


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 № 4

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, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного дослідження, кодований номер клінічного дослідження	Дослідження фази 1 для вивчення впливу печінкової недостатності на фармакокінетику, безпеку і переносимість ASP2215, 2215-CL-0106
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 23 жовтня 2015 року по 5 березня 2016 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Країни, де проводилося клінічне випробування	Запланована: 24 Фактична: 24
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета цього клінічного дослідження полягала в тому, щоб порівняти фармакокінетику одноразової дози ASP2215 у суб'єктів з легкою і помірною печінковою недостатністю (групи 1 і 2) з підібраними здоровими суб'єктами з нормальною функцією печінки (група 3). Вторинні цілі полягали в оцінці безпеки та переносимості разової дози ASP2215 у суб'єктів з легкою і помірною печінковою недостатністю з підібраними здоровими суб'єктами з нормальною функцією печінки.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження першої фази відбувалося після відкритого, нерандомізованого, однодозового дослідження у пацієнтів з ураженням печінки легкої та середньої тяжкості (класифікація Чайлда-П'ю) та когортою здорових суб'єктів з нормальною функцією печінки, що збігається відносно віку, статі та індексу маси тіла (ІМТ).

12. Основні критерії включення	Здорові суб'єкти чоловічої або жіночої статі у віці від 18 до 75 років включно на момент скринінгу з ІМТ в діапазоні від 18,5 до 34,0 кг/м ² включно, які надали письмову інформовану згоду і яким були надані всі включення, а не застосовуються критерії виключення, відповідали критеріям включення в це дослідження. Для груп з легкою і помірною печінковою недостатністю: суб'єкти повинні мати порушення функції печінки класу А (легке, 5-6 балів) або клас В (помірне, 7-9 балів) за класифікацією Чайлд-П'ю і, можливо, не мали змін в режимі прийому ЛЗ, необхідних з медичної точки зору, протягом останніх 2 тижнів перед попереднім обстеженням.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ASP2215 поставлявся у вигляді таблеток по 10 мг. Кожному суб'єкту вводили одноразову пероральну дозу 10 мг ASP2215 натщесерце на день 1 періоду клінічного дослідження.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується (Не заявляється).
15. Супутня терапія	<p><u>Здорові особи:</u> Супутні ЛЗ за рецептом та без рецепта, та додаткові та альтернативні ЛЗ заборонено під час цього дослідження, за винятком випадкового використання ацетамінофен (не більше 2 г/добу).</p> <p><u>Здорові особи та особи з легкою і помірною печінковою недостатністю:</u> Були заборонені такі ЛЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сильні або помірні інгібітори або індуктори CYP3A4 • Інгібітори або індуктори P-gp • Субстрати MATE 1 • Препарати, націлені на серотонін 5HT_{1R} або 5HT_{2BR}
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.
17. Критерії оцінки безпеки	Були оцінені такі параметри безпеки: небажані явища /побічні реакції/ (ПР) (природа, частота, серйозність, час початку/зміщення), клінічні лабораторні оцінки (хімія, гематологія та аналіз сечі), вимірювання показників життєдіяльності (оральна температура, пульс і артеріальний тиск у положенні лежачи на спині), огляд лікаря і вимірювання електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях.
18. Статистичні методи	<p><u>Безпека</u></p> <p>Ці дані не піддавалися формальному статистичному тестуванню.</p> <p>ПР були закодовані за допомогою MedDRA (версія 17.1). Кількість і відсоток суб'єктів з небажаними явищами, що виникають у зв'язку з лікуванням (TEAE), серйозні TEAE, що ведуть до припинення прийому, а також TEAE, пов'язаних з досліджуваним препаратом, були підсумовані за системним класом органів (SOC), кращого терміну і групи функції печінки.</p>

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p style="text-align: right;">39</p> <table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td style="text-align: right;">24</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td style="text-align: right;">15 (62,5%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td style="text-align: right;">9 (37,5%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td style="text-align: right;">56,2 (4,8)</td> </tr> <tr> <td>Білі</td> <td style="text-align: right;">23 (95,8%)</td> </tr> <tr> <td>Афроамериканці</td> <td style="text-align: right;">1 (4,2%)</td> </tr> </table>	Всього	24	Чоловіки	15 (62,5%)	Жінки	9 (37,5%)	Середній вік (SD)	56,2 (4,8)	Білі	23 (95,8%)	Афроамериканці	1 (4,2%)
Всього	24												
Чоловіки	15 (62,5%)												
Жінки	9 (37,5%)												
Середній вік (SD)	56,2 (4,8)												
Білі	23 (95,8%)												
Афроамериканці	1 (4,2%)												
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.</p>												
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Не було смертей, серйозних небажаних явищ або TEAE, які призвели до припинення лікування або припинення участі в клінічному дослідженні.</p> <p>Частота виникнення TEAE була порівнянна в обох групах з печінковою недостатністю; проте в цілому група з легкою печінковою недостатністю повідомила про більшість TEAE.</p> <p>Примітно, що в групі з нормальною функцією печінки було зареєстровано меншу кількість TEAE, ніж в групах з легкою або помірною печінковою недостатністю. В цілому, найбільш часто описувані TEAE були головний біль згідно SOC розлади нервової системи (повідомлялося про 3 [37,5%] у пацієнтів в групі легкої печінкової недостатності, 2 [25,0%] у пацієнтів в групі помірної печінкової недостатності і 1 [12, 5%] у пацієнтів в групі з нормальною функцією печінки); всі події, крім 1, зареєстровані в групі з легким ступенем печінкової недостатності, були враховані дослідником як можливо пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>Підвищення рівня гормону, що стимулює щитовидну залозу, спостерігалось у 2 суб'єктів в групі з легким ступенем печінкової недостатності; за оцінкою дослідника, обидві події були імовірно пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>Всі TEAE, повідомлені для суб'єктів з різних груп стану функцій печінки, дослідником були враховані як легкі за ступенем тяжкості.</p> <p>В ході дослідження були опубліковані потенційно клінічно значущі результати клінічних лабораторних досліджень та показники життєво важливих функцій. У двох суб'єктів, у обох з групи помірної печінкової недостатності, були підвищені показники печінки. Крім того, потенційно клінічно значущі результати показників життєдіяльності були відзначені при аналізі зміни результатів у порівнянні з вихідним рівнем для систолічного артеріального тиску (SBP) (підвищення ≥ 20; зниження ≥ 20) і діастолічного артеріального тиску (підвищення ≥ 10; зниження ≥ 10) з усіх груп з порушенням функції печінки, за винятком збільшення SBP ≥ 20 в групі з легкою печінковою недостатністю.</p>												

22. Висновок (заклучення)	<p>У суб'єктів з порушенням функції печінки зниження зв'язування ASP2215 призвело до збільшення вільної фракції ASP2215. Параметри впливу ASP2215, скориговані на зв'язування з білком, можна було порівняти в групах з функцією печінки, що вказує на те, що вплив незв'язаного ASP2215 у суб'єктів з легкою або помірно печінковою недостатністю порівняно з таким, що спостерігаються у суб'єктів з нормальною функцією печінки.</p> <p>В цілому, при введенні одноразової дози 10 мг ASP2215 у суб'єктів з нормальною функцією печінки було зареєстровано меншу кількість TEAE в порівнянні з групами з легкою або помірно печінковою недостатністю. Була більш висока частота TEAE (включаючи TEAE, пов'язані з лікарськими препаратами) у суб'єктів в групі легкої печінкової недостатності в порівнянні з суб'єктами в групі помірно печінкової недостатності. Всі TEAE, повідомлені для суб'єктів з різних груп функції печінки, дослідником були враховані як легкі за ступенем тяжкості.</p> <p>В цілому, разова доза 10 мг ASP2215 виявилася безпечною і добре переноситься у здорових суб'єктів з печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Барбашева Н.В (П.І.Б.)</p>


Додаток 30
до Порядку оцінки 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 № 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Ксоспата
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Астеллас Фарма Тех Ко., Лгд. Язу Технолоджи Центр, Японія (виробництво bulk); Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне та вторинне накування, 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	Паралельне дослідження фази 1 для оцінки впливу ітраконазолу, флуконазолу і рифампіцину на фармакокінетику одноразової дози ASP2215 у здорових суб'єктів, 2215-CL-0108
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 29 квітня 2015 року по 2 вересня 2015 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Країни, де проводилося клінічне випробування	Заплановано: приблизно 80 Фактично: 81

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основні цілі:</u> Основними завданнями цього клінічного дослідження були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вивчення впливу одночасного прийому ітраконазолу (ITZ), потужного інгібітору цитохрому (CYP)3A4 і P-глікопротеїну (P-gp), на фармакокінетику одноразової пероральної дози ASP2215 у здорових суб'єктів. • Вивчення впливу одночасного прийому флуконазолу (FLZ), помірний інгібітору CYP3A4, на фармакокінетику одноразової пероральної дози ASP2215 у здорових людей. <p>Вивчення впливу одночасного прийому рифампіцину (RIF), потужного індуктора CYP3A4, на фармакокінетику одноразової пероральної дози ASP2215 у здорових суб'єктів.</p> <p><u>Вторинна мета:</u> Вторинною метою цього клінічного дослідження було:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість одноразової пероральної дози ASP2215 окремо і в комбінації з ITZ, FLZ і RIF.
11. Дизайн клінічного випробування	В цілому, це було відкрите клінічне дослідження (Фаза 1) в паралельних групах, проведене в одному дослідному центрі в США.
12. Основні критерії включення	Здорові суб'єкти чоловічої або жіночої статі у віці від 18 до 55 років включно на скринінгу з індексом маси тіла від 18,5 до 32,0 кг/м ² включно, які надали письмову інформовану згоду, схвалену Наглядовою радою установи, і яким було надано всі включення і жоден із застосовуваних критеріїв виключення не підходив для занесення до цього клінічного дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ASP2215 вводили перорально у формі таблетки по 10 мг. Таблетки були круглими, вкритими плівковою оболонкою, світло-жовтого кольору.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Ітраконазол:</u></p> <p>Ітраконазол (потужний інгібітор CYP3A4 і P-gp) вводили перорально у вигляді перорального розчину 10 мг/мл. Розчин поставлявся як Sporanox® і проводився Janssen Pharmaceuticals, Inc.</p> <p><u>Флуконазол:</u></p> <p>Флуконазол (помірний інгібітор CYP3A4) вводили перорально в таблетках по 200 мг. Таблетки поставлялися як Diflucan® виробництва Roerig. Таблетки були трапецієподібної форми рожевого кольору з вигравіруваними «DIFLUCAN» і «200» на лицьовій стороні і «ROERIG» на зворотному боці.</p> <p><u>Рифампіцин:</u></p> <p>Рифампіцин (потужний індуктор CYP3A4) вводили перорально у вигляді капсул по 300 мг. Капсули поставлялися як Рифадин® виробництва Sanofi-Aventis US, LLC. Капсули були темно-бордового і червоного кольору, з написом «РИФАДИН 300».</p>

15. Супутня терапія	Супутні ЛЗ, що відпускаються за рецептом та без рецепта, а також додаткові і альтернативні ЛЗ (САМ) були заборонені під час цього дослідження, за винятком замісної гормональної терапії і/або періодичного використання ацетамінофену (не більше 2 г/день).																
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.																
17. Критерії оцінки безпеки	Були оцінені такі параметри безпеки: Небажані явища (НЯ - ПР) (природа, частота, тяжкість, час початку/закінчення), стандартні клінічні лабораторні оцінки (гематологія, хімія та аналіз сечі), вимірювання показників життєво важливих функцій (температура порожнини рота, частота дихання, частота пульсу та артеріальний тиск в положенні лежачи), фізичні обстеження та електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях.																
18. Статистичні методи	<u>Безпека</u> Перераховано всі дані з безпеки та переносимості для набору даних для аналізу безпеки. Ці дані не піддавалися формальному статистичному тестуванню. НЯ - ПР були закодовані за допомогою MedDRA (v 16.0). Число і відсоток небажаних явищ, що виникають при лікуванні (TEAE), TEAE, пов'язані з лікарськими препаратами, серйозні TEAE, серйозні TEAE, що призводять до припинення прийому досліджуваного лікарського засобу, і TEAE, за винятком серйозних небажаних явищ (SAE), які дорівнюють або перевищують порогове значення в 5% в будь-якому лікуванні, були підсумовані по системному класу органів (SOC) і кращому терміну. Суттєві зміни на ЕКГ і загальна інтерпретація представлені в списку. Можливі клінічно значущі показники життєдіяльності та результати клінічних лабораторних досліджень були зведені в таблицю.																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>76 (93,8%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>5 (6,2%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>35,3 (9,6)</td> </tr> <tr> <td>Білі</td> <td>46 (56,8%)</td> </tr> <tr> <td>Чорношкірі або афроамериканці</td> <td>26 (32,1%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>6 (7,4%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>3 (3,7%)</td> </tr> </table>	Всього	81	Чоловіки	76 (93,8%)	Жінки	5 (6,2%)	Середній вік (SD)	35,3 (9,6)	Білі	46 (56,8%)	Чорношкірі або афроамериканці	26 (32,1%)	Монголоїдна раса	6 (7,4%)	Інші	3 (3,7%)
Всього	81																
Чоловіки	76 (93,8%)																
Жінки	5 (6,2%)																
Середній вік (SD)	35,3 (9,6)																
Білі	46 (56,8%)																
Чорношкірі або афроамериканці	26 (32,1%)																
Монголоїдна раса	6 (7,4%)																
Інші	3 (3,7%)																
20. Результати ефективності	Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.																

21. Результати безпеки	<p>Не спостерігалось смертей, SAE або TEAE, які призвели б до остаточного припинення прийому досліджуваного лікарського засобу або клінічного дослідження.</p> <p>Найчастішими TEAE, про які повідомлялось, це хроматурія в межах SOC ниркових і сечовивідних розладів, яких зазнали 9 (45,0%) суб'єктів тільки після лікування тільки RIF.</p> <p>В цілому, найбільш частими TEAE, про які повідомлялось в групах лікування: запор, шлунково-кишкові розлади SOC (4 [19,0%] пацієнта з лікуванням тільки ASP2215, 1 [5,0%] пацієнт з лікуванням ITZ + ASP2215, 3 [15, 0%] пацієнта з лікуванням FLZ + ASP2215 та 1 [5,0%] пацієнт, який отримував лікування тільки RIF). Дослідник вважав ці TEAE легкими за ступенем тяжкості і, можливо, пов'язаними з досліджуваним препаратом. Ці TEAE лікувалися тільки за допомогою немедикаментозної терапії.</p> <p>Були повідомлення про потенційно клінічно значущі результати клінічних лабораторних досліджень та показники життєво важливих функцій: у 3 суб'єктів були потенційно клінічно значущі значення печінкових тестів та у 3 суб'єктів були потенційно клінічно значущі значення частоти пульсу. Потенційно клінічно значущі вимірювання систолічного артеріального тиску та діастолічного артеріального тиску спостерігалися у всіх групах лікування. Однак жоден з цих потенційно клінічно значущих результатів не привів до ПР.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>В цілому, спільне введення ASP2215 з ITZ, сильним інгібітором CYP3A4 і P-гр, значно збільшувало вплив ASP2215 (приблизно в 2,21 рази) за рахунок зниження кліренсу (CL/F). Як і очікувалося, менше збільшення системного впливу ASP2215 (приблизно в 1,43 рази) спостерігалось після спільного введення ASP2215 з FLZ, помірним інгібітором CYP3A4. Крім того, RIF, сильний індуктор CYP3A4, значно знижує системний вплив ASP2215 (приблизно на 70%). Таким чином, спільне введення ASP2215 з сильним інгібітором або індуктором CYP3A4 може призвести до значно більшого або меншого, відповідно, системного впливу ASP2215.</p> <p>В цілому ASP2215 вважався безпечним і добре переносився після прийому одноразової пероральної дози тільки 10 мг; у вигляді одноразової пероральної дози 10 мг, вводився спільно з 200 мг ITZ (сильний інгібітор CYP3 A4 і P-гр) (200 мг ITZ два рази на день в 1-й день і 200 мг один раз на день в дні 2-28, 10 мг ASP2215 на 6 день); у вигляді одноразової пероральної дози 10 мг, вводився спільно з 400 мг FLZ (помірний інгібітор CYP3A4) (400 мг в 1-й день і 200 мг один раз на день в дні 2-28; 10 мг ASP2215 на 6-й день) і одноразово перорально дозу 20 мг, вводиться разом з 600 мг RTF (сильний індуктор CYP) (600 мг один раз на день з 1 по 21 день; 20 мг ASP2215 на 8 день) здоровим дорослим суб'єктам.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 <p>(підпис) Барбашева Н.В (П. І. Б.)</p>

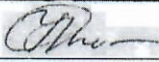
Додаток 30

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

Звіт про клінічні випробування № 6

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 (виробництво bulk); Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серій)
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 досьом
5. Повна назва клінічного дослідження, кодований номер клінічного дослідження	Відкрите дослідження одночасного натискання клавіш на фазі 1/2 для суб'єктів, які брали участь в дослідженні ASP2215, яке спонсорується Astellas, 2215-CL-0109
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1/2
7. Період проведення клінічного випробування	3 3 травня 2016 року по 28 липня 2020 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Країни, де проводилося клінічне випробування	Запланована: залежить від кількості учасників, включених в протоколи, що переходять в це випробування Фактична: 9
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження було надати доступ до продовження лікування для учасників, які брали участь в інших попередніх дослідженнях гільтеритиніба (монотерапія), які спонсорувались компанією Astellas, і для яких, на думку дослідника, продовження лікування могло допомогти учаснику.
11. Дизайн клінічного випробування	Це був багатоцентричний відкритий протокол пролонгації для спонсорованих Астеллас випробувань одного агента гільтеритиніба при гострому мієлоїдному лейкозі (ГМЛ) і поширених солідних пухлинах.

12. Основні критерії включення	<p>Учасники з ГМЛ або розвиненими солідними пухлинами, які брали участь в дослідженні гільтеритиніба, спонсорованого Astellas.</p> <p>Учасники повинні були отримувати гільтеритиніб, могли брати участь в цьому повторному дослідженні з перервою в прийомі досліджуваного лікарського засобу не більше ніж на 2 тижні, отримували користь від продовження лікування, як було визначено дослідником і погодилися не брати участь в іншому інтервенційному дослідженні під час лікування, мали право на участь у цьому дослідженні.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Гільтеритиніб - це пероральна таблетка, яку учасники брали один раз на день без їжі безперервними 28-денними циклами. Учасники були проінструктовані приймати призначену добову дозу, запиваючи водою, щоранку в один і той же час, наскільки це можливо. Гільтеритиніб можна було приймати не менше ніж через 2 години після їжі або за 1 годину до їжі.</p> <p>Учаснику вводили гільтеритиніб в тій же дозі, що й у вихідному дослідженні, в діапазоні від 40 мг до 200 мг. Зниження дози дозволялося поетапно.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується (Не заявляється).
15. Супутня терапія	<p>Лікування супутніми препаратами, які є сильними індукторами цитохрому P450 (CYP)3A, було заборонено. Слід уникати лікування супутніми препаратами, які є сильними інгібіторами або індукторами P-глікопротеїну (P-gp), і супутніми препаратами, які націлені на серотонін-5-гідрокситріптамінових рецепторів 1 або 2B (5HT_{1R} або 5HT_{2BR}) або сигма-неспецифічний рецептор, за винятком ЛЗ, які вважалися абсолютно необхідними для догляду за пацієнтом. Слід уникати лікування супутніми препаратами, які є сильними інгібіторами CYP3A, за винятком антибіотиків, протигрибкових та протівірусних препаратів, які використовуються в якості стандартної терапії для профілактики або лікування інфекцій.</p> <p>Слід дотримуватися обережності при використанні ASP2215 з супутніми препаратами, які, як відомо, подовжують QT або коректують інтервали QT (QTc).</p> <p>Слід дотримуватися обережності при використанні ASP2215 з супутніми препаратами, які є субстратами білка стійкості до раку молочної залози (BCRP).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.
17. Критерії оцінки безпеки	Первинною кінцевою точкою була безпека, виміряна по небажаним явищам (НЯ-ПР) і лабораторним дослідженням безпеки.

18. Статистичні методи	Всі НЯ - ПР оцінювалися за частотою, включаючи серйозні небажані явища (SAE), летальні випадки і припинення лікування через НЯ - ПР. Також реєструвалися ступінь тяжкості, ставлення дослідника до досліджуваного лікарського засобу, тривалість і результат подій. Ці НЯ - ПР були закодовані класом системних органів (SOC) з використанням словника MedDRA. Кількість і відсоток кожної події були розраховані і підсумовані SOC. НЯ - ПР оцінювалися за загальним термінологічним критерієм небажаних явищ Національного інституту раку (NCI-CTCAE) Grade (v4.03).	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Загальний	9
	Чоловічий	3 (33,3%)
	Жіночий	6 (66,7%)
	Середній вік	43,0 (від 23 до 67 років)
	Білий	9 (100%)
20. Результати ефективності	Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.	
21. Результати безпеки	<p>Гільтеритиніб переносився з керованим профілем безпеки. Небажані явища відповідали відомому профілю безпеки гільтеритиніба, і не було виявлено ніяких нових проблем з безпекою.</p> <p>Всі 9 (100%) учасників мали принаймні 1 небажане явище, викликане лікуванням (TEAE), при цьому 5 (55,6%) учасників мали TEAE, пов'язане з досліджуваним препаратом. Серйозні ПР (SAE) мали 5 (55,6%) учасників, при цьому 3 (33,3%) учасників мали SAE, пов'язані з ЛЗ. Один учасник в групі 80 мг/день мав TEAE, що призвело до скасування лікування, яке вважалося пов'язаним з досліджуваним препаратом. Жоден учасник не помер під час дослідження.</p> <p>У одного учасника дослідження було діагностовано COVID-19 під час дослідження, і він видужав під час дослідження.</p>	
22. Висновок (заклучення)	Гільтеритиніб переносився з керованим профілем безпеки. Небажані явища відповідали відомому профілю безпеки гільтеритиніба, і не було виявлено ніяких нових проблем з безпекою.	
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)

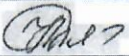
Звіт про клінічні випробування № 7

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 <i>bulk</i>); 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 препарат по повному досьє
5. Повна назва клінічного дослідження, кодований номер клінічного дослідження	Фаза 1, відкрите, рандомізоване паралельне дослідження одноразової дози для оцінки відносної біодоступності між 2 препаратами таблеток ASP2215 у здорових дорослих суб'єктів, 2215-CL-0110
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 10 липня 2015 року по 5 жовтня 2015 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Країни, де проводилося клінічне випробування	Заплановано: приблизно 40 Фактично: 42
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Для визначення відносної біодоступності ASP2215 натщесерце після введення одноразової дози між новою таблеткою і еталонною таблеткою, використаною в дослідженнях фази 1/2.
11. Дизайн клінічного випробування	В цілому, це було рандомізоване відкрите клінічне дослідження в паралельних групах фази 1, проведене в одному дослідному центрі.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки або жінки у віці від 18 до 55 років включно на скринінгу, у яких індекс маси тіла знаходився в діапазоні від 18,5 до 32,0 кг/м ² включно, які надали письмову інформовану згоду, схвалену Наглядовою радою установи, і кому всі включення та жоден із застосовуваних критеріїв виключення не підходили для занесення до цього клінічного дослідження.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Нові (зменшені) таблетки ASP2215 (лікування А) вводили перорально у вигляді круглих, світло-жовтих таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 40 мг.</p> <p>Таблетки порівняння ASP2215 (лікування В) вводили перорально у вигляді круглих світло-жовтих таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 40 мг.</p> <p>Суб'єкти отримували одноразову пероральну дозу 40 мг ASP2215 (у вигляді нових таблеток або еталонних таблеток) з 240 мл води вранці 1-го дня натщесерце.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується (Не заявляється).
15. Супутня терапія	Супутні прописані або не прописані препарати (включаючи вітаміни, оральні контрацептиви, натуральні та рослинні засоби (наприклад, звіробій)) були заборонені за 2 тижні до введення досліджуваного лікарського засобу та під час цього клінічного дослідження, за винятком замісної гормональної терапії і/або епізодичній терапії, використання парацетамолу (до 2 г/добу) після схвалення дослідником.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.
17. Критерії оцінки безпеки	Були оцінені такі параметри безпеки: небажані явища /побічні реакції/ (ПР) (природа, частота, тяжкість, час початку/закінчення), стандартні клінічні лабораторні оцінки (гематологія, хімія, загальний аналіз сечі), вимірювання показників життєдіяльності (температура тіла, пульс та артеріальний тиск в положенні лежачи на спині), фізичне обстеження і стандартна електрокардіограма в 12 відведеннях (ЕКГ).
18. Статистичні методи	<p><u>Безпека</u></p> <p>ПР були закодовані за допомогою MedDRA (v 12.0). Всі ПР відображаються в списках. Кількість і відсоток небажаних явищ, що виникають в результаті лікування (TEAE), пов'язаних з лікарськими препаратами, серйозних TEAE, що призводять до припинення прийому досліджуваного лікарського засобу, і TEAE, за винятком серйозних небажаних явищ (SAE), які дорівнюють або перевищують порогове значення не менше 2 суб'єктів в будь-якій групі лікування, були підсумовані за системним класом органів (SOC) і кращим терміном.</p> <p>Лабораторні дані відображалися в списках. Лабораторні відхилення оцінювалися для ферментів печінки та загального білірубину на основі потенційно клінічно значущих лабораторних критеріїв. Кількість і відсоток суб'єктів, які відповідали потенційно клінічно значущим критеріям значень ферментів печінки і загального білірубину до включення в кінцевий аналіз дослідження, підсумовані за групами лікування.</p> <p>Вимірювання показників життєдіяльності відображалися в списках, і результати та зміни в порівнянні з вихідним рівнем були описово підсумовані для кожної тимчасової точки по групах лікування. Таблиці потенційно клінічно значущих показників життєдіяльності були створені з використанням вихідного значення та максимального/мінімального значення, отриманого під час лікування для кожного суб'єкта для кожної групи лікування.</p> <p>Ніяких офіційних списків або резюме медичних оглядів надано не було.</p>
	Стандартні результати ЕКГ в 12 відведеннях були підсумовані за групами лікування. Кількісні показники ЕКГ і загальні інтерпретації були представлені з використанням стандартних таблиць і списків.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<table> <tr><td>Всього</td><td>42</td></tr> <tr><td>Чоловіки</td><td>40 (95,2%)</td></tr> <tr><td>Жінки</td><td>2 (4,8%)</td></tr> <tr><td>Білі</td><td>22 (52,4%)</td></tr> <tr><td>Середній вік (SD)</td><td>34,8 (8,8%)</td></tr> <tr><td>Чорношкірі або афроамериканці</td><td>16 (38,1%)</td></tr> <tr><td>Монголоїдна раса</td><td>2 (4,8%)</td></tr> <tr><td>Корінні жителі Гаваїв або інших островів Тихого океану</td><td>1 (2,4%)</td></tr> <tr><td>Інші</td><td>1 (2,4%)</td></tr> </table>	Всього	42	Чоловіки	40 (95,2%)	Жінки	2 (4,8%)	Білі	22 (52,4%)	Середній вік (SD)	34,8 (8,8%)	Чорношкірі або афроамериканці	16 (38,1%)	Монголоїдна раса	2 (4,8%)	Корінні жителі Гаваїв або інших островів Тихого океану	1 (2,4%)	Інші	1 (2,4%)
Всього	42																		
Чоловіки	40 (95,2%)																		
Жінки	2 (4,8%)																		
Білі	22 (52,4%)																		
Середній вік (SD)	34,8 (8,8%)																		
Чорношкірі або афроамериканці	16 (38,1%)																		
Монголоїдна раса	2 (4,8%)																		
Корінні жителі Гаваїв або інших островів Тихого океану	1 (2,4%)																		
Інші	1 (2,4%)																		
20. Результати ефективності	Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.																		
21. Результати безпеки	<p>Не було випадків смерті, серйозних ПР (SAE), пов'язаних з прийомом ЛЗ, або ТЕАЕ, які призвели б до остаточного припинення прийому досліджуваного лікарського засобу під час проведення цього клінічного дослідження.</p> <p>У групі лікування нової таблеткою 40 мг ASP2215 було зареєстровано 3 ТЕАЕ для 1 пацієнта, з яких 1 ТЕАЕ, пов'язане з діареєю, було визнано, можливо, пов'язаним з прийомом досліджуваного лікарського засобу. У групі лікування еталонними таблетками ASP2215 по 40 мг повідомлялося про 6 ТЕАЕ для 4 (19,0%) пацієнтів, з яких 5 ТЕАЕ (біль в кінцівках, головний біль, безсоння, пухирі та медикаментозне висипання) для 3 (14,3%) пацієнтів, як вважається дослідником, були пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <p>У групі лікування новою таблеткою 40 мг ASP2215 спостерігалася менше ТЕАЕ і пов'язаних з лікарським засобом ТЕАЕ, ніж в групі лікування еталонною таблеткою 40 мг ASP2215. Всі ТЕАЕ, пов'язані з ЛЗ, дослідником були класифіковані як легкі.</p> <p>В цілому, найбільш часто описуваним ТЕАЕ був головний біль в межах SOC. Розлади нервової системи, які зазнали 2 (9,5%) піддослідних тільки в групі лікування еталонними таблетками 40 мг ASP2215.</p> <p>Ні в одному з клінічних лабораторних аналізів гематології або загального аналізу сечі не спостерігалася потенційно клінічно значущих змін.</p> <p>Потенційно клінічно значущих змін не спостерігалася в біохімічному аналізі за винятком 1 пацієнта у новій групі лікування таблетками 40 мг ASP2215, які мали підвищені значення тесту АСТ (8 × верхня межа нормальності) на 30-й день при ESV, який був класифікований як ТЕАЕ порушення функції печінки.</p> <p>Не спостерігалася потенційно клінічно значущих змін значень температури тіла або частоти пульсу. Потенційно клінічно значущі зміни як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску, значення тиску вище та нижче базової лінії відповідно до заздалегідь визначених критеріїв в обох лікувальних групах; проте жодних змін не було зареєстровано як повідомлення про ПР.</p>																		

	Відхилення ЕКГ в 12 відведеннях спостерігалися в обох групах лікування; проте жодне з них не було визнане дослідником клінічно значущим.
22. Висновок (заключення)	<p>Нещодавно було розроблено нову формулу таблетки меншої дози 40 мг для 40 мг ASP2215. Це дослідження було призначене для визначення відносної біодоступності ASP2215 між новими таблетками та еталонними таблетками.</p> <p>Середні геометричні коефіцієнти LS становили 89,33% (90% довірчий інтервал [ДІ]: 78,20, 102,04), 89,40% (90% ДІ: 78,23, 102,16) і 93,21% (90% ДІ: 80,75, 107,60) для площі під кривою концентрація-час від моменту дозування, екстрапольованої на нескінченність часу (AUC_{inf}), площі під кривою концентрація-час від моменту дозування до останнього вимірювана концентрація (AUC_{last}) та максимальна концентрація (C_{max}) відповідно і включала одиницю, тобто 100%, що свідчить про те, що індекси експозиції були порівнянними між новою та еталонною таблетками. Ці дані вказують на те, що відносна біодоступність ASP2215 порівнянна між новими та еталонними таблетками.</p> <p>В цілому, ASP2215 (як нові, так і еталонні склади) вважалася безпечною і добре переноситься у вигляді одноразової пероральної дози 40 мг, призначеної здоровим чоловікам та жінкам.</p>

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

Додаток 30

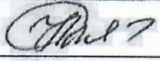
до Порядку експертизи реєстраційних досьє на лікарські засоби, що подаються для державної реєстрації (перереєстрації), а також експертизи досьє про внесення змін до реєстраційних матеріалів під час дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічні випробування № 8

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 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 планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Дослідження фази 1 по вивченню впливу їжі на фармакокінетику ASP2215 у здорових дорослих суб'єктів, 2215-CL-0113
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 19 січня 2017 року по 26 березня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Країни, де проводилося клінічне випробування	Заплановано: 32 Фактично: 32
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна ціль</u> Визначити вплив їжі на фармакокінетику ASP2215. <u>Вторинна ціль</u> Оцінити безпеку і переносимість одноразової дози 40 мг ASP2215 натщесерце і після їжі.
11. Дизайн клінічного випробування	В цілому дослідження проводилося по відкритій рандомізованій паралельній схемі.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки або жінки у віці від 18 до 55 років включно на скринінгу, у яких індекс маси тіла знаходився в діапазоні від 18,5 до 32,0 кг/м ² включно, які надали письмову інформовану згоду, схвалену Наглядовою радою установи, і кому всі включення і жодного із застосованих критеріїв виключення, мали право на включення до цього клінічного дослідження.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ASP2215, круглі, світло-жовті таблетки, вкриті плівковою оболонкою, вводили перорально натщесерце та після їжі і містили єдину дозу активного інгредієнта 40 мг. Доза натщесерце: після нічного голодування тривалістю не менше 10 годин суб'єкти отримували одноразову дозу 40 мг ASP2215 з 240 мл води. Доза після їжі: після нічного голодування тривалістю не менше 10 годин суб'єкти починали зі сніданку з високим вмістом жирів. Піддослідні мали з'їсти сніданок за 30 хвилин або менше. Одноразова доза 40 мг ASP2215 вводилася з 240 мл води через 30 хвилин після початку сніданку.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується (Не заявляється).
15. Супутня терапія	Суб'єктам не дозволяли приймати будь-які супутні ЛЗ від дня початку до кінця закінчення дослідження, крім наступних дозволених ЛЗ: <ul style="list-style-type: none"> • Ацетамінофен (не більше 2 г/добу) • Актуальні дерматологічні продукти, включаючи кортикостероїди, і • Замісна гормональна терапія.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.
17. Критерії оцінки безпеки	Вторинні параметри безпеки, оцінені для ASP2215 включали наступне: <ul style="list-style-type: none"> • Неприятливі події (побічні реакції, ПР) (природа, частота, тяжкість, час початку/закінчення) • Клінічні лабораторні дослідження (гематологія, біохімія, аналіз сечі) • Вимірювання основних показників життєдіяльності (оральна температура, пульс та артеріальний тиск у положенні лежачи на спині) • Фізичне обстеження • Електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях
18. Статистичні методи	<u>Безпека</u> <p>ПР були закодовані за допомогою MedDRA (версія 17.1). ПР, що почалося в будь-який час від першого прийому до останньої запланованої процедури, було класифіковано як таке, що виникло після лікування для включення в зведені таблиці. Огляд і окремі зведення за системними класами органів (SOC) та кращого терміну для числа і відсотки суб'єктів з небажаними явищами, що виникають в результаті лікування (TEAE), TEAE, пов'язаними з лікарськими препаратами, TEAE, що ведуть до скасування лікування, були представлені групами лікування. В огляд також включені кількість і відсоток суб'єктів з серйозними TEAE, пов'язаними з ЛЗ, TEAE, що ведуть до смерті, TEAE, пов'язаними з ЛЗ, що призводять до вмирання та смерті. Всі дані ПР були представлені в списку,</p>

	<p>ПР, пов'язані з лікарськими препаратами, ПР, що ведуть до смерті, серйозні небажані явища (SAE) і ПР, що ведуть до скасування лікування.</p> <p>Лабораторні дані відображалися в списках. Лабораторні відхилення оцінювалися для ферментів печінки та загального білірубину на основі потенційно клінічно значущих лабораторних критеріїв. Кількість і відсоток суб'єктів, які відповідали потенційно клінічно значущим критеріям значень ферментів печінки та загального білірубину (до включення в кінцеве дослідження) підсумовані по групах лікування. Кількісні клінічні лабораторні змінні (наприклад, гематологія, біохімія та аналіз сечі) використовувалися для узагальнення результатів і змін у порівнянні з вихідним рівнем в залежності від лікування і часу. Лабораторні відхилення, які дослідник вважав потенційно клінічно значущими, реєструвалися в базі даних як ПР. Кожен лабораторний результат класифікувався як низький (L), нормальний (N), або високий (H), відповідно до лабораторно наданих контрольних діапазонів.</p> <p>Для лабораторних вимірювань гематології та біохімії використовувалася описова статистика для узагальнення результатів і відхилень від початкового рівня в залежності від стану годування та відвідування.</p> <p>Вимірювання показників життєдіяльності відображаються в списках та результатах, а зміни в порівнянні з вихідним рівнем були описово підсумовані для кожної тимчасової точки по групам лікування.</p> <p>Представлено кількість і відсоток суб'єктів з нормальними, ненормальними - не клінічно значущими та ненормальними - клінічно значущими результатами ЕКГ під час лікування. Стандартні результати ЕКГ в 12 відведеннях були підсумовані по групам лікування. Кількісні змінні ЕКГ і загальна інтерпретація представлені з використанням стандартних таблиць і списків.</p> <p>Ніяких офіційних списків або резюме медичних оглядів надано не було.</p>												
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>28 (87,5%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>4 (12,5%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>39,8 (7,3%)</td> </tr> <tr> <td>Білі</td> <td>15 (46,9%)</td> </tr> <tr> <td>Чорні або афроамериканці</td> <td>17 (53,1%)</td> </tr> </table>	Всього	32	Чоловіки	28 (87,5%)	Жінки	4 (12,5%)	Середній вік (SD)	39,8 (7,3%)	Білі	15 (46,9%)	Чорні або афроамериканці	17 (53,1%)
Всього	32												
Чоловіки	28 (87,5%)												
Жінки	4 (12,5%)												
Середній вік (SD)	39,8 (7,3%)												
Білі	15 (46,9%)												
Чорні або афроамериканці	17 (53,1%)												
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Ефективність в цьому дослідженні не оцінювалася.</p>												
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Не було смертей, SAE або TEAE, які призвели до відміни лікування під час проведення цього дослідження. Не було важливих виявлених або потенційно ризикованих подій під час дослідження. Крім того, не було клінічно значущої лабораторної аномалії аспартатамінотрансферази (AST), аланіну амінотрансферази (ALT) або креатинінази. Загалом у 11 (34,4%) обстежених було зареєстровано 19 TEAE.</p> <p>Було зареєстровано дев'ять TEAE у 5 (31,3%) пацієнтів ASP2215 групи лікування, яку годували 40 мг, і 10 TEAEs було зареєстровано для 6 (37,5%) пацієнтів у групі лікування ASP2215 40 мг натще. Усі TEAE були розглянуті дослідником як ті, що мають легкий ступінь тяжкості, за винятком TEAE головний біль, який дослідник розцінив як середньої тяжкості. Два TEAE (діарея та метеоризм), про які повідомили для 1 (6,3%) пацієнта, дослідником були розглянуті як можливо пов'язані з досліджуваним препаратом.</p>												

	<p>В цілому, серед найбільш часто описуваних ТЕАЕ було 2 випадки носової кровотечі в межах SOC респіраторних, торакальних і медіастинальних розладів, які були зареєстровані у 1 (6,3%) пацієнта в групі лікування ASP2215 40 мг натщесерце. Дослідник вважав, що всі ТЕАЕ при носовій кровотечі не пов'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>Не було клінічно значущих результатів клінічних лабораторних досліджень, показників життєдіяльності або ЕКГ в 12 відведеннях.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Умови годування знижували швидкість абсорбції ASP2215 в порівнянні з умовами голодування. Проте загальний вплив ASP2215 був порівнянним у здорових дорослих суб'єктів, яким вводили одноразову пероральну дозу 40 мг ASP2215 натщесерце і після їжі. Отже, ASP2215 можна вводити незалежно від їжі.</p> <p>Було показано, що разова доза 40 мг ASP2215 безпечна і добре переноситься здоровими суб'єктами в умовах голодування та прийому їжі.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<div style="text-align: center;">  _____ (підпис) Барбашева Н.В. (П. І. Б.) </div>

№Додаток 30
до Порядку оцінки 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 № 9

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 (виробництво <i>bulk</i>); 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	Відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження фази 3 ASP2215 в порівнянні з хіміотерапією Salvage у пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ) з мутацією FLT3, 2215-CL-0301
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	З 20 жовтня 2015 року по 17 вересня 2018 року (дата припинення подачі даних)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	14 країн (США, Канада, Бельгія, Франція, Іспанія, Італія, Великобританія, Польща, Німеччина, Японія, Республіка Корея, Тайвань [Китайська Республіка], Туреччина та Ізраїль)
9. Країни, де проводилося клінічне випробування	Заплановано: приблизно 369 Фактично: 371
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основними цілями дослідження були: 1) визначити клінічну користь терапії гільтеритинібом у пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ) з мутацією FMS-подібною тирозинкінази 3 (FLT3), які були несприйнятливі до терапії ГМЛ першої лінії або мали рецидив після неї, як показано із загальним виживанням (OS) в порівнянні з «хіміотерапією порятунку» і 2) для визначення ефективності терапії гільтеритинібом, що оцінюється за швидкістю повної ремісії (CR) і повної ремісії з частковим гематологічним відновленням (CRh) у пацієнтів з FLT3-мутованим ГМЛ, які були несприйнятливими до терапії ГМЛ першої лінії або у них виник рецидив. Ключовими вторинними цілями дослідження були: 1) визначення загальної ефективності гільтеритиніба щодо виживання без подій (EFS) в порівнянні з хіміотерапією порятунку і 2) визначення загальної ефективності гільтеритиніба

	<p>щодо частоти повної відповіді в порівнянні з хіміотерапією порятунку.</p> <p>Інші другорядні цілі дослідження полягали в оцінці безпеки та ефективності терапії гільтеритинібом в порівнянні з хіміотерапією порятунку з точки зору: виживання без лейкемії (LFS), тривалості ремісії, частоти CRh, сумарною повною ремісією (CRc), коефіцієнта конверсії трансфузій, частоти підтримуючих переливань, частоти трансплантації, повідомлень пацієнтом про стомлюваність (Короткий перелік показників втоми [BFI]), небажані явища (НЯ - ПР), результати лабораторних аналізів безпеки, показники життєво важливих функцій, офтальмологічні обстеження, електрокардіограми (ЕКГ) і показників ефективності Східної спільної онкологічної групи (ECOG) та оцінка концентрації гільтеритиніба (і відповідних метаболітів) в плазмі та популяційної фармакокінетики.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Фаза 3, відкрите, багатоцентрове, рандомізоване дослідження.
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти чоловічої або жіночої статі, які вважалися дорослими відповідно до місцевого законодавства на момент підписання інформованої згоди.</p> <p>Пацієнти, яким був поставлений діагноз первинного ГМЛІ чи ГМЛІ, вторинного по відношенню до мієлодиспластичного синдрому (МДС) за класифікацією ВООЗ.</p> <p>Пацієнти, які були несприйнятливі до терапії ГМЛІ першої лінії або мали рецидив (з або без трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин [ТГСК]).</p> <p>Пацієнти з позитивним результатом на мутацію FLT3 в кістковому мозку або цільній крові, як визначено центральним тестом за допомогою FLT3 CDx.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Гільтеритиніб дається в вигляді таблетки для прийому всередину з 40 мг активного інгредієнта. Пацієнти приймали гільтеритиніб один раз на день безперервними 28-денними циклами. Пацієнти були проінструктовані приймати добову дозу 120 мг (3 таблетки по 40 мг), запиваючи водою якомога ближче до одного й того ж часу щоранку. Гільтеритиніб можна приймати як мінімум за 2 години після або за 1 годину до їжі.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Пацієнти, рандомізовані в групу «хіміотерапії порятунку», отримували LoDAC, азацитидин, індукційну хіміотерапію MEC або індукційну хіміотерапію FLAG-IDA, що вводиться у вигляді 28-денних циклів відповідно до інституційних рекомендацій з приготування/введення хіміотерапевтичних продуктів.
15. Супутня терапія	<p>Супутні ЛЗ були дозволені, за винятком таких ЛЗ, які були заборонені:</p> <p>Тільки група ASP2215:</p> <p>Лікування супутніми препаратами, які є сильними індукторами CYP3A, було заборонено. Слід уникати лікування супутніми ЛЗ, які є сильними інгібіторами або індукторами P-gp, і супутніми ЛЗ, які націлені на серотоніновий 5HT₁R або 5HT_{2B}R або неспецифічний сигма рецептор, за винятком ЛЗ, які вважаються абсолютно необхідними для догляду за пацієнтом. Слід уникати лікування супутніми препаратами, які є сильними інгібіторами CYP3A, за винятком антибіотиків, противірусних препаратів, які використовуються в якості стандартного лікування для профілактики або лікування інфекцій. Якщо одночасно використовувалися інгібітори CYP3A, пацієнти повинні були контролюватися на предмет НЯ - ПР.</p>

	<p>Група ASP2215 і група хіміотерапії: Будь-які інші методи лікування ГМЛ (включаючи, крім іншого, хіміотерапію, променеву терапію, хірургічне втручання, імунотерапію або клітинну терапію) були заборонені під час терапії, за винятком прийому гідроксимочевини щодня на термін до 2 тижнів для підтримки абсолютної кількості бластів нижче $50 \times 10^9/\text{л}$ і профілактичної інтратекальної хіміотерапії, краніального опромінення та інфузії донорських лімфоцитів як частину плану лікування ТГСК.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Первинні кінцеві точки ефективності: OS (тільки друга проміжна й остаточна) і частота CR/CRh (тільки перша проміжна) <ul style="list-style-type: none"> o Примітка: частота CR/CRh була супутньою кінцевою точкою дослідження і аналізувалася на основі набору даних аналізу відповіді на першому етапі тільки в групі гільтеритиніба. Частота CR/CRh була описово резюмована в остаточному аналізі для обох груп лікування. • Ключові вторинні кінцеві точки ефективності: EFS і CR • Інші вторинні кінцеві точки ефективності: LFS, частота CRh, частота CRc, тривалість ремісії, коефіцієнт конверсії переливання і частота підтримуючого переливання, частота трансплантації та BFI <ul style="list-style-type: none"> o Визначення відповіді: CR, CRp, CRi, CRc, CRh, часткова ремісія (PR), не підлягає оцінці/NR, рецидив і краща відповідь
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека оцінювалася шляхом оцінки наступних змінних в обрані моменти часу протягом усього дослідження: НЯ - ІПР, результати лабораторних досліджень безпеки, показники життєво важливих функцій, офтальмологічні обстеження, ЕКГ і показники ефективності ECOG.</p>
18. Статистичні методи	<p>Первинний аналіз OS був заснований на ІТТ. Одностороннє значення P для перевірки гіпотези було виконано з використанням стратифікованого лог-рангового тесту (первинний тест) з стратами (за технологією інтерактивної відповіді [IRT]) для контролю відповіді на терапію ГМЛ першої лінії та попередньо обрану хіміотерапію порятунку.</p> <p>Аналіз чутливості OS включав наступне: Той же аналіз, що і первинний аналіз, але тільки з включенням пацієнтів в FAS. Той же аналіз, що і первинний аналіз, але тільки з включенням пацієнтів в PPS.</p> <p>Використання стратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса зі стратами для контролю відповіді на терапію ГМЛ першої лінії та попередньо обрану хіміотерапію порятунку для пацієнтів в ІТТ. Той же аналіз, що і первинний аналіз, але з переглядом OS на HSCT. Той же аналіз, що і первинний аналіз, але з переглядом OS на першому етапі нової протилейкозної терапії. Використання стратифікованої моделі пропорційних ризиків Кокса зі стратами для контролю відповіді на терапію ГМЛ першої лінії та попередньо обраної хіміотерапії порятунку і початок нової антілейкозної терапії як бінарна коваріата, що залежить від часу, для пацієнтів в ІТТ.</p>

Додатковий аналіз чутливості був проведений з використанням нового тесту на рівність 2 функцій виживання, заснованого на зважених відмінностях кривих Каплана-Мейера з оцінкою різниці обмеженого середнього часу виживання та його 95% довірчого інтервалу з наперед заданим часом відсікання через 18 місяців. Термін в 18 місяців було визначено, щоб гарантувати, що розумна кількість пацієнтів все ще перебуває в групі ризику на дату закінчення.

Також був проведений спеціальний аналіз чутливості OS на ITT-пацієнтах, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу.

Ключова вторинна кінцева точка ефективності EFS була проаналізована таким же чином, як і вторинна кінцева точка OS. Одностороннє значення P для перевірки гіпотези було виконано з використанням стратифікованого лог-рангового тесту з стратами (на IRT) для контролю відповіді на терапію ГМЛ першої лінії та попередньо обрану хіміотерапію порятунку. Також був проведений спеціальний аналіз чутливості EFS з використанням даних довгострокового спостереження за смертю і новими методами лікування ГМЛ.

Ключова вторинна кінцева точка ефективності - частота повної відповіді - була проаналізована з використанням тесту Кохрана-Мантеля-Хензель (CMH) для контролю відповіді на терапію ГМЛ першої лінії та попередньо обрану хіміотерапію порятунку (на IRT) в ITT.

Частота CR/CRh оцінювалася таким же чином, як і частота CR, з використанням тесту CMH для контролю відповіді на терапію ГМЛ першої лінії та попередньо обрану хіміотерапію порятунку для пацієнтів в ITT. Кількість і відсоток пацієнтів з CR/CRh були підсумовані для кожної групи лікування разом з точним 95% довірчим інтервалом, заснованим на біноміальному розподілі. Була розрахована різниця в лікуванні і 95% довірчий інтервал. Тривалість CR/CRh і час до першого і кращого CR/CRh підсумовували таким же чином, як тривалість CR і час до CR, відповідно, для пацієнтів, які досягли або CR, або CRh в ITT. Була надана медіана тривалості CR/CRh, розрахована по зворотній кривій Каплана-Мейера. Аналіз чутливості для частоти CR/CRh включав наступне (на підставі первинного аналізу): ITT і отримання як мінімум 1 дози досліджуваного лікарського засобу; ITT з мінімум 1 оцінкою кісткового мозку після базового рівня; FAS; PPS; і ITT з частотою CR/CRh до HSCT.

LFS і тривалість ремісії (включаючи тривалість CRc, тривалість CR і тривалість відповіді) були проаналізовані для пацієнтів, які досягли ремісії, з використанням стратифікованого лог-рангового тесту з стратами для контролю відповіді на терапію ГМЛ першої лінії та попередньо обрану хіміотерапію порятунку. Розраховували відношення ризиків (HR) лікувального ефекту і 95% довірчий інтервал. Крива виживання та медіана були оцінені з використанням методу Каплана-Мейера і представлені разом з відповідним 95% довірчим інтервалом.

Кількість і відсоток пацієнтів з CRc були підсумовані для кожної групи лікування разом з точним 95% довірчим інтервалом, заснованим на біноміальному розподілі. Також була розрахована різниця в лікуванні та 95% довірчий інтервал.

Кількість і відсоток пацієнтів, які досягли найкращої відповіді (CR, CRi, CRp, PR, NR і не піддаються оцінці), були підсумовані за групами лікування. Час до CRc, час до CR і час до відповіді було підсумовано з використанням описової статистики (середнє, стандартне відхилення, мінімум, максимум і медіана) для пацієнтів, які досягли ремісії в ITT.

Були підсумовані всі НЯ - ПР, зареєстровані під час лікування, в тому числі протягом 30 днів з моменту останнього досліджуваного лікування. НЯ - ПР були закодовані за класом системного органу (SOC) і кращого терміну (PT) з використанням MedDRA v19.1 і класифіковані з використанням загальних критеріїв термінології для небажаних явищ Національного інституту раку (NCI-CTCAE) v4.03. Зведені таблиці по SOC і PT були створені для кожної групи лікування для всіх небажаних явищ, що виникають при лікуванні (TEAE), TEAE, пов'язаних з ЛЗ, серйозних TEAsE, серйозних TEAE, пов'язаних з ЛЗ, TEAE, які призводять до смерті, TEAE, пов'язаних з ЛЗ, які призводять до смерті, TEAE, що ведуть до безповоротного припинення лікування, TEAE, пов'язані з ЛЗ, що ведуть до безповоротного припинення лікування, TEAE ступеня 3 або вище, TEAE ступеня 3 або вище, пов'язані з ЛЗ, і смерті з будь-якої причини. Кількість і відсоток пацієнтів з TEAE, а також кількість подій, скоригованих за пацієнто-роками від впливу лікарського засобу, відповідно до класифікації SOC і PT, були підсумовані для кожної групи лікування і надані для TEAE, TEAE, пов'язаних з ЛЗ, серйозних TEAsE, серйозних TEAE, пов'язаних з ЛЗ, TEAE, які призводять до смерті, TEAE, пов'язаних з ЛЗ, які призводять до смерті TEAE, що ведуть до остаточного припинення лікування, TEAE, пов'язаних з лікарськими препаратами, що призводять до остаточного припинення лікування, Число і відсоток пацієнтів з TEAE, класифіковані по SOC і PT, були підсумовані для TEAE для кожної групи лікування, за винятком серйозних побічних явищ, які були рівні або перевищували граничне значення 5% в будь-якій групі лікування, загальні TEAE, які були рівні або перевищували порогове значення в 10% в будь-якій групі лікування і поширені TEAE, пов'язані з ЛЗ, які були рівні або перевищували граничне значення в 10% в будь-якій групі лікування. Кількість і відсоток пацієнтів з TEAE, класифіковані тільки по PT, були підсумовані для кожної групи лікування TEAE і TEAE, пов'язаних з лікарськими препаратами. Кількість і відсоток пацієнтів з НЯ - ПР, що представляють особливий інтерес з точки зору безпеки при застосуванні гільтеритиніба, відповідно до категорії, що представляє інтерес з точки зору безпеки ПР, і PT, були підсумовані для кожної групи лікування НЯ - ПР, що представляють особливий інтерес з точки зору безпеки. TEAE ступеня 3 або вище з особливим інтересом безпеки і пов'язані з ЛЗ TEAE ступеня 3 або вище з особливим інтересом безпеки. Кількість і відсоток пацієнтів з TEAE, класифіковані по SOC і PT, були підсумовані за ступенем тяжкості NCI-CTCAE і по відношенню до досліджуваного лікарського засобу. Пов'язані з лікарськими засобами НЯ - ПР (TEAE) були представлені аналогічним чином тільки за ступенем тяжкості. були підсумовані за ступенем тяжкості NCI-CTCAE і по відношенню до досліджуваного лікарського засобу. Пов'язані з лікарськими засобами TEAE були представлені аналогічним чином тільки за ступенем тяжкості. були підсумовані за ступенем тяжкості NCI-CTCAE і по відношенню до досліджуваного лікарського засобу. Пов'язані з лікарськими засобами TEAE були представлені аналогічним чином тільки за ступенем тяжкості.

Кількісні клінічні лабораторні змінні, такі як гематологія, біохімія і коагуляція, були підсумовані для кожної групи лікування з використанням середнього, стандартного відхилення, мінімуму, максимуму та медіани при кожному відвідуванні. Лабораторні результати також оцінювалися з використанням NCI-CTCAE, де це можливо. Кількість і відсоток пацієнтів з потенційно клінічно значущими значеннями ферментів печінки та загального білірубину (TBL) протягом періоду дослідження також були представлені для кожної групи лікування. Показники життєво важливих функцій були підсумовані з використанням середнього, стандартного відхилення, мінімуму, максимуму та медіани для кожної групи лікування і номеру візиту в клініку.

	<p>Як для кількісних клінічних змінних, так і для показників життєдіяльності, були розраховані внутрішньо-пацієнтські зміни відносно базового рівня.</p> <p>Таблиці частоти якісних офтальмологічних змінних були представлені в залежності від лікування при кожному відвідуванні для кожного ока. Кількісні офтальмологічні змінні були підсумовані з використанням середнього, стандартного відхилення, мінімуму, максимуму та медіани за групою лікування при кожному відвідуванні для кожного ока.</p> <p>Змінні ЕКГ були підсумовані для кожної групи лікування з використанням середнього, стандартного відхилення, мінімуму, максимуму та медіани на кожному візиті для лікування і в кожен момент часу, включаючи зміни в порівнянні з вихідним рівнем. Кількість і відсоток пацієнтів з нормальними і ненормальними результатами, оціненими центральним оглядом для загальної інтерпретації, були табульовані за групою лікування при кожному відвідуванні лікування і в кожен момент часу. QTcF був підсумований з використанням таблиць частот для кожної групи лікування при кожному відвідуванні лікування і тимчасової точки для значень клінічної значущості та за частотою пацієнтів з відхиленнями від вихідного рівня клінічної значущості. Кількість і відсоток пацієнтів з аномаліями ЕКГ в 12 відведеннях, а також кількість і відсоток пацієнтів, у яких змінилися показники ЕКГ у 12 відведеннях від нормального на початковому рівні до аномального були зведені в таблицю лікування під час кожного відвідування та часу.</p>																						
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<table border="0"> <tr> <td>Всього</td> <td>371</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>201 (54,2%)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>170 (45,8%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>58,5 (14,7%)</td> </tr> <tr> <td>Білий</td> <td>220 (61,5%)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>102 (28,5%)</td> </tr> <tr> <td>Чорний або афроамериканець</td> <td>21 (5,9%)</td> </tr> <tr> <td>Корінний житель Гавайських островів або інших тихоокеанських островів</td> <td>1 (0,3%)</td> </tr> <tr> <td>Невідомо</td> <td>8 (2,2%)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>6 (1,7%)</td> </tr> <tr> <td>Відсутні</td> <td>13 (3,5%)</td> </tr> </table>	Всього	371	Жінки	201 (54,2%)	Чоловіки	170 (45,8%)	Середній вік (SD)	58,5 (14,7%)	Білий	220 (61,5%)	Монголоїдна раса	102 (28,5%)	Чорний або афроамериканець	21 (5,9%)	Корінний житель Гавайських островів або інших тихоокеанських островів	1 (0,3%)	Невідомо	8 (2,2%)	Інші	6 (1,7%)	Відсутні	13 (3,5%)
Всього	371																						
Жінки	201 (54,2%)																						
Чоловіки	170 (45,8%)																						
Середній вік (SD)	58,5 (14,7%)																						
Білий	220 (61,5%)																						
Монголоїдна раса	102 (28,5%)																						
Чорний або афроамериканець	21 (5,9%)																						
Корінний житель Гавайських островів або інших тихоокеанських островів	1 (0,3%)																						
Невідомо	8 (2,2%)																						
Інші	6 (1,7%)																						
Відсутні	13 (3,5%)																						
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>В остаточному аналізі цього дослідження мета спільного первинного дослідження OS була досягнута (HR: 0,637; 95% CI: 0,490, 0,830; одностороннє значення P: 0,0004); медіана OS була 9,3 місяців в групі гільтеритиніба в порівнянні з 5,6 місяців в групі хіміотерапії порятунку. Ймовірність виживання була вище в групі гільтеритиніба в порівнянні з групою хіміотерапії порятунку через 6 місяців і 12 місяців. При детальному аналізі пацієнтів під час HSCT, OS також було значно довше в групі гільтеритиніба в порівнянні з групою хіміотерапії порятунку (медіана OS: 8,3 місяці проти 5,3 місяців) (OR: 0,575; 95% ДІ: 0,434, 0,762; одностороннє значення P: < 0,0001). Медіана OS також була більше в групі гільтеритиніба в порівнянні з групою хіміотерапії порятунку для додаткових аналізів чутливості, наприклад, відбором пацієнтів під час нової протилейкозної терапії та з популяцією FAS. Ефект від OS лікування був постійним в більшості проаналізованих підгруп; однак цей результат слід інтерпретувати з обережністю через невелику кількість пацієнтів.</p>																						

Медіана OS була аналогічною в групі гільтеритиніба для пацієнтів, у яких доза була збільшена (доза 200 мг; 8,9 місяців), зменшена (доза 80 мг; 10,8 місяців) або залишалася на рівні 120 мг (8,9 місяців). Імовірність виживання була аналогічною в групі гільтеритиніба для пацієнтів, у яких доза була збільшена, зменшена або залишалася на рівні 120 мг через 6 місяців (69,9%, 69,0% і 61,3% відповідно) і 12 місяців (33,3 %, 44,4% і 36,2% відповідно). Слід зазначити, що групи корекції дози не були рандомізовані, і тому вплив корекції дози слід інтерпретувати з обережністю.

Ключова вторинна мета дослідження EFS не була досягнута, але показала сприятливу тенденцію в групі гільтеритиніба (HR: 0,793; 95% ДІ: 0,577, 1,089; одностороннє значення P: 0,0415). Середня медіана EFS складала 2,8 місяці в групі гільтеритиніба в порівнянні з 0,7 місяця в групі хіміотерапії порятунку. Медіана EFS також мала тенденцію до збільшення тривалості в групі гільтеритиніба в порівнянні з групою хіміотерапії порятунку для всіх проведених аналізів чутливості, і ефект лікування EFS був постійним в більшості проаналізованих підгруп. Модифікований аналіз EFS, який визначається як нездатність отримати CRc з невдачами, призначеними як подія на дату рандомізації, рецидив або смерть з будь-якої причини, включаючи події та початок нового лікування лейкемії, про які повідомлялося в ході тривалого спостереження, показали поліпшення із середньою тривалістю EFS, рівній 2,3 місяці для гільтеритиніба в порівнянні з 0,7 місяця для хіміотерапії порятунку з HR 0,499 (95% ДІ: 0,387, 0,643; одностороннє значення P: <0,0001). Для цього аналізу чутливості ймовірність EFS була вище в групі гільтеритиніба в порівнянні з групою хіміотерапії порятунку через 6 місяців (30,5% проти 5,8%).

Іншою ключовою вторинною метою дослідження було визначення загальної ефективності гільтеритиніба щодо частоти повної відповіді в порівнянні з хіміотерапією порятунку. Різниця в частоті повної відповіді між групами гільтеритиніба та допоміжної хіміотерапії склала 10,6% (95% ДІ: 2,8, 18,4; одностороннє номінальне значення P: 0,0053). Через статистичну незначність EFS і заздалегідь запланованого ієрархічного методу тестування статистична значимість показника CR не була досягнута. Частота повної відповіді була постійною в більшості проаналізованих підгруп. Середня тривалість повної відповіді в групі гільтеритиніба склала 14,8 місяця.

Різниця в частоті CR/CRh між групами гільтеритиніба і хіміотерапії порятунку склала 18,6% (95% ДІ: 9,8, 27,4; одностороннє номінальне значення P: 0,0001). Частота CR/CRh до HSCT і для інших проведених аналізів чутливості також була вище в групі гільтеритиніба в порівнянні з групою хіміотерапії порятунку. Середня тривалість CR/CRh в групі гільтеритиніба склала 11 місяців.

Загальна частота відповіді була чисельно вище в групі гільтеритиніба в порівнянні з групою хіміотерапії порятунку (67,6% [167/247] проти 25,8% [32/124]). Найкращі показники відповіді були чисельно вище в групі гільтеритиніба в порівнянні з групою хіміотерапії порятунку для CR, CRp, CRi і PR.


	<p>Найкращі загальні показники відповіді були аналогічні для пацієнтів, які раніше приймали інгібітор FLT3, в порівнянні з пацієнтами, які раніше не використовували інгібітор FLT3 в групі гільтеритиніба. Частота CRc була вище в групі гільтеритиніба (54,3% [134/247]) в порівнянні з групою хіміотерапії порятунку (21,8% [27/124]).</p> <p>У групі гільтеритиніба у 78 пацієнтів доза була збільшена до 200 мг з 120 мг. Серед пацієнтів із збільшенням дози 12 пацієнтів (15,4%) досягли CR/CRh після коригування дози. У п'ятдесяті восьми пацієнтів доза знизилася з 120 до 80 мг. Серед пацієнтів із зниженням дози 24 пацієнта (41,4%) досягли CR/CRh після коригування дози, що дозволяє припустити, що зниження дози не вплинуло негативно на швидкість відповіді. Слід зазначити, що показники корекції дози не були рандомізованими, і тому вплив корекції дози слід інтерпретувати з обережністю.</p> <p>У групі гільтеритиніба середня тривалість лікування склала 4,4 місяця. У групі хіміотерапії порятунку був високий відсоток пацієнтів, які зазнали раннього відбору для лікування, що робило оцінку кривої виживаності (медіана LFS) ненадійною для групи хіміотерапії порятунку.</p>
21. Результати безпеки	<p>Гільтеритиніб в цілому добре переносився в дозі 120 мг, і при коригуванні пацієнто-років лікування частота ТЕАЕ була нижчою в групі гільтеритиніба в порівнянні з групою хіміотерапії порятунку в усіх категоріях ТЕАЕ. Найбільш частими ТЕАЕ, пов'язаними з лікарськими препаратами, в групі гільтеритиніба при РТ були підвищення АЛТ (29,7%), підвищення АСТ (28,0%), анемія (23,2%) і фебрильна нейтропенія (15,9%). Найбільш частими ТЕАЕ 3 ступеня і вище в групі гільтеритиніба при РТ були анемія (19,5%) і фебрильна нейтропенія (15,4%). Найбільш частими SAE в групі гільтеритиніба при РТ були фебрильна нейтропенія (30,9%), гострий мієлолейкоз (13,4%), гіпертермія (13,0%), пневмонія (10,6%), сепсис (7,3%), гостре ушкодження нирок (6,5%), легенева інфекція (5,7%) і підвищення рівня АЛТ (5,3%). Найбільш частими SAE, пов'язаними з прийомом лікарського засобу, в групі гільтеритиніба при РТ були фебрильна нейтропенія (9,3%), підвищення АЛТ (4,5%), підвищення АСТ (4,1%), пневмонія (2,8%) і анемія (2,0%). Найбільш часті SAE і випадки SAE, пов'язані з прийомом ЛЗ, зазвичай спостерігаються у пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ. Найбільш частими ТЕАЕ, пов'язаними з лікарськими препаратами, що призводять до припинення лікування в групі гільтеритиніба шляхом РТ, були підвищення АСТ (1,6%), підвищення АЛТ (1,2%), пневмонія (1,2%), ретинопатія (0,8%) і септичний шок (0,8%).</p> <p>Найбільш частими ТЕАЕ, пов'язаними з лікарськими препаратами, в групі хіміотерапії порятунку при РТ були анемія і нудота (по 22,9% кожної) і фебрильна нейтропенія (18,3%). Найбільш частими ТЕАЕ 3 ступеня і вище, пов'язаними з лікарськими препаратами, в групі хіміотерапії порятунку за допомогою РТ були анемія (19,3%) і фебрильна нейтропенія (18,3%). Найбільш частими SAE в групі хіміотерапії порятунку при РТ були фебрильна нейтропенія (8,3%) і сепсис (6,4%). Найбільш часті SAE, пов'язані з ЛЗ, в групі хіміотерапії порятунку (проведеної РТ), були гарячкова нейтропенія, пневмонія і сепсис (2,8% кожен). Найбільш частою причиною ТЕАЕ, пов'язаної з лікарськими препаратами, що призводить до припинення лікування в групі хіміотерапії порятунку шляхом РТ, була дихальна недостатність (1,8%).</p>

У групі гільтеритиніба у 28,9% пацієнтів спостерігалися ТЕАЕ, що призвели до смерті, в порівнянні з 14,7% пацієнтів в групі хіміотерапії порятунку. ТЕАЕ, що призводять до смерті, вважалися пов'язаними з лікарськими препаратами у 10 пацієнтів в групі гільтеритиніба. Це включало 3 випадки пневмонії, 2 випадки септичного шоку, 2 випадки перфорації товстої кишки, 1 випадок сепсису, 1 випадок дихальної недостатності, 1 випадок застійної серцевої недостатності, 1 випадок целюліту, 1 випадок зниженого рівня свідомості, 1 випадок кишкової ішемії та 1 випадок крововиливу в мозок. Всі ці події мали альтернативну етіологію та схожі супутні чинники.

ТЕАЕ, що представляють особливий інтерес з точки зору безпеки, зазнали 73,2% і 33,0% пацієнтів в групі гільтеритиніба і хіміотерапії порятунку, відповідно. У групі гільтеритиніба пов'язані з лікарськими препаратами ТЕАЕ 3 ступеня або вище, що представляють особливий інтерес з точки зору безпеки, зазнали 17,5% пацієнтів, і найбільш частими ТЕАЕ при РТ були підвищення АСТ (8,1%), підвищення АЛТ (7,7%), креатин фосфокінази крові збільшився (2,4%) і білірубін крові збільшився (2,0%). Серед пацієнтів у групі гільтеритиніба, у яких зазначалося підвищення рівня АЛТ та АСТ, у 1,2% і 1,6% спостерігалися явища, пов'язані з прийомом лікарського засобу, які призвели до припинення лікування, відповідно. 3 пацієнтів в групі гільтеритиніба, у яких спостерігалось підвищення білірубіну в крові, у 0,4% виникло серйозне ТЕАЕ 3 ступеня, пов'язане з підвищенням білірубіну в крові, яке призвело до скасування гільтеритиніба. У групі гільтеритиніба серйозні ТЕАЕ, пов'язані з лікарськими препаратами, що представляють особливий інтерес з точки зору безпеки, зазнали 10,6% пацієнтів, а найбільш частими серйозними ТЕАЕ, пов'язаними з лікарськими препаратами, були підвищення АЛТ (4,5%) і підвищення АСТ (4,1%). У групі хіміотерапії порятунку пов'язані з лікарськими засобами ТЕАЕ 3 ступеня або вище, що представляють особливий інтерес з точки зору безпеки, відчували 4,6% пацієнтів, а найбільш часто повідомлялось про ТЕАЕ при РТ було підвищення рівня АЛТ (1,8%). Серйозні ТЕАЕ, пов'язані з лікарськими препаратами, що представляють особливий інтерес з точки зору безпеки, зазнали 0,9% пацієнтів у групі хіміотерапії порятунку; у 1 випадку фракція викиду зменшилася.

У дослідженнях фази 1 і 2 гільтеритиніб був пов'язаний з підвищенням показників функції печінки (особливо АЛТ і АСТ) і підвищенням рівня креатинкінази. Середні значення як для АЛТ, так і для АСТ продемонстрували тенденцію до збільшення значень з плином часу, а гільтеритиніб був пов'язаний зі збільшенням АЛТ або АСТ (30,7% мали підвищення або АЛТ, або АСТ > 3 x ULN і 12,7% та 10,2% відчували > 5 x ULN для АЛТ або АСТ відповідно). У дев'яти пацієнтів (3,7%) кожен відчув > 10 ULN для АЛТ і > 10 ULN для АСТ, відповідно. У восьми пацієнтів спостерігалось підвищення рівня АЛТ та/або АСТ > 3 x ULN в поєднанні зі збільшенням ТБЛ > 2 x ULN в тій же вибірці; в кожному випадку спонсор оцінив, що у пацієнта не було викликаного гільтеритинібом ушкодження печінки, і що існує більш ймовірна етіологія спостережуваних лабораторних відхилень, ніж використання гільтеритиніба. Немає помітних відмінностей в загальному рівні альдолази, що спостерігалися між групами лікування гільтеритинібом і хіміотерапією порятунку.

	<p>Серед пацієнтів, які отримували гільтеритиніб, середні значення циркулюючої креатинкінази, а також циркулюючої альдолази продемонстрували тенденцію до збільшення значень з плином часу протягом першого циклу лікування гільтеритинібом. Однак середні значення циркулюючої альдолази в цілому залишалися стабільними до кінця дослідження. Більшість зрушень у підвищенні креатинкінази було 1 або 2 ступеня, і жоден з пацієнтів не припинив лікування гільтеритинібом через події рабдоміолізу або міопатії.</p> <p>Відсоток пацієнтів, у яких максимальне значення QTcF після базового рівня від > 450 до ≤ 480 мс було вище в групі гільтеритиніба (28,3%) в порівнянні з групою хіміотерапії порятунку (7,9%). Максимальне значення QTcF після базового рівня від > 480 до ≤ 500 мсек спостерігалось у 3,3% пацієнтів у групі гільтеритиніба, а максимальне значення QTcF після базового рівня > 500 мсек спостерігалось тільки у 1 пацієнта в групі гільтеритиніба. Для 1 пацієнта в групі гільтеритиніба, у якого було максимальне значення QTcF після базового рівня > 500 мсек, максимальне середнє значення QTcF 503 мсек сталося на 60-й день дослідження (цикл 3, день 1). У групі гільтеритиніба у 3,7% (9/246) пацієнтів був максимальний QTcF після базового рівня > 480 мсек, а середній час до першого максимального значення QTcF після базового рівня > 480 мсек.</p> <p>Сімнадцять пацієнтів в групі гільтеритиніба повідомили про подовження ЕКГ на інтервалі QT (TEAE); 4 з них були з оцінками 3 і вище; 12, які вважалися пов'язаними з гільтеритинібом; і 1 -</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У цьому остаточному аналізі основна мета дослідження OS була досягнута (HR: 0,637; 95% CI: 0,490, 0,830; одностороннє значення P: 0,0004); медіана виживання становила 9,3 місяця у групі гільтеритиніба в порівнянні з 5,6 місяця в групі хіміотерапії порятунку. Імовірність виживання становила 37,1% в групі гільтеритиніба в порівнянні з 16,7% в групі хіміотерапії порятунку через 12 місяців. Медіана OS також була більше в групі гільтеритиніба в порівнянні з групою хіміотерапії порятунку для всіх проведених аналізів чутливості, і ефект лікування OS був постійним в більшості проаналізованих підгруп. Найбільш частими побічними ефектами, пов'язаними з лікарськими препаратами, були підвищені рівні АЛТ або АСТ, більшість з яких належали до ступеня 1 або 2 і нечасто (3 пацієнта і 4 пацієнта відповідно) призводили до припинення лікування гільтеритинібом. Загалом, гільтеритиніб в цілому добре переносився в дозі 120 мг, і при коригуванні по пацієнто-роках загальна частота TEAE була нижче в групі гільтеритиніба в порівнянні з групою хіміотерапії порятунку в усіх категоріях</p>

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 № 10

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 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 планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер клінічного дослідження	Дослідження фази 1b/2 ASP2215 в комбінації з ерлотинібом у суб'єктів з EGFR, що активують позитивну мутацію (EGFRm +), за наявності NSCLC, які набули стійкість до інгібітору тирозинкінази EGFR (TKI), 2215-CL-5101
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1b/2
7. Період проведення клінічного випробування	3 8 вересня 2015 року по 28 вересня 2016 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Країни, де проводилося клінічне випробування	Заплановано: Фаза 1b: приблизно 30 пацієнтів Фаза 2: приблизно 60 пацієнтів Фактичне значення: Фаза 1b: 10 пацієнтів Фаза 2: було прийнято рішення про припинення дослідження в зв'язку з підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) 3 і 4 ступеня при початкових і знижених рівнях доз ASP2215 (120 мг і 80 мг) з ерлотинібом. 150 мг в фазі 1b клінічного дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета фази 1b клінічного дослідження полягала в оцінці безпеки і переносимості ASP2215 в комбінації з ерлотинібом та у визначенні рекомендованої дози ASP2215 для фази 2 (RP2D).

	<p>Основна мета фази 2 клінічного дослідження полягала в тому, щоб оцінити частоту об'єктивної відповіді (ORR) RP2D для ASP2215 в поєднанні з ерлотинібом.</p> <p>Вторинними цілями фази 1b клінічного дослідження було визначення фармакокінетичних профілів ASP2215 та ерлотинібу і оцінка ORR ASP2215 в поєднанні з ерлотинібом.</p> <p>Вторинними цілями фази 2 клінічного дослідження були оцінка виживаності без прогресування (PFS), тривалості відповіді (DOR) і швидкості контролю захворювання (DCR) ASP2215 в комбінації з ерлотинібом. Крім того, іншими вторинними кінцевими точками були оцінка безпеки і переносимості ASP2215 в комбінації з ерлотинібом і визначення фармакокінетичних профілів ASP2215 і ерлотинібу.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите (Фаза 1b/2) дослідження ASP2215 в комбінації з ерлотинібом у пацієнтів з активізованою мутацією рецептора епідермального фактора росту (EGFR) (EGFRm+) на пізній стадії недрібноклітинного раку легені (NSCLC), які набули стійкості до EGFR TKI.</p> <p>Метою етапу 1b було визначення RP2D для ASP2215 в комбінації з ерлотинібом 150 мг (схема А). Якщо було визначено, що ASP2215 RP2D для схеми А становить 80 мг або 120 мг, то повинні були бути включені додаткові групи для підвищення рівня ASP2215 в комбінації з 100 мг ерлотинібу (схема В).</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти чоловічої або жіночої статі віком ≥ 18 років з гістологічно або цитологічно підтвердженим метастатичним або місцево неоперабельним NSCLC з документально підтвердженою делецією екзона 19 або активованою мутацією екзона 21 L858R EGFR, а також попереднє лікування будь-яким інгібітором тирозинкінази EGFR, відповідали критеріям зарахування в фазу 1b дослідження. Пацієнти, можливо, не мали подовженого інтервалу QT і повинні мати статус працездатності Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG PS) ≤ 2 на момент скринінгу.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Кожен пацієнт приймав 120 мг (3 таблетки по 40 мг кожна) або 80 мг (2 таблетки по 40 мг кожна) ASP2215 в поєднанні з 150 мг (1 таблетка 150 мг) ерлотинібу перорально один раз в день. ASP2215 і ерлотиніб слід вводити разом перорально один раз на день, запиваючи водою натщесерце, як мінімум за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. ASP2215 і ерлотиніб повинні були прийматися разом щоранку в один і той же час, наскільки це можливо.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Не застосовується (Не заявляється).</p>
15. Супутня терапія	<p>Наступні види лікування були заборонені протягом періоду досліджуваного лікування, оскільки вони можуть перешкодити оцінці ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Будь-які інші методи лікування NSCLC (включаючи, крім іншого, хіміотерапію, променеви терапію, хірургічне втручання або імунотерапію). Виняток: дозволена паліативна променеви терапія.

	<ul style="list-style-type: none"> • Будь-яка дослідницька терапія, крім ASP2215 і ерлотинібу. 										
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінювана змінна ефективності представляла собою найкращу загальну відповідь, яка була отримана на основі інформації про відповідь у визначений момент часу в формі звіту про хвороби відповідно до критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST) версії 1.1.</p> <p>Оцінювані біомаркерні змінні включали: вплив ASP2215 на дослідні біомаркери для потенційних прогностичних біомаркерів: рецептор тирозинкінази AXL (пухлина і плазма), специфічний для зупинки зростання 6 (GAS6) (пухлина і плазма) і EGFR T790M і активовані мутації (пухлина і плазма), а також потенційні фармакодинамічні біомаркери: AXL (плазма) і GAS6 (плазма); і BCL2-подібний поліморфізм 11 (BIM) поліморфізм (кров) аналізували як дослідницький маркер стійкості до ТКІ.</p>										
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Параметри для оцінювання безпеки включали: частоту, тяжкість, серйозність і зв'язок з досліджуваним препаратом небажаних явищ, що виникають при лікуванні (TEAE); події дозообмежуючої токсичності (DLT); клінічні лабораторні параметри (гематологія, коагуляція, біохімія, включаючи функцію щитовидної залози, ферменти печінки, загальний білірубін і аналіз сечі); життєво важливі функції (систоличний та діастолічний артеріальний тиск, пульсоксиметр, температура і частота пульсу); електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях; і офтальмологічне обстеження, включаючи обстеження гостроти зору, біомікроскопія, поля зору і оптичну когерентну томографію.</p>										
18. Статистичні методи	<p>Для безперервних змінних описова статистика включала кількість пацієнтів (n), середнє значення, стандартне відхилення, медіанне значення, мінімум і максимум. При необхідності використовувалися інші процентні рівні (наприклад, 10%, 25%, 75% і 90%). Частоти і відсотки відображалися для категоріальних даних. Небажані явища (ПР), TEAE та історія хвороби були закодовані в Медичному словнику нормативної діяльності (MedDRA) (версія 17.1); Події оцінювалися за шкалою NCI CTCAE Grade (версія 4.03) і підсумовувалися по системному класу органів (SOC) і кращого терміну (PT), а також тільки за PT, за групою лікування для набору аналізу безпеки (SAF).</p> <p>Всі аналізи безпеки були представлені за групами лікування SAF, якщо не вказано інше. Події DLT підсумовували за рівнем дози з використанням оцінюваного набору DLT. Всі НЯ були перераховані і оцінені за частотою, включаючи серйозні небажані явища, летальні випадки і припинення лікування через ПР; Також реєструвалися ступінь тяжкості, ставлення дослідника до досліджуваного лікарського засобу, тривалість і результат подій.</p>										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<table> <tr> <td>Всього</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>4 (40%)</td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>6 (60%)</td> </tr> <tr> <td>Середній вік (SD)</td> <td>64,1 (7,5)</td> </tr> <tr> <td>Монголоїдна раса</td> <td>10 (100%)</td> </tr> </table>	Всього	10	Чоловіки	4 (40%)	Жінки	6 (60%)	Середній вік (SD)	64,1 (7,5)	Монголоїдна раса	10 (100%)
Всього	10										
Чоловіки	4 (40%)										
Жінки	6 (60%)										
Середній вік (SD)	64,1 (7,5)										
Монголоїдна раса	10 (100%)										

<p>20. Результати ефективності</p>	<p><u>Результати ефективності:</u> Для пацієнтів в групі, що одержувала дозу 120 мг ASP2215 + ерлотиніб 150 мг, у 1 пацієнта була краща загальна відповідь у вигляді стабільного захворювання, а у 2 пацієнтів - краща загальна відповідь у вигляді прогресуючого захворювання (PD). Для пацієнтів з групи, що одержувала ASP2215 80 мг + ерлотиніб 150 мг, у 3 пацієнтів була краща загальна відповідь стабільного захворювання і у 3 пацієнтів була краща загальна відповідь по ФД; відповідь 1 пацієнта не підлягала оцінці, оскільки єдина оцінка лікування проводилася на 17-й день.</p> <p>Таким чином, у 10 пацієнтів, включених у дослідження, відповіді не спостерігалось. Невелика кількість пацієнтів в дослідженні (тільки 2 пацієнта, які отримали більше 2 циклів досліджуваного лікування) не надала достатньо даних, щоб зробити значущі висновки щодо ефективності цього комбінованого режиму.</p> <p><u>Фармакодинамічні результати:</u> Всі пацієнти з активованою мутацією EGFR і/або мутацією T790M, виявленої на вихідному рівні, продемонстрували зниження навантаження мутацій в наступний доступний момент часу. Рівні мутації відновилися у деяких пацієнтів до або після припинення прийому. Інтерпретація рівнів активації EGFR в плазмі і мутації T790M обмежена через незначну кількість пацієнтів в цьому дослідженні та багаторазових переривань лікування. Більш того, відсутність відповідей пухлини не дозволяє оцінити взаємозв'язок рівнів циркулюючої пухлинної ДНК і відповіді.</p> <p>Рівні розчинної AXL збільшилися у 7 з 9 пацієнтів, а рівні розчинного GAS6 збільшилися у 9 з 10 пацієнтів при припиненні лікування. Висновки про вплив ASP2215 на розчинні AXL і GAS6 не можна зробити на підставі обмежених даних, зібраних в цьому дослідженні. Нарешті, оскільки вихідні зразки пухлини були отримані тільки у 2 пацієнтів, на підставі аналізу цих зразків не можна зробити ніяких висновків.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Алгоритм модифікованого інтервалу ймовірності токсичності (mTPI) потребував деескалації ASP2215 зі 120 мг до 80 мг через те, що 2 з 3 пацієнтів відчували DLT в циклі 1. Серед 6 пацієнтів, які підлягають оцінці DLT, які отримували деескалацію рівня дози ASP2215 80 мг в поєднанні з 150 мг ерлотинібу, 2 пацієнта мали DLT в циклі 1, а ще один пацієнт мав DLT в циклі 2. Хоча алгоритм mTPI (на основі DLT 1 циклу) дозволив включити більше пацієнтів на цьому рівні дози, спонсор, відповідно до рекомендації Комітету з збільшення дози, припинив дослідження через підвищення рівня ≥ 3 ступеня АЛТ та/або АСТ, яке спостерігалось як при початковій дозі ASP2215, рівній 120 мг, так і при деескалації дозування ASP2215 на рівні 80 мг, в комбінації з ерлотинібом 150 мг.</p> <p>З 10 пацієнтів, включених у дослідження, 9 підходили для оцінки DLT. В цілому 5 пацієнтів, які підлягають оцінці DLT, мали DLT під час дослідження, в тому числі 2 (66,7%) з 3 пацієнтів в групі з дозою 120 мг ASP2215 + ерлотиніб 150 мг і 3 (50%) з 6 пацієнтів, оцінюваних за допомогою DLT в групі з дозою 80 мг ASP2215 + ерлотиніб 150 мг. DLT в циклі 1 були ентеритом (ступінь 3), підвищеним рівнем АСТ (ступінь 4) і підвищеним рівнем АЛТ (3 і 4 клас);</p>

DLT в циклі ≥ 2 були гіпоальбумінемією 3 і 2 ступеня. П'ять DLT ступеня ≥ 3 АЛТ і/або підвищення АСТ спостерігалися у 4 з 9 пацієнтів, які підлягають оцінці DLT. Всім 5 пацієнтам з DLT прийом досліджуваних препаратів був перерваний або скасований через DLT.

В цілому, 10 пацієнтів (100%) зазнали принаймні одне ТЕАЕ і 5 (50%) пацієнтів отримали серйозне ТЕАЕ. Десять пацієнтів (100%) мали ТЕАЕ, пов'язані з прийомом ЛЗ, і 4 пацієнта (40%) мали серйозні ТЕАЕ, пов'язані з прийомом ЛЗ, що призвело до скасування лікування.

Побічні ефекти, що спостерігалися у 2 або більше пацієнтів, включали діарею, запор, нудоту, стоматит, підвищення кожного з АЛТ, АСТ, креатинфосфокінази, лужної фосфатази, креатиніну та лактатдегідрогенази; шкірні захворювання, такі як висипання, сухість шкіри, свербіж і висип; гіпоальбумінемія, зниження апетиту, пароніхія, запаморочення, дисгевзія, периферична сенсорна нейропатія, нездужання, протеїнурія і безсоння.

Десять пацієнтів (100%) зазнали ТЕАЕ, пов'язаних з ЛЗ. Пов'язані з лікарськими засобами ТЕАЕ, які спостерігаються у 2 або більше пацієнтів, включали діарею, запор, стоматит, підвищення кожного з АЛТ, АСТ, креатинфосфокінази, лужної фосфатази, креатиніну та лактатдегідрогенази; шкірні захворювання, такі як медикаментозні висипання та сухість шкіри; гіпоальбумінемія, пароніхія, дисгевзія та протеїнурія.

У 5 пацієнтів (50%) виникло 10 серйозних ТЕАЕ. Було 2 серйозних ТЕАЕ, які не вважали пов'язаними з досліджуваним препаратом, по 1 у кожного з 2 пацієнтів в групі, що одержувала дозу ASP2215 80 мг + ерлотиніб 150 мг: було зареєстровано перелом і плевральний випіт. Серйозні ТЕАЕ, пов'язані з досліджуваним препаратом, відбулися у 4 пацієнтів (40%):

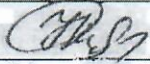
2 пацієнта в групі, що одержувала ASP2215 120 мг + ерлотиніб 150 мг, і 2 пацієнта в групі, що одержувала дозу ASP2215 80 мг + ерлотиніб 150 мг. Більшість серйозних ТЕАЕ, пов'язаних з прийомом ЛЗ, були підвищенням АЛТ (у 4 пацієнтів) і збільшенням АСТ (у 3 пацієнтів); у 1 пацієнта була гостра ниркова недостатність 2 ступеня.

У чотирьох пацієнтів (40%) спостерігалися ТЕАЕ, які призвели до остаточного припинення прийому досліджуваних препаратів. З цих пацієнтів, які припинили прийом, 2 пацієнта були в групі, що одержувала ASP2215 120 мг + ерлотиніб 150 мг, і 2 пацієнта були в групі, що одержувала дозу ASP2215 80 мг + ерлотиніб 150 мг. Всі ТЕАЕ, які призвели до припинення прийому, були пов'язані з ЛЗ. Більшість цих пов'язаних з лікарськими препаратами ТЕАЕ, які призвели до припинення прийому досліджуваних препаратів, були підвищенням АСТ (у 3 пацієнтів) і АЛТ (у 2 пацієнтів); у 1 пацієнта була гіпоальбумінемія, яка не відновилася до ступеня ≤ 1 протягом 14 днів.

Що стосується небажаних явищ, що представляють особливий інтерес, підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) 3 ступеня було зареєстровано у 1 пацієнта.

У 5 пацієнтів спостерігалася підвищення рівня АЛТ ≥ 3 , у 3 пацієнтів було підвищення рівня АСТ ≥ 3 , у 1 пацієнта відбулося ТЕАЕ і подовження інтервалу QT (ступінь 1), а у 1 пацієнта - підвищення АЛТ, що призвело до зниження дози. У жодного пацієнта не було середнього QTcF вище 480 мс під час дослідження, і в жодного пацієнта не було збільшення середнього QTcF більш ніж на 60 мс в порівнянні з вихідним рівнем.

	<p>Що стосується важких подій, у кожного пацієнта збільшилися TEAE ≥ 3 ступеня, крім АСТ, і збільшилася АЛТ (діарея, підвищення КК крові, ентерит, перелом, гіпоальбумінемія і плевральний випіт). Єдиними TEAE 4 ступеня були підвищення АЛТ і АСТ.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Хоча критерії зупинки участі пацієнта в дослідженні в протоколі не були детально описані, Спонсор, відповідно до рекомендації Комітету щодо збільшення дози, рекомендував припинити дослідження через підвищення рівня АЛТ та/або АСТ ≥ 3, яке спостерігалось як при початковому рівні дози ASP2215: 120 мг і знижений рівень дози ASP2215 80 мг в поєднанні з 150 мг ерлотинібу. Жодного випадку підвищення АЛТ і/або АСТ не відповідало критеріям закону Ну'с, так як підвищення білірубіну не спостерігалось. Незважаючи на відсутність підвищення білірубіну, спільне введення ASP2215 з ерлотинібом продемонструвало небажаний профіль безпеки при оцінених рівнях доз.</p> <p>Стабільне захворювання було кращою загальною відповіддю, яка спостерігається в цьому дослідженні (у 4 пацієнтів). Невелика кількість пацієнтів в дослідженні, всього 2 пацієнта, які отримали більше 2 циклів досліджуваного лікування, позбавила змоги зробити значимі висновки щодо ефективності цього комбінованого режиму.</p> <p>ASP2215 швидко абсорбувався, при цьому час досягнення максимальної концентрації (t_{max}) становив приблизно від 2 до 6 годин. Після введення декількох доз ASP2215 демонстрував накопичення від помірного до великого. Ерлотиніб швидко абсорбувався з t_{max} спостерігається приблизно між 2 і 4 годинами. Його основний фармакологічно активний метаболіт, OSI-420, швидко утворювався із середнім значенням t_{max} і спостерігався через 2 години.</p> <p>Таким чином, це дослідження продемонструвало, що ASP2215 в комбінації з ерлотинібом на оцінених рівнях доз, мабуть, не має прийняттого профілю безпеки через підвищення рівня АЛТ і АСТ. Подальше вивчення цієї комбінації не планується.</p>

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