічним відновленням [CRi] або часткова ремісія [PR]), отримана в кожній часовій точці оцінки ефективності після початку лікування. Тривалість відповіді визначалася як період з першого дня досягнення повної відповіді, CR, CRp, CRi або PR до першого дня підтвердженого рецидиву.</p>

17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека і переносимість ASP2215 оцінювали шляхом оцінки наступних змінних: DLT, небажані явища (НЯ), клінічні лабораторні параметри (гематологія, біохімія і загальний аналіз сечі), життєво важливі ознаки (систоличний та діастолічний артеріальний тиск, частота пульсу, температура тіла, насичення киснем артеріальних судин (сатурація) і маса тіла), електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях, офтальмологічні обстеження і ECOG PS.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Ефективність:</u></p> <p>Відповіді (класифікації згідно модифікованим критеріям Cheson [2003]) були підсумовані по частоті. Описова статистика розраховувалася за тривалістю відповіді.</p> <p><u>Безпека:</u></p> <p>Кількість і відсоток пацієнтів з DLT були підсумовані за рівнем дози для набору для визначення дози (DDAS) для розрахунку швидкості DLT. Апостеріорне середнє значення швидкості DLT на кожному рівні дози було оцінено за допомогою байєсівськи-безперервного методу переоцінки, і був представлений графік апостеріорної щільності.</p> <p>Кількість і відсоток пацієнтів, які страждають 1 або більше НЯ, підсумовували за рівнями дози. Всі НЯ були закодовані відповідно до класу системного органу і кращим терміном з використанням MedDRA версії 16.1. Тяжкість всіх НЯ оцінювалася дослідником на основі Загальних критеріїв термінології для небажаних явищ Національного інституту раку (NCI-CTCAE) версії 4.0.</p> <p>Лабораторні параметри були підсумовані за рівнем дози з використанням описової статистики, зрушень у зміні від вихідного рівня і списків даних клінічно значущих відхилень. Основні показники життєдіяльності та параметри ЕКГ, а також їх зміни в порівнянні з вихідним рівнем були підсумовані за рівнями доз з використанням описової статистики.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Всього: 24</p> <p>Чоловіки: 15 (62,5%)</p> <p>Жінки: 9 (37,5%)</p> <p>Середній вік: (SD) 70,7 (6,3)</p> <p>Монголоїдна раса: 24 (100,0%)</p>
20. Результати ефективності	<p>На підставі відповіді в кінці лікування 7 пацієнтів досягли CRc, частота CRc склала 36,8% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 16,3%, 61,6%), а частота відповіді склала 47,4% (95% ДІ : 24,4%, 71,1%). Пацієнти в групі з дозою 200 мг мали найвищу частоту CRc і швидкість відповіді в групах з дозою \geq 80 мг: частота CRc і швидкість відповіді становили 57,1% (95% ДІ: 18,4%, 90,1%) в кінці лікування.</p> <p>В кінці лікування у пацієнтів з позитивною мутацією FLT3 3 пацієнта досягли CRc при частоті CRc 60,0% (95% ДІ: 14,7%, 94,7%), а частота відповіді склала 80,0% (95% ДІ: 28,4%, 99,5%) . Антилейкемічна активність ASP2215 була продемонстрована по частоті CRc у пацієнтів між групами доз 20 і 200 мг. Для всіх дозових груп середня тривалість CRc склала 86,5 днів, а середня тривалість ремісії</p>

	складала 113,5 днів.
21. Результати безпеки	<p>В цілому, у всіх пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат, спостерігалось як мінімум 1 ПР, а у 91,7% (22/24) пацієнтів спостерігалися ПР, пов'язані з прийомом лікарського засобу.</p> <p>Звичайні ПР, зустрічаються у $\geq 20\%$ всіх пацієнтів, були порушення функції печінки та підвищення креатинфосфокінази крові (37,5%, 9/24), підвищення лактатдегідрогенази крові (33,3%, 8/24), діарея і гіпертермія (29, 2%, 7/24) і гарячкова нейтропенія, стоматит, ниркова недостатність і гіпертензія (20,8%, 5/24). З цих поширених ПР спостерігається порушення функції печінки, підвищення рівня креатинфосфокінази і діареї зі збільшенням дози. Більшість поширених ПР, включаючи порушення функції печінки, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові та діарея, дослідником були включені в такі, що пов'язані з досліджуваним препаратом. В цілому у 66,7% (16/24) всіх пацієнтів спостерігалися ПР з максимальним ступенем 3 по NCI-CTCAE або вище. Небажані реакції 3-го ступеня або вище за NCI-CTCAE, про які повідомлялося у $\geq 10\%$ усіх пацієнтів, мали зменшення кількості тромбоцитів (16,7%, 4/24) та дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію, фебрильну нейтропенію, пневмонію та креатинфосфокіназу крові (12,5%, 3/24).</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • ASP2215, як правило, добре переносився в дослідженні в дозах до 200 мг. Грунтуючись на результатах оцінки DLT, MTD для дослідження у японських пацієнтів була визначена як 200 мг. • Грунтуючись на даних про вплив, відповіді та безпеки, очікується, що початкова доза в 120 мг призведе до адекватного впливу лікарського засобу для клінічної ефективності для досліджень фази 3 у пацієнтів з рецидивуючим або резистентним до лікування ГМЛ з позитивною мутацією FLT3. • ASP2215 демонструє лінійну дозозалежну фармакокінетику у пацієнтів з рецидивом або резистентним до лікування ГМЛ в дозах від 20 до 300 мг, що вводяться один раз на добу. • Частота CRc в кінці лікування склала 36,8% (7/19) від усіх пацієнтів. Антилейкемічна активність ASP2215 була продемонстрована по частоті CRc у пацієнтів між групами доз 20 і 200 мг.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 _____ (підпис) Барбашева Н.В (П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку експертизи реєстраційних досьє на лікарські засоби, що подаються для державної реєстрації (перереєстрації), а також експертизи досьє про внесення змін до реєстраційних матеріалів під час дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічні випробування № 3


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ксоспата
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Астеллас Фарма Тех Ко., Лтд. Язу Технолоджі Центр, Японія (виробництво bulk); Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо "Ні", обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного дослідження, кодований номер клінічного дослідження	Фаза I, відкрите дослідження з вивчення абсорбції, метаболізму та виведення [¹⁴ C]-ASP2215 у пацієнтів з розвиненими солідними пухлинами, 2215-CL-0105
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 4 березня 2016 року по 19 червня 2017 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Країни, де проводилося клінічне випробування	Запланована: 8 Фактична: 6
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна ціль</u> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити фармакокінетику [¹⁴C]-гільтеритиніб, зокрема, шляхи виведення і ступінь метаболізму гільтеритиніба після введення разової дози [¹⁴C]-гільтеритиніб після повторних доз таблеток гільтеритиніба. <u>Вторинні цілі</u> <ul style="list-style-type: none"> Оцінити безпеку повторного перорального прийому гільтеритиніба у пацієнтів з запущеними солідними пухлинами. Щоб визначити метаболічний профіль гільтеритиніба в плазмі, сечі та калі після однократного перорального прийому [¹⁴C]-гільтеритиніб.
11. Дизайн клінічного випробування	Це відкрите дослідження фази I для вивчення абсорбції, метаболізму та виведення [¹⁴ C]-гільтеритиніб у пацієнтів з запущеними солідними пухлинами.
12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої або жіночої статі з розвиненими солідними пухлинами у віці ≥ 18 років, які надали письмову інформовану згоду і до яких прийнятні всі критерії включення і жоден із застосованих критеріїв виключення, підходили для включення в це дослідження.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Таблетки гільтеритиніба поставлялися у вигляді 40 мг активного інгредієнта.</p> <p>Гільтеритиніб приймали перорально один раз на день в дозі 120 мг без їжі протягом не менше 2 годин до і 1 годину після прийому. Гільтеритиніб вводився самостійно вдома, коли пацієнтам не було заплановано відвідування клініки.</p> <p>Гільтеритиніб в дозі 120 мг приймали один раз на день в дні дослідження з 1 по 14 та з 16 по 47.</p>						
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>На 15 день кожному пацієнту перорально вводили розчин одноразової дози, що містить в загальній складності 120 мг гільтеритиніба, включаючи 100 мкКі [¹⁴C]-гільтеритиніба (1,84 або 1,68 мг/100 мкКі).</p>						
15. Супутня терапія	<p>Слід уникати лікування супутніми препаратами, які є помірними або сильними інгібіторами цитохрому Р 450 (СYP)3A4, сильними інгібіторами або індукторами Р-глікопротеїну (P-gp) або субстратами множинної лікарської екструзії та екструзії токсину 1 (МАТЕ1), за винятком ЛЗ, які вважалися абсолютно необхідними для догляду за пацієнтом. Слід дотримуватися обережності при лікуванні гільтеритинібом з супутніми препаратами, які є субстратами СYP3A4, P-gp і білка стійкості до раку молочної залози (BCRP).</p> <p>Потреба в паліативній променевої терапії вважалася показником прогресування захворювання, і тому пацієнти, які потребують паліативної променевої терапії, повинні були припинити прийом досліджуваного лікарського засобу. Пацієнти не повинні були отримувати будь-які інші досліджувані препарати під час прийому досліджуваного лікарського засобу.</p>						
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.</p>						
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека оцінювалася за ознаками:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Побічні реакції (ПР) - Клінічні лабораторні дослідження (гематологія, біохімія, коагуляція та аналіз сечі) - Життєво важливі ознаки (артеріальний тиск в положенні лежачи на спині, частота пульсу та температура тіла) - Фізичні огляди - Електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях - Офтальмологічне обстеження 						
18. Статистичні методи	<p><u>Безпека:</u></p> <p>АЕс були закодовані за допомогою MedDRA (версія 17.1). Кількість і відсоток кожної події були розраховані та підсумовані по системам організму. ПР були оцінені Національним інститутом раку - класифікація загальних термінологічних критеріїв небажаного явища (NCI-CTCAE) (версія 4.03).</p> <p>Кількість та відсоток пацієнтів з побічними явищами, що виникають унаслідок лікування (TEAE), серйозні ПР (SAE), TEAE, що призводять до припинення, та TEAE, пов'язані з досліджуваним препаратом, були узагальнені за класом системних органів (SOC) та бажаний термін (PT).</p> <p>Описова статистика була надана для клінічних лабораторних тестів, показників життєво важливих функцій і ЕКГ в 12 відведеннях.</p> <p>Була надана таблиця аналізу зрушень, що підсумовує зрушення від вихідного рівня в загальних офтальмологічних дослідженнях (нормальні, ненормальні, що не клінічно значущі та ненормальні, клінічно значущі).</p> <p>Були складені зведені таблиці за статусом роботи Східної спільної онкологічної групи (ESOG) по відвідинам.</p>						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Чоловіків</td> <td>3 (50,0)</td> </tr> <tr> <td>Жінок</td> <td>3 (50,0)</td> </tr> </table>	Всього	6	Чоловіків	3 (50,0)	Жінок	3 (50,0)
Всього	6						
Чоловіків	3 (50,0)						
Жінок	3 (50,0)						

	Середній вік (SD) 61,7 (9,6) Білі 6 (100)
20. Результати ефективності	Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.
21. Результати безпеки	<p>В цілому, всі (6 [100%]) пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат, мали принаймні 1 ПР, пов'язану з терапією (TEAE) і серйозні ПР (SAE). Більшість зареєстрованих TEAE були максимальним ступенем 1 і 2 NCI-CTCAE.</p> <p>Найчастіше повідомлялося TEAE про втому при загальних розладах SOC і умовах в місці введення, а також про підвищення рівня аспаратамінотрансферази (AST) в дослідженнях SOC, кожне з яких було зареєстровано у 4 (66,7%) пацієнтів. Наступні TEAE були зареєстровані у 3 (50,0%) пацієнтів: анемія в SOC крові та порушення лімфатичної системи, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) в дослідженнях SOC, гіперглікемія в метаболізмі SOC і порушення харчування, а також протеїнурія в SOC нирок і розлади сечовипускання.</p> <p>Найчастіше повідомлялося для TEAE, пов'язаних з лікарськими препаратами про підвищення рівня аспаратамінотрансферази (AST); рівні були підвищені в дослідженнях SOC, про які повідомлялося у 4 (66,7%) пацієнтів, за яким слідувала стомлюваність при загальних розладах SOC і умовах в місці введення, а АЛТ збільшувалася в дослідженнях SOC, кожне з яких повідомлялося для 3 (50,0%) пацієнтів.</p> <p>В цілому, випадки SAE були зареєстровані у 6 (100%) пацієнтів. Найчастіше повідомлялося про передозування при травмі, отруєнні та процедурних ускладненнях, пов'язаних з SOC, що було зареєстровано у 2 (33,3%) пацієнтів. Повідомлялося про SAE, пов'язаних з ЛЗ, для 4(66,7%) пацієнтів. Цими SAE були передозування, підвищення АЛТ, анемія і сплутаність свідомості.</p> <p>Про випадок TEAE, що привів до смерті, повідомлялося у 1 (16,7%) пацієнта.</p> <p>Випадки TEAE, які призвели до припинення прийому досліджуваного лікарського засобу, були зареєстровані у 2 (33,3%) пацієнтів. Один з цих TEAE (анемія в SOC крові та порушеннях лімфатичної системи) було розглянуто дослідником як можливо пов'язаний з досліджуваним препаратом. Інший TEAE (задишка при SOC респіраторних, грудних і розладах середостіння) розглядався дослідником як не пов'язаний з досліджуваним препаратом і захворюванням, прогресування швидше вважалось основною причиною припинення лікування.</p> <p>TEAE, що становлять особливий інтерес у цьому дослідженні, включали м'язову слабкість (1 [16,7] пацієнт) у SOC спостерігалися порушення опорно-рухового апарату та сполучної тканини та збільшення АСТ (у 4 [66,7%] пацієнтів), підвищився рівень АЛТ (3 [50,0%] пацієнтів) та гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ) збільшилася (2 [33,3%] пацієнта) у дослідженнях SOC. Усі TEAEs, що становлять особливий інтерес, були розглянуті дослідником, що було можливо або ймовірно пов'язаним з вивченням лікарського засобу за винятком випадків м'язової слабкості. Більшість подій мали легкий ступінь тяжкості (\leq ступінь NCI-CTCAE) з за винятком 2 (33,3%) пацієнтів, які пережили збільшення показників АЛТ 3 ступеня NCI-CTCAE.</p> <p>Для наступних параметрів гематологічного тесту пацієнти мали базові значення < 3-го ступеня NCI-CTCAE, які змістилися до найгіршого післябазового значення \geq NCI-CTCAE ступеня 3: гемоглобін (1 [20,0%] пацієнт), лімфоцити (1 [20,0%] пацієнт) та тромбоцити (1 [16,7%] пацієнт). Для наступних біохімічних параметрів тесту, пацієнти мали вихідні значення < NCI-CTCAE ступеня 3, що перейшли на найгірші значення після базового рівня \geq NCI-CTCAE ступеня 3: АЛТ (2 [33,3%] пацієнтів) та натрію (1 [16,7%] пацієнт).</p>

	<p>Для АЛТ у 3 (50,0%) та 2 (33,3%) пацієнтів спостерігалось підвищення до > 3-кратної верхньої межі норми (ULN) і $\geq 5 \times \text{ULN}$ відповідно. Що стосується АСТ, у 2 (33,3%) пацієнтів спостерігалось збільшення > 3 \times ULN. Для АЛТ і/або АСТ $\geq 3 \times \text{ULN}$, у 2 (33,3%) пацієнтів спостерігалось збільшення до 3 \times ULN. Не було пацієнтів із загальним білірубіном (TBL) > 2 \times ULN, або АЛТ та/або АСТ > 3 \times ULN та TBL > 2 \times ULN.</p> <p>Клінічно значимі аномалії печінки, що вимагають подальших дій у дослідженні функції печінки повідомлялося у 2 пацієнтів. У обох з цих пацієнтів спостерігалось збільшення TEAE рівня АЛТ та АСТ які дослідник вважав можливим або ймовірно пов'язаними з досліджуванним препаратом. Повідомлень про припинення прийому досліджуваних препаратів через аномалії печінки не надходило.</p> <p>Були підсумовані середні зміни показників життєво важливих функцій, включаючи систолічний та діастолічний артеріальний тиск, частоту пульсу, температуру тіла, ріст, вагу та індекс маси тіла, від вихідного рівня до моменту часу після його оцінки. Середні зміни показників життєдіяльності коливалися, але про потенційно клінічно значущі значення показників життєдіяльності не повідомлялося.</p> <p>Пацієнти мали як нормальні, так і ненормальні результати ЕКГ протягом усього дослідження, за винятком 36-го дня, коли всі результати ЕКГ були нормальними. Жодне з відхилень ЕКГ не вважалось клінічно значущим.</p> <p>В цілому, не спостерігалось жодних скоригованих значень інтервалу QT з використанням формули Фрідерісі (QTcF) > 480 мсек, і ніяких середніх змін QTcF від вихідного рівня не спостерігалось > 30 мсек. Початково у всіх (6 [100%]) пацієнтів вихідний QTcF становив ≤ 450 мсек. Максимальний постбазовий QTcF > 450 мсек спостерігався у 1 (16,7%) пацієнта. Середнє максимальне значення зміни QTcF від вихідного рівня склало 17,89 мсек. Повідомлень про вагітність під час дослідження не надходило.</p> <p>Жодне з відхилень від норми на рентгенограмі грудної клітини не було визнано дослідником клінічно значущим.</p> <p>Були підсумовані середні зміни від вихідного рівня до 47-го дня, коли оцінювалася оцінка гостроти зору. Вихідні відхилення від норми при офтальмоскопії спостерігалися у 1 (16,7%) пацієнта; аномалії були для оцінки сітківки, жовтої плями, судинної оболонки і зорового нерва. Ці відхилення були враховані дослідником як ті, що не мають клінічної значущості. Постбазових відхилень не спостерігалось.</p> <p>До кінця лікування в жодного пацієнта не було балів за шкалою ECOG ≥ 3 в порівнянні з вихідним рівнем. Один пацієнт помер через прогресування захворювання. Прийом досліджуваного лікарського засобу для цього пацієнта було передчасно припинено, і оцінка ECOG не проводилась в момент смерті.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Середні максимальні концентрації гільтеритиніба і [¹⁴C]-радіоактивності спостерігалися між 3-4 годинами після введення дози в цільній крові і/або плазмі. [¹⁴C]-радіоактивність має низький поділ на клітини крові, про що свідчать середні відношення концентрацій в крові до плазми в діапазоні від 0,791 до 1,38. Середнє повне відновлення введеної дози [¹⁴C]-радіоактивності за 768-годинний період збирання склало 81,0%. Мати на увазі [¹⁴C]-радіоактивність, відновлену в калі у відсотках від введеної дози, становила 64,5% (інтерполювати до 73,4%) і 16,4% в сечі (інтерполювати до 17,9%). Більшість (приблизно 77%) [¹⁴C]-радіоактивності відновлювалася в калі і сечі протягом 288 годин після введення дози.</p> <p>Основний маршрут [¹⁴C]-радіоактивності виводиться з фекаліями, ниркова екскреція є другорядним шляхом. Гільтеритиніб є первинним циркулюванням речовини в плазмі та метаболізується до трьох основних</p>

	метаболітів: AS3397391 (M17) (утворюється шляхом окислення), AS3322943 (M16) і AS2651096 (M10) (обидва утворюються шляхом N-деалкілування). Експозиція метаболіту в порівнянні з вихідним було менше 10% для кожного метаболіту.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	
	(підпис) Барбашева Н.В (П. І. Б.)