

### Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	EVRYSDI®
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance (AS). Original (innovative) medicinal product (the molecule is not presented on the Ukrainian market) for treatment of rare disease according item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. BP29840. A single-center, randomized, investigator/subject blind, adaptive single ascending dose (SAD), placebo controlled, parallel study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics (including the effect of food and the effect of itraconazole on the pharmacokinetics of a single oral dose of RO7034067), and pharmacodynamics of RO7034067 following oral administration in healthy subjects. Report No. 1073057, February 2017.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	January 07, 2016 (first subject enrolled) to August 04, 2016 (last subject last visit)
8. Countries where the clinical trial was conducted	Pharmaceutical Research Associates Health Sciences, Stationsweg 163, 9471 GP Zuidlaren, The Netherlands
9. Number of study participants	Part 1: 25 healthy male subjects enrolled, split into 6 cohorts. Cohort 1 with 5 subjects (3 active, 2 placebo); Cohorts 2 – 6 with 4 subjects each (3 active, 1 placebo). Part 3: the planned minimum of 8 healthy male subjects were enrolled.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<u>Primary:</u> to assess the safety and tolerability of single ascending oral doses of RO7034067 in healthy male subjects. <u>Secondary:</u> to investigate the single dose oral pharmacokinetics (PK) of RO7034067 (and its metabolite(s), if appropriate), in plasma and urine; to investigate the pharmacodynamic (PD) effect of single ascending oral doses of RO7034067 on SMN2 mRNA splicing modification and SMN protein increase; to



	<p>explore the PK/PD relationship of single ascending oral doses of RO7034067 on SMN2 mRNA splicing modification and SMN protein increase; to assess the effect of food on the PK of a single oral dose of RO7034067; to investigate the effect of multiple oral doses of itraconazole on the PK of a single oral dose of RO7034067 in healthy male subjects; and to assess the safety and tolerability of a single oral dose of RO7034067 in combination with itraconazole in healthy male subjects.</p>
11. Design of the clinical trial	<p>Study BP29840 was a single-center study in healthy male subjects with a three-part design as follows:</p> <p>Part 1 (SAD): single-center, randomized, investigator/subject-blind, adaptive SAD, placebo-controlled, parallel study.</p> <p>Part 2 (food effect): single-center, randomized, open-label, two-period ('fed - fasted' or 'fasted - fed') crossover study. Based on an exploratory investigation of the effect of food on the PK of RO7034067 conducted during Part 1, Part 2 of the study was omitted, as allowed per protocol.</p> <p>Part 3 (itraconazole interaction): single-center, open-label, one-sequence, two-period crossover study. In Period 1, subjects were administered a single oral dose of RO7034067 alone in the fed state. In Period 2, subjects were administered a single oral dose of RO7034067 after repeated administration of itraconazole, under fed conditions.</p>
12. Main inclusion criteria	Healthy male volunteers, aged 18 – 45 years, inclusive.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>RO7034067 oral solutions, 0.1 mg/mL (batch number: RHE493EC/RO7034067-0.1, Ro 703-4067/F01) and 1.0 mg/mL (batch number: RHE493EC/RO7034067-1.0, Ro 703-4067/F02), consisted of a solvent solution containing a citrate buffer (pH 2.6), ascorbic acid and disodium edetate.</p> <p>Part 1: single oral doses of 0.6, 2, 6, 18 mg RO7034067, as an oral solution.</p> <p>Part 3: single oral doses of 6 mg RO7034067 as an oral solution, administered alone (Period 1) or in combination with 200 mg BID itraconazole (Period 2). Marketed oral capsules of itraconazole were administered twice daily on Day 1 to Day 8.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Part 1: placebo oral solutions, 0.1 mg/mL (batch number: RHE493EC/PTM0.1, Ro 703-4067/F03) and 1.0 mg/mL (batch number: RHE493EC/PTM1.0, Ro 703-4067/F04),</p>



	<p>consisted of the same solvent solution but with riboflavin instead of RO7034067.</p> <p>Part 3: itraconazole oral capsules, 100 mg (Sporanox®) (batch number: FFL9001).</p> <p>Part 1: single oral doses of placebo, as an oral solution.</p> <p>Part 3: 200 mg BID itraconazole oral capsules were administered from Day 1 to Day 8.</p>
15. Concomitant therapy	<p>Concomitant medication (including herbal products and vitamins, minerals, energy drinks and dietary supplements) was not permitted within two weeks (or within 5 times the elimination half-life of the medication) prior to study drug administration until follow-up visit 1, with the following exceptions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medication to treat AEs.</li> <li>• Paracetamol up to 2 g per day, up to 48 h prior to dosing, and not exceeding 4 g total during the week prior to dosing.</li> </ul>
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Pharmacodynamics:</u></p> <p>Quantitative real-time PCR was used to measure in vivo and ex vivo splicing modification of SMN mRNA (SMN1, SMN2 full length, and SMN<math>\Delta</math>7) in whole blood samples taken before and after dosing. SMN protein concentration in whole blood samples was determined using the Elecsys technology (Part 1 only).</p> <p><u>Pharmacokinetics:</u></p> <p>Plasma and urine concentrations of RO7034067 and plasma concentrations of itraconazole (and its metabolites) were measured by a specific validated liquid chromatography and tandem mass spectrometry assay.</p> <p>Primary PK parameters in Part 1 were maximum observed plasma concentration (<math>C_{max}</math>), and area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinity (<math>AUC_{Inf}</math>).</p> <p>Primary PK parameters in Part 3 were <math>C_{max}</math> and area under the plasma concentration versus time curve over 120 hours after RO7034067 administration (<math>AUC_{0-120}</math>).</p> <p>All other PK parameters were regarded as secondary and included:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Time to maximum observed plasma concentration (<math>T_{max}</math>)</li> <li>• Area under the plasma concentration over the first 24 hours after RO7034067 administration (<math>AUC_{0-24h}</math>)</li> <li>• Apparent terminal elimination half-life, computed as <math>\ln(2)/\lambda_z</math> (HL)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apparent volume of distribution (for RO7034067 only), based on the terminal phase after oral administration, computed as <math>\text{Dose}/(\lambda_z * \text{AUC}_{\text{Inf}}) (V_z/F)</math></li> <li>• Apparent oral plasma clearance (for RO7034067 only), computed as <math>\text{Dose}/\text{AUC}_{\text{Inf}} (CL/F)</math></li> <li>• Predose trough plasma concentration (for itraconazole and its metabolites in Part 3 only) (<math>C_{\text{trough}}</math>)</li> <li>• Cumulative amount of RO7034067 recovered unchanged in urine (<math>A_e</math>)</li> <li>• Renal clearance of RO7034067, computed as <math>A_{e0-72h}/\text{AUC}_{0-72h} (CL_R)</math></li> <li>• Fraction of RO7034067 systemically available recovered in urine, computed as <math>A_{e0-72h}/\text{Dose} (F_e)</math>.</li> </ul> <p><u>Clinical genotyping:</u> SMN genotyping was performed in whole blood samples taken on Day 1 (Part 1 only), to determine the copy number of the SMN1 and SMN2 gene.</p> <p><u>Taste questionnaire:</u> Taste of oral drug solution was assessed in an exploratory fashion by completion of a taste questionnaire 1 minute after oral administration on Day 1 (Part 1 only).</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety and tolerability were assessed by monitoring adverse events (AEs), medical history, laboratory assessments, electrocardiograms (ECGs), vital signs, physical examinations, and ophthalmological assessments.</p>
18. Statistical methods	<p><u>Safety analysis</u> Listings, summary tables and graphs were produced for safety and tolerability assessments, as appropriate. Safety assessments included monitoring and recording of AEs, serious adverse events (SAE) and non-serious AEs of special interest; laboratory assessments; vital signs, ECGs, recording of concomitant medications, ophthalmological assessments and physical examination results.</p> <p><u>PK analysis</u> PK concentration data (plasma and urine) and calculated PK parameters for RO7034067 and for itraconazole (and its metabolites) were displayed. Individual listings and summary tables including descriptive statistics and graphs were created. PK parameters were estimated using noncompartmental methods.</p> <p>Part 1: To test for possible deviations of the primary PK parameters from dose-proportionality, a one-way analysis of variance model (ANOVA) was applied to the logarithmically transformed dose-normalized variables</p>



	<p>AUC<sub>Inf</sub> and C<sub>max</sub>. Least square means and 90% confidence intervals (CI) were derived to compare the relative bioavailability of the different feeding conditions.</p> <p>Part 3: the effect of multiple oral doses of itraconazole on the PK RO7034067 was investigated in an exploratory fashion. The same model formula as specified for the food effect analysis of Part 1 was applied to the log-transformed PK parameters C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-120h</sub> for RO7034067 alone versus RO7034067 in combination with itraconazole.</p> <p><u>PD analysis</u></p> <p>PD data are graphically displayed as individual mRNA expression levels/concentration versus time profiles. Individual mRNA expression levels/concentrations for SMN1, SMN2 full length (FL), SMNΔ7, SMNRG (SMN reference gene) mRNA and SMN protein for each sampling time point (or incubation treatment) are presented in listings together with summary statistics by treatment, including means, medians, geometric means, ranges, standard deviations and coefficients of variation.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Male volunteers, aged 18 – 45 years, inclusive.
20. Efficacy results	<p><u>Pharmacokinetic results</u></p> <p>The in vivo results of RO7034067, C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-24h</sub>, for this first dose in humans were in very good agreement with those predicted prior to the start of the study using physiologically based PK modeling. Although no safety concerns were identified at any dose level investigated, dose escalation was stopped at 18 mg RO7034067, in order to comply with the protocol-specified individual exposure cap of 1500 h.ng/mL for AUC<sub>0-24h</sub>. The highest individual plasma exposure over the first 24 hours post-dose (AUC<sub>0-24h</sub>) was 1470 h.ng/mL at 18 mg.</p> <p>In Part 1, RO7034067 was rapidly absorbed with first quantifiable concentrations observed for all subjects between 0.5 and 1.0 hour post-dose at doses from 0.6 to 18 mg. After oral administration in the fasted state, RO7034067 was rapidly absorbed with a median T<sub>max</sub> between 2.0 and 3.0 hours post-dose. After reaching peak plasma concentrations, a multiphasic decline in plasma concentrations was observed. The apparent terminal elimination half-life appeared to increase with dose, with mean values ranging from approximately 25 to 69 hours. Peak plasma concentrations (C<sub>max</sub>) and overall plasma exposure (AUC<sub>Inf</sub>) increased in a dose-proportional</p>



fashion over the investigated dose range of RO7034067. Variability in plasma PK parameters was low, being less than 30% for  $C_{max}$  and for  $AUC_{Inf}$ . The statistical test (ANOVA) provided no evidence to reject the null hypothesis of dose proportionality for both  $C_{max}$  and  $AUC_{Inf}$ , with p-values of 0.23 for  $C_{max}$  and 0.271 for  $AUC_{Inf}$ . The fraction of the dose administered that was recovered in urine was below 10% for all doses tested, and renal clearance appeared not to change with dose. There was good agreement between the capillary and venous concentrations in plasma, with capillary plasma concentrations of RO7034067 in general being higher than the venous plasma concentrations. Overall, food had no relevant effect on the plasma PK of RO7034067.

In Part 3, when RO7034067 was co-administered with multiple doses of itraconazole, the mean values of RO7034067 decreased slightly from 26.8 ng/mL to 23.5 ng/mL for  $C_{max}$  and increased slightly from 925 h.ng/mL to 1020 h.ng/mL for  $AUC_{0-120h}$ . For  $C_{max}$  the geometric mean ratio was 0.906 (90% CI: 0.841 – 0.976) and for  $AUC_{0-120h}$  1.108 (90% CI: 1.031 – 1.191). Hence, itraconazole had a minor, not clinically relevant effect on the PK of RO7034067.

#### Taste questionnaire results

The results showed a similar overall taste intensity across the doses tested, and compared to placebo. It appeared that the active oral solution was perceived to be more bitter for doses from 2 mg up to 18 mg RO7034067 as compared to the placebo oral solution.

#### Pharmacodynamic results

Administration of single oral doses of RO7034067 from 0.6 mg to 18 mg led to an increase in SMN2 FL mRNA and a decrease in SMN $\Delta$ 7 mRNA levels in a dose-proportional manner. The SMN2 FL/SMN $\Delta$ 7 mRNA ratio appears to be a sensitive biomarker to monitor the mode of action of RO7034067. Median time to maximum effect was reached between 4 and 8 hours post-dose, across all dose groups. SMN1 mRNA levels remained unaffected by treatment with RO7034067. Food appeared to have no relevant effect on the splice modifying effects of RO7034067. The results of the ex vivo treatment with RO7034067 were consistent with the in vivo SMN mRNA results in the same concentration range. Administration of single oral doses of RO7034067 did not lead to a change in the SMN protein concentrations in blood. All subjects had at least two copies of the SMN1



	gene, with one subject having three. The copy number of the SMN2 gene was more variable (ranging from 0 to 2).
21. Safety results	<p>RO7034067 was well tolerated in the fasted or fed state in healthy male subjects at single doses from 0.6 – 18 mg in Part 1 and when co-administered with itraconazole in Part 3 of the study. No deaths, moderate or severe AEs, withdrawals due to AEs, or SAEs were reported. No clinically significant treatment or dose-dependent changes compared to baseline were observed in physical examination, vital signs, ECGs, laboratory parameters, or ophthalmological assessments.</p> <p>Overall, in both parts of the study, a total of 27 AEs (21 AEs in Part 1 and 6 AEs in Part 3) were reported by 19 subjects in the time period between first study drug administration and follow-up visit 1. All reported AEs were of mild intensity. Two AEs were considered by the investigator to be related to study treatment (pollakiuria [placebo] and headache [18 mg RO7034067]); they were limited in duration and resolved spontaneously without sequelae. The most frequently reported AEs were headache, diarrhea, abdominal pain, and nasopharyngitis. There was no dose-related increase in the frequency or severity of reported AEs.</p>
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Single oral doses of RO7034067 from 0.6 mg to 18 mg, were safe and well tolerated in healthy male subjects without any clinically relevant safety concerns being identified. No clinically relevant treatment-related changes in physical examination, vital signs, clinical laboratory safety parameters, ECGs and ophthalmological assessments were observed. A maximum tolerated dose could not be established, because dose escalation had to be stopped at a dose of 18 mg in order to not exceed the protocol-stipulated exposure cap.</li> <li>• <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{Inf}</math> for RO7034067 increased in a dose-proportional fashion over the dose range investigated. Variability of the estimated PK parameters was generally low (&lt; 30%). Renal excretion of RO7034067 was minor (&lt; 10%). There was good agreement between the capillary and venous concentrations in plasma, with capillary plasma concentrations of RO7034067, in general, being higher than the venous plasma concentrations.</li> <li>• RO7034067 led to a dose-dependent increase in the SMN2 full length over SMN<math>\Delta</math>7 mRNA ratio across the</li> </ul>



investigated dose range, consistent with its intended pharmacological action.

- There was a positive correlation between RO7034067 plasma exposure ( $AUC_{0-24h}$ ) and the effect on the splicing modification expressed as the  $AUE_{0-24h}$  of the SMN2 full length over SMN $\Delta$ 7 mRNA ratio.

- Food had no relevant effect on the plasma PK of RO7034067. RO7034067 as an oral solution can, therefore, be administered with or without food.

- Itraconazole co-administration was associated with a minor effect on the PK of a single oral dose of RO7034067: there was a slight increase in  $AUC_{0-120h}$  (geometric mean ratio 1.108) and a slight decrease in  $C_{max}$  (geometric mean ratio 0.906). These results suggest a limited contribution of the CYP3A pathway to RO7034067 metabolism, and hence a small likelihood of clinically significant interaction with inhibitors or inducers of the CYP3A enzymes.

- A single oral dose of 6 mg RO7034067 alone or in combination with itraconazole, was safe and well tolerated in healthy male subjects, without any clinically relevant safety concerns being identified. No clinically relevant treatment-related changes in physical examination, vital signs, clinical laboratory safety parameters, ECGs and ophthalmological tests were observed.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd

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

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



## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЕВРІСДІ (EVRYSDI®)
2. Заявник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина (ДР). Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісного захворювання згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Протокол № ВР29840. Одноцентрове, рандомізоване, сліпе для дослідника/досліджуваного, плацебо-контрольоване, паралельне дослідження адаптивної одноразової наростаючої дози (SAD) з вивчення безпеки, переносимості, фармакокінетики (у тому числі впливу їжі та впливу ітраконазолу на фармакокінетику одноразової пероральної дози R07034067), та фармакодинаміки R07034067 після перорального застосування здоровими досліджуваними. Звіт № 1073057, лютий 2017 року.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	7 січня 2016 року (включено першого досліджуваного) – 4 серпня 2016 року (останній візит останнього досліджуваного)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Pharmaceutical Research Associates Health Sciences, Стейншсвег 163, 9471 ГП Зуйдларен, Нідерланди
9. Кількість досліджуваних	Частина 1: було включено 25 здорових чоловіків, розділені на 6 когорт. Когорта 1 включала 5 досліджуваних (3 отримували активну речовину, 2 – плацебо); когорти 2 – 6 включали по 4 досліджуваних кожна (3 отримували активну речовину та 1 – плацебо). Частина 3: було включено запланований мінімум (8 здорових чоловіків).

*Тереза Віссел*  
*Dr. Teressa Wissel M.D.*



10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Первинна:</u> оцінити безпеку та переносимість одноразових наростаючих пероральних доз RO7034067 у здорових чоловіків.</p> <p><u>Вторинна:</u> дослідити фармакокінетику (ФК) одноразової пероральної дози RO7034067 (і його метаболіту(ів), якщо застосовно), в плазмі та сечі; вивчити фармакодинамічний (ФД) вплив одноразових наростаючих пероральних доз RO7034067 на модифікацію сплайсингу матричної РНК (мРНК) гена виживання мотонейронів 2 (SMN2) і збільшення рівня білка SMN; вивчити зв'язок ФК/ФД одноразових наростаючих пероральних доз RO7034067 на модифікацію сплайсингу мРНК SMN2 і збільшення рівня білка SMN; оцінити вплив їжі на ФК одноразової пероральної дози RO7034067; вивчити вплив багаторазових пероральних доз ітраконазолу на ФК одноразової пероральної дози RO7034067 у здорових чоловіків; і оцінити безпеку та переносимість одноразової пероральної дози RO7034067 у комбінації з ітраконазолом у здорових чоловіків.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження BP29840 – одноцентрове дослідження у здорових чоловіків із дизайном із трьох частин:</p> <p>Частина 1 (SAD): одноцентрове, рандомізоване, сліпе для дослідника/досліджуваного, адаптивної SAD, плацебо-контрольоване паралельне дослідження.</p> <p>Частина 2 (вплив їжі): одноцентрове, рандомізоване, відкрите, з двома періодами («після їжі – натще» або «натще – після їжі») перехресне дослідження. На підставі пошукового дослідження впливу їжі на ФК RO7034067, виконаного під час частини 1, частина 2 дослідження була опущена, як дозволялось протоколом.</p> <p>Частина 3 (взаємодія з ітраконазолом): одноцентрове, відкрите, однопослідовне, перехресне дослідження з двома періодами. У періоді 1 досліджуваним застосовували одноразову пероральну дозу тільки RO7034067 після їжі. У період 2 досліджуваним застосовували одноразову пероральну дозу RO7034067 після повторних доз ітраконазолу після їжі.</p>
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки-добровольці віком 18–45, років, включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пероральні розчини RO7034067, 0,1 мг/мл (номер серії: RHE493EC/RO7034067-0.1, Ro 703-4067/F01) і

*Терешко Віктор*  
*Д.А. Масюк Д.В.*



	<p>1,0 мг/мл (номер серії: RHE493EC/RO7034067-1.0, Ro 703-4067/F02), до складу входить розчин розчинника з цитратним буфером (pH 2,6), аскорбінова кислота та динатрію едетат.</p> <p>Частина 1: одноразові пероральні дози 0,6, 2, 6, 18 мг RO7034067, у вигляді перорального розчину.</p> <p>Частина 3: одноразові пероральні дози 6 мг RO7034067 у вигляді перорального розчину як монотерапія (період 1) або у комбінації з ітраконазолом по 200 мг два рази на добу (період 2). Комерціалізований ітраконазол в капсулах застосовувався два рази на добу з дня 1 по день 8.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Частина 1: пероральні розчини плацебо по 0,1 мг/мл (номер серії: RHE493EC/PTM0.1, Ro 703-4067/F03) і 1,0 мг/мл (номер серії: RHE493EC/PTM1.0, Ro 703-4067/F04), до складу якого входить аналогічний розчин розчинника, однак із рибофлавіном замість RO7034067.</p> <p>Частина 3: ітраконазол в пероральних капсулах по 100 мг (Споранокс®) (номер серії: FFL9001).</p> <p>Частина 1: одноразові пероральні дози плацебо у вигляді орального розчину.</p> <p>Частина 3: ітраконазол в пероральних капсулах по 200 мг два рази на добу застосовувався з дня 1 по день 8.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Супутня терапія (у тому числі рослинні засоби та вітаміни, мінеральні речовини, енергетичні напої та харчові добавки) не дозволялись в період від протягом двох тижнів (або протягом 5 періодів напіввиведення лікарського засобу) перед початком застосування досліджуваного лікарського засобу до візиту 1 подальшого спостереження, за винятком наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лікарські засоби для лікування небажаних явищ (НЯ).</li> <li>• Парацетамол у дозі до 2 г на добу, впродовж до 48 годин до дозування та не перевищуючи загальну дозу 4 г під час тижня до дозування.</li> </ul>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><b>Фармакодинаміка:</b></p> <p>Кількісний метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу застосовувався для визначення <i>in vivo</i> та <i>ex vivo</i> модифікації сплайсингу мРНК SMN (SMN1, повна довжина SMN2 і SMNΔ7) у зразках цільної крові, взятих до та після дозування. Концентрація білка SMN у зразках цільної крові</p>

Тереза Вішні  
 Др. А. Мисенко Т. В.



визначалась за допомогою технології Elecsys (лише частина 1).

Фармакокінетика:

Концентрації RO7034067 у плазмі крові та сечі і концентрація ітраконазолу в плазмі крові (та його метаболітів) визначались за допомогою специфічної валідованої рідинної хроматографії та тандемної мас-спектрометрії.

Первинними ФК параметрами в частині 1 були максимальна спостережувана концентрація в плазмі крові ( $C_{max}$ ) і площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу з екстраполяцією на безкінечність ( $AUC_{Inf}$ ).

Первинними ФК параметрами в частині 3 були  $C_{max}$  і площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу протягом 120 годин після прийому RO7034067 ( $AUC_{0-120}$ ).

Усі інші ФК параметри вважались вторинними і включали:

- Час до максимальної спостережуваної концентрації в плазмі крові ( $T_{max}$ )
- Площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу протягом перших 24 годин після прийому RO7034067 ( $AUC_{0-24год}$ )
- Очевидний термінальний період напіввиведення, обчислений як  $\ln(2)/\lambda_z$  (HL)
- Очевидний об'єм розподілу (лише для RO7034067), на основі термінальної фази після перорального прийому, обчислений як  $\text{доза}/(\lambda_z * AUC_{Inf})$  ( $V_z/F$ )
- Очевидний кліренс плазми при оральному прийомі (лише для RO7034067), обчислений як  $\text{доза}/AUC_{Inf}$  ( $CL/F$ )
- Залишкова концентрація препарату в плазмі безпосередньо перед прийомом його наступної дози (лише для ітраконазолу та його метаболітів у частині 3) ( $C_{trough}$ )
- Кумулятивна кількість RO7034067, відновленого незмінним у сечі ( $A_e$ )
- Нирковий кліренс RO7034067, обчислений як  $A_{e0-72год}/AUC_{0-72год}$  ( $CL_R$ )
- Фракція RO7034067, системно наявна у відновленому вигляді в сечі, обчислена як  $A_{e0-72год}/\text{доза}$  ( $F_e$ ).

Клінічне генотипування:

*Результат визначення*

*Д-р Максим С. В.*



	<p>Генотипування SMN було виконане в зразках цільної крові, взятих в день 1 (лише частина 1), з метою визначення числа копії генів SMN1 і SMN2.</p> <p><u>Опитування щодо смаку:</u></p> <p>Смак орального розчину лікарського засобу оцінювався пошуковим методом шляхом заповнення анкети щодо смаку через 1 хвилину після перорального прийому в день 1 (лише частина 1).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінка безпеки та переносимості складалася з моніторингу та реєстрації небажаних явищ (НЯ), медичного анамнезу; визначення лабораторних показників та результатів електрокардіографії (ЕКГ), визначення основних показників життєдіяльності організму, фізикального обстеження та офтальмологічного обстеження.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Аналіз безпеки</u></p> <p>Списки, зведені таблиці та графіки були створені для оцінки безпеки та переносимості, за необхідністю. Оцінка безпеки включала моніторинг і документування НЯ, серйозних НЯ (СНЯ) та несерйозних небажаних явищ, що становлять особливий інтерес; визначення лабораторних показників; основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ, документування супутньої терапії, результатів офтальмологічного та фізикального обстеження.</p> <p><u>ФК аналіз</u></p> <p>Були відображені дані ФК концентрації (у плазмі та сечі) та обчислені ФК параметри для RO7034067 і для ітраконазолу (та його метаболітів). Були створені окремі списки та зведені таблиці, включаючи описову статистику та графіки. ФК параметри були обчислені за допомогою некомпартментного методу.</p> <p>Частина 1: Для вивчення можливого відхилення первинних ФК параметрів від пропорційності дози було застосовано модель однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) для логарифмічно перетворених нормалізованих по дозі перемінних <math>AUC_{Inf}</math> і <math>C_{max}</math>. Були обчислені середні дані за методом найменших квадратів та 90 % довірчий інтервал (ДІ) для порівняння відносної біодоступності різних умов прийому їжі.</p> <p>Частина 3: вивчався вплив багаторазових пероральних доз ітраконазолу на ФК RO7034067 пошуковим способом. Аналогічна формула моделі для аналізу впливу їжі в частині 1 була застосована</p>

*Тереза Віршич*  
*Dr. Tereska Virshich*



	<p>для логарифмічно перетворених ФК параметрів <math>C_{\max}</math> і <math>AUC_{0-120\text{год}}</math> для лише RO7034067 порівняно з комбінацією RO7034067 та ітраконазолу.</p> <p><u>ФД аналіз</u></p> <p>ФД дані представлені у графічному вигляді як рівень експресії окремої мРНК/профіль залежності концентрації від часу. Рівень експресії окремої мРНК/концентрації для SMN1, повнорозмірного SMN2 (FL), SMNΔ7, мРНК SMNRG (референсного гена SMN) і білка SMN в кожен момент відбору зразку (або інкубаційного лікування) наведені в списках разом із зведеними статистичними даними залежно від лікування, включаючи середні дані, медіани, геометричні середні, діапазони, стандартні відхилення та коефіцієнти варіації.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Добровольці чоловічої статі віком 18–45, років включно.
20. Результати ефективності	<p><u>Фармакокінетичні результати</u></p> <p><i>In vivo</i> результати <math>C_{\max}</math> і <math>AUC_{0-24\text{год}}</math> для першої дози RO7034067 у людини дуже добре узгоджувалися з прогнозованими до початку дослідження результатами з використанням фізіологічно обґрунтованого моделювання ФК. Незважаючи на відсутність проблем безпеки при застосуванні будь-якої досліджуваної дози, збільшення дози було припинене на рівні 18 мг RO7034067 з метою відповідності обмеженню індивідуальної експозиції, встановлена протоколом, на рівні 1500 год.нг/мл для <math>AUC_{0-24\text{год}}</math>. Найвища індивідуальна експозиція в плазмі крові протягом перших 24 годин після прийому дози (<math>AUC_{0-24\text{год}}</math>) становила 1470 год.нг/мл при дозі 18 мг.</p> <p>У частині 1 RO7034067 швидко всмоктувався, при цьому перші вимірювальні кількісно концентрації, що спостерігались у всіх досліджуваних впродовж 0,5–1,0 години після прийому RO7034067 у дозі від 0,6 до 18 мг. Після перорального прийому натще RO7034067 швидко всмоктувався із середнім <math>T_{\max}</math> між 2,0 і 3,0 годинами після прийому дози. Після досягнення пікової концентрації в плазмі крові спостерігалось багатофазне зниження концентрацій в плазмі крові. Очевидний термінальний період напіввиведення збільшувався з дозою і середні значення варіювали від приблизно 25 до 69 годин. Пікові концентрації в плазмі крові (<math>C_{\max}</math>) і загальна експозиція в плазмі крові (<math>AUC_{\text{Inf}}</math>) зростали</p>

*Тренер В.В.*

*Доктор Іванко Т.В.*



пропорційно дозі при застосуванні RO7034067 в досліджуваному діапазоні доз. Варіабельність ФК параметрів у плазмі крові була низькою і становила менше 30 %  $C_{max}$  і  $AUC_{Inf}$ . Статистичний аналіз (ANOVA) не виявив даних, необхідних для відхилення нульової гіпотези пропорційності дозі для  $C_{max}$  і  $AUC_{Inf}$ , при цьому значення  $p$  становили 0,23 для  $C_{max}$  і 0,271 для  $AUC_{Inf}$ . Частина прийнятої дози, що відновилась в сечі, становила менше 10 % для усіх досліджуваних доз, і нирковий кліренс не змінювався залежно від дози. Спостерігалось добре узгодження між концентраціями в капілярній та венозній плазмі крові, при цьому концентрація RO7034067 в капілярній плазмі крові загалом була вище концентрації у плазмі венозної крові. Загалом їжа не мала значимого впливу на ФК RO7034067 у плазмі крові.

У частині 3, коли RO7034067 застосовувався з багаторазовими дозами ітраконазолу, середні значення RO7034067 дещо зменшилися з 26,8 нг/мл до 23,5 нг/мл для  $C_{max}$  і дещо збільшилися з 925 год.нг/мл до 1020 год.нг/мл для  $AUC_{0-120год}$ . Для  $C_{max}$  співвідношення середніх геометричних величин становило 0,906 (90 % ДІ: 0,841–0,976) і для  $AUC_{0-120год}$  – 1,108 (90 % ДІ: 1,031–1,191). З огляду на це ітраконазол мав незначний та клінічно не значущий вплив на ФК RO7034067.

#### Результати опитування щодо смаку

Результати показали загалом подібну інтенсивність смаку при застосуванні усіх досліджуваних доз і були порівняльними з плацебо. Виявилось, що пероральний розчин активної речовини сприймався більш гірким для доз RO7034067 від 2 мг до 18 мг порівняно з пероральним розчином плацебо.

#### Фармакодинамічні результати

Приєм одноразових пероральних доз RO7034067 з 0,6 мг до 18 мг призводив до збільшення рівня мРНК SMN2 FL і зменшення рівнів мРНК SMNΔ7 пропорційно дозі. Співвідношення мРНК SMN2 FL/SMNΔ7 виявилось чутливим біомаркером для моніторингу механізму дії RO7034067. Середній час до отримання максимального ефекту був досягнутий у період між 4 та 8 годинами після прийому дози у групах усіх досліджуваних доз. Рівень мРНК SMN1 не змінювався при лікуванні RO7034067. Виявилось, що їжа не має значного впливу на модифікуючі

*Александр Вулиць*

*Директор - Максим Ф. В.*



	<p>ефекти RO7034067 щодо сплайсингу. Результати лікування RO7034067 <i>ex vivo</i> узгоджуються з результатами щодо мРНК SMN <i>in vivo</i> при аналогічному діапазоні концентрацій. Прийом одноразових пероральних доз RO7034067 не призводив до зміни концентрації білка SMN в крові. Усі досліджувані мали щонайменше дві копії гена SMN1, при цьому один досліджуваний мав три копії. Число копій гена SMN2 було більш варіабельним (у діапазоні від 0 до 2).</p>
21. Результати безпеки	<p>RO7034067 добре переносився здоровими чоловіками при прийомі натще та після їжі при застосуванні в разових дозах 0,6–18 мг в частині 1 і при супутньому застосуванні з ітраконазолом в частині 3 дослідження. Не повідомлялось про випадки смертей, НЯ середнього чи тяжкого ступеня тяжкості, передчасної відміни через НЯ або СНЯ. Не спостерігалось клінічно значимого лікування або залежних від дози змін порівняно з вихідним станом при фізикальному обстеженні, з боку основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ, лабораторних показників або за результатами офтальмологічного обстеження.</p> <p>У цілому в обох частинах дослідження 19 досліджуваних повідомили про загалом 27 НЯ (21 НЯ у частині 1 і 6 НЯ у частині 3) у період часу між першим прийомом досліджуваного препарату та візитом 1 подальшого спостереження. Усі повідомлені НЯ були легкого ступеня тяжкості. Два НЯ вважались дослідником пов'язаними з досліджуваним лікуванням (поллакіурія [плацебо] і головний біль [RO7034067 у дозі 18 мг]); вони були обмежені по тривалості та зникли спонтанно без наслідків. Найбільш частими повідомленими НЯ були головний біль, діарея, біль у животі та назофарингіт. Не спостерігалось залежного від дози збільшення частоти або тяжкості повідомлених НЯ.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>• Одноразові пероральні дози RO7034067 від 0,6 мг до 18 мг були безпечними та добре переносились здоровими чоловіками, при цьому не були ідентифіковані які-небудь клінічно значимі проблеми безпеки. Не спостерігались клінічно значимі пов'язані з лікуванням зміни при фізикальному обстеженні, з боку основних показників життєдіяльності організму, клінічних лабораторних</p>

*Андрей Віталь*

*Директор Інституту*



показників з безпеки, ЕКГ та за результатами офтальмологічного обстеження. Максимальна переносима доза не може бути встановлена оскільки підвищення дози було припинене на рівні дози 18 мг з метою не перевищення обмеження експозиції, передбаченого протоколом.

- $C_{\max}$  і  $AUC_{\text{Inf}}$  RO7034067 збільшувалися пропорційно дозі у досліджуваному діапазоні доз. Варіабельність розрахованих ФК параметрів загалом була низькою ( $< 30\%$ ). Ниркова екскреція RO7034067 була мінімальною ( $< 10\%$ ). Спостерігалось добре узгодження між концентраціями в плазмі капілярної та венозної крові, при цьому концентрація RO7034067 у плазмі капілярної крові загалом була вище концентрації у плазмі венозної крові.

- Застосування RO7034067 призвело до залежного від дози збільшення співвідношення мРНК повнорозмірного SMN2 та мРНК SMN $\Delta$ 7 для досліджуваного діапазону доз, що співпадає з його очікуваною фармакологічною дією.

- Спостерігалася позитивна кореляція між експозицією RO7034067 у плазмі крові ( $AUC_{0-24\text{год}}$ ) та впливом на модифікацію сплайсингу, вираженого в  $AUE_{0-24\text{год}}$  співвідношення мРНК повнорозмірного SMN2 та мРНК SMN $\Delta$ 7.

- Їжа не мала значимого впливу на ФК RO7034067 у плазмі крові. Тому RO7034067 як пероральний розчин може застосовуватись незалежно від прийому їжі.

- Супутнє застосування з ітраконазолом асоціювалось із незначним впливом на ФК одноразової пероральної дози RO7034067: спостерігалось незначне збільшення  $AUC_{0-120\text{год}}$  (співвідношення середньгеометричних величин 1,108) і незначне зменшення  $C_{\max}$  (співвідношення середньгеометричних величин 0,906). Ці результати свідчать про обмежений вклад шляху CYP3A на метаболізм RO7034067, і звідси – про малу вірогідність клінічно значимої взаємодії з інгібіторами або індукторами ферментів CYP3A.

- Одноразова пероральна доза 6 мг RO7034067 в монотерапії або в комбінації з ітраконазолом була безпечною та добре переносилась здоровими чоловіками без яких-небудь ідентифікованих клінічно значимих проблем безпеки. Не

*Директор бізнесу*  
*Д-р Максим М. В.*



	спостерігались клінічно значимі пов'язані з лікуванням зміни при фізикальному обстеженні, з боку основних показників життєдіяльності організму, клінічних лабораторних показників з безпеки, ЕКГ та за результатами офтальмологічного обстеження.
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис

Лейла Лістер

Відділ з міжнародних регуляторних питань

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Базель, Швейцарія

Підпис

Каталіна Рохас

Відділ з міжнародних регуляторних питань

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Базель, Швейцарія

*Александр Вітман*

*Діана Массона Н.В.*



### Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	EVRYSDI®
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance (AS). Original (innovative) medicinal product (the molecule is not presented on the Ukrainian market) for treatment of rare disease according item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. BP39122. Open-Label Study Investigating The Excretion Balance, Pharmacokinetics and Metabolism of A Single Oral Dose of [ <sup>14</sup> C]-Labeled RO7034067 In Healthy Male Subjects. Report Number 1078092, January 2018
6. Clinical trial phase	1
7. Period of the clinical trial	First Patient Screening Visit: 29 November 2016 First Patient First Visit (FPFV): 03 January 2017 Last Patient Last Visit (LPLV): 07 March 2017
8. Countries where the clinical trial was conducted	This study was conducted in The Netherlands
9. Number of study participants	Planned: 6 Enrolled: 6
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The primary objectives of this study were: <ul style="list-style-type: none"> <li>• To characterize mass balance, routes and rates of elimination of [<sup>14</sup>C]-labeled RO7034067, using conventional analytical methods (and accelerator mass spectrometry [AMS] if necessary).</li> <li>• To assess the pharmacokinetics of total drug related [<sup>14</sup>C]-radioactivity, RO7034067 and its metabolite(s) as appropriate, using conventional analytical methods (and AMS if necessary).</li> </ul> The secondary objective was: <ul style="list-style-type: none"> <li>• To identify and quantify the metabolic profiles of RO7034067 in plasma, blood pellet (if appropriate), urine and feces, based on [<sup>14</sup>C]-radioactive metabolic profiling, and characterize any major metabolite(s), using conventional analytical methods (and AMS if necessary).</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No points for <math>\lambda_z</math>: number of points used for determination of <math>\lambda_z</math></li> <li>• <math>R^2</math>-adjusted: goodness of fit statistic for the terminal elimination phase, adjusted for the number of points used in the estimation of <math>\lambda_z</math></li> <li>• CL/F: apparent oral plasma clearance (for [<math>^{12}\text{C}</math>]-RO7034067 only), computed as dose/AUC<sub>inf</sub></li> </ul> <p>In addition, the blood-to-plasma ratio was calculated for [<math>^{14}\text{C}</math>] radioactivity.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>The safety outcome measures for this study were as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The incidence and severity of adverse events.</li> <li>• The incidence of laboratory abnormalities based on hematology, clinical chemistry, and urinalysis test</li> </ul>
18. Statistical methods	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individual concentrations at each sampling time point for non-radiolabeled-RO7034067 in plasma and individual [<math>^{14}\text{C}</math>]-radioactivity in plasma, urine and feces and its metabolite(s) as appropriate were presented by listings and descriptive summary statistics, including means, geometric means, ranges, standard deviations and coefficients of variation. Individual and mean concentrations versus time data thereof were plotted on linear and semi-logarithmic scales, as appropriate.</li> <li>• The safety and tolerability data were listed and presented in summary tables and plots as appropriate.</li> <li>• No formal statistical analyses were performed.</li> </ul>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Male subjects between 35 and 65 years of age (inclusive).
20. Efficacy results	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean overall recovery of total [<math>^{14}\text{C}</math>]-radioactivity was 81.4% (<math>\pm</math> 13.4%) of the dose administered, with individual values ranging from 60.3% to 89.6%.</li> <li>• Most of the [<math>^{14}\text{C}</math>]-radioactivity was found in feces (53.2% <math>\pm</math> 14.0% of the dose on average) and 28.2% <math>\pm</math> 23.9% of the dose was recovered in urine.</li> <li>• During the 14-day collection period (Day 15), the average recovery of [<math>^{14}\text{C}</math>]-radioactivity in urine and feces was 25.8%, ranging from 14.1% to 31.8%, and 50.6%, ranging from 43.8% to 58.8%, respectively.</li> <li>• After single oral dose administration of an oral solution of 18 mg [<math>^{14}\text{C}/^{12}\text{C}</math>]-RO7034067, peak [<math>^{14}\text{C}</math>]-radioactivity concentrations were reached between 1.00 to 4.50 hours post-dose in plasma and with a slight shift to a later <math>T_{\max}</math> in blood.</li> <li>• [<math>^{14}\text{C}</math>]-radioactivity levels in plasma and blood were close to the limit of detection and started to fall below the</li> </ul>



However, the presence of circulating metabolite(s) is indicated by higher levels of total  $^{14}\text{C}$ -labeled drug related material compared to  $^{12}\text{C}$ -RO7034067 levels.

- Metabolic characterization of drug-related material in plasma, urine, feces and blood (if appropriate) samples is currently ongoing and will be reported separately.

- A single oral dose of 18 mg of [ $^{14}\text{C}/^{12}\text{C}$ ]-RO7034067 was well-tolerated and without any safety signal in healthy male subjects.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd

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

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

## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЕВРІСДІ (EVRYSDI®)
2. Заявник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина (ДР). Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісного захворювання згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Протокол № ВР39122. Відкрите дослідження з вивчення баланс екскреції, фармакокінетики та метаболізму одноразової пероральної дози [ <sup>14</sup> C]-міченого RO7034067 у здорових чоловіків. Звіт № 1078092, січень 2018 року
6. Фаза клінічного випробування	1
7. Період проведення клінічного випробування	Скринінговий візит першого пацієнта: 29 листопада 2016 року Перший візит першого пацієнта (FPFV): 3 січня 2017 року Останній візит останнього пацієнта (LPLV): 7 березня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводилось у Нідерландах
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 6 Фактична: 6
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинними цілями цього дослідження були: • Охарактеризувати баланси мас, шляхи та швидкості виведення [ <sup>14</sup> C]-міченого RO7034067 за допомогою типових аналітичних методик (і мас-спектрометрії з прискорювачем [AMS] за необхідністю). • Оцінити фармакокінетику загальної пов'язаної з лікарським засобом [ <sup>14</sup> C]-радіоактивності для RO7034067 та його метаболіту(ів) за необхідністю, за

*Тереза Віссет*

*Dr. J. M. van der V.*



	<p>допомогою типових аналітичних методик (і мас-спектрометрії із прискорювачем [AMS] за необхідністю).</p> <p>Вторинною метою було:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ідентифікувати та визначити кількісно метаболічні профілі RO7034067 у плазмі, осадженій центрифугуванням крові (за необхідністю), сечі та калі на підставі [<sup>14</sup>C]-радіоактивного метаболічного профілювання та охарактеризувати будь-який основний метаболіт(и) за допомогою типових аналітичних методик (і мас-спектрометрії з прискорювачем [AMS] за необхідністю).</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Це відрите, нерандомізоване дослідження з вивчення балансу екскреції, ФК і метаболізму одноразової пероральної дози [ <sup>14</sup> C]-міченого RO7034067 у здорових чоловіків.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки віком від 35 до 65 років (включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>[<sup>14</sup>C/<sup>12</sup>C]-RO7034067 пероральний розчин 1,0 мг/мл. Номер серії: RPU215EC/14C-RO7034067/2 січня 2017 року.</p> <p>Одноразова пероральна доза 18 мг [<sup>14</sup>C/<sup>12</sup>C]-RO7034067 із приблизно 0,75 МВq (20 μCi) [<sup>14</sup>C/<sup>12</sup>C]-міченого RO7034067 застосовувалась у вигляді питного розчину натще в день 1.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Як загальне правило, супутня терапія не дозволялась, за винятком лікарських засобів для лікування небажаних явищ (НЯ), за винятком випадків, коли обґрунтування винятку було обговорено та чітко задокументовано між дослідником та клінічним фармакологом Рош.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинними змінними дослідження були виведення з сечею та калом загальної радіоактивності та ФК параметри загального пов'язаного з лікарським засобом матеріалу (включаючи загальну радіоактивність) і RO7034067 при необхідності. Усі інші ФК параметри і метаболічний профіль вважалися вторинними.</p> <p>Показники у плазмі для [<sup>12</sup>C]-RO7034067 і показники у плазмі та крові для [<sup>14</sup>C] радіоактивності застосовувались для обчислення наступних ФК параметрів за необхідності:</p>

*Тереза Вірмас*

*Dr. A. M. S. J. B.*



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>C_{max}</math>: максимальна спостережувана концентрація у плазмі чи крові</li> <li>• <math>C_{last}</math>: остання спостережувана вимірювана концентрація</li> <li>• <math>T_{max}</math>: час до максимальної спостережуваної концентрації в плазмі чи крові</li> <li>• <math>T_{last}</math>: час до останньої спостережуваної вимірюваної концентрації</li> <li>• <math>AUC_{last}</math>: площа під фармакокінетичною кривою, що описує залежність концентрація/час у плазмі чи крові, порівняно з кривою часу до останньої вимірюваної концентрації</li> <li>• <math>AUC_{inf}</math>: площа під фармакокінетичною кривою, що описує залежність концентрація/час у плазмі чи крові, порівняно з кривою часу, екстрапольованої на безкінечність, обчислена як <math>AUC_{last} + (C_{last\_obs}/\lambda_z)</math></li> <li>• <math>AUC\%_{extra}</math>: відсоток екстрапольованої площі під фармакокінетичною кривою, що описує залежність концентрація/час у плазмі чи крові, екстрапольованої на безкінечність</li> <li>• <math>HL</math>: очевидний термінальний період напіввиведення, обчислений як <math>\ln(2)/\lambda_z</math></li> <li>• <math>\lambda_z</math>: очевидна константа швидкості термінального виведення</li> <li>• Немає точок для <math>\lambda_z</math>: кількість точок, які використовуються для визначення <math>\lambda_z</math></li> <li>• <math>R^2</math>-скориговане: статистика відповідності для термінальної фази виведення, скоригована за кількістю точок, які використовуються при визначенні <math>\lambda_z</math></li> <li>• <math>CL/F</math>: очевидний пероральний плазмовий кліренс (лише для <math>[^{12}C]</math>-RO7034067), обчислений як доза/<math>AUC_{inf}</math></li> </ul> <p>Окрім того, було обчислене співвідношення вмісту лікарського засобу в цільній крові та плазмі крові для <math>[^{14}C]</math> радіоактивності.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>У цьому дослідженні були наступні показники з безпеки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота та тяжкість небажаних явищ.</li> <li>• Частота відхилення лабораторних показників, що ґрунтуються на результатах клінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові та загального аналізу сечі.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Окремі концентрації в кожен момент часу відбору зразків для неміченого RO7034067 у плазмі та окремої <math>[^{14}C]</math>-радіоактивності у плазмі, сечі та калі та його метаболіту(ів) за необхідності були наведені</li> </ul>

*Александр Віршица*  
*Dr. A. Virshits M.D.*



	<p>у вигляді списків та описової зведеної статистики, включаючи середні значення, середні геометричні значення, діапазони, стандартні відхилення та коефіцієнти варіації. Були побудовані графіки окремих та середніх концентрацій порівняно з даними щодо часу на лінійній та напівлогарифмічній шкалі за необхідністю.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Були зазначені дані щодо безпеки та переносимості, а також наведені у зведених таблицях та графіках за необхідністю.</li> <li>• Формальний статистичний аналіз не проводився.</li> </ul>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки віком від 35 до 65 років (включно).
20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Середнє сумарне виведення загальної [<math>^{14}\text{C}</math>]-радіоактивності становило 81,4 % (<math>\pm 13,4</math> %) прийнятої дози, при цьому окремі значення були в діапазоні від 60,3 % до 89,6 %.</li> <li>• Більша частина [<math>^{14}\text{C}</math>]-радіоактивності була виявлена у калі (53,2 % <math>\pm 14,0</math> % дози в середньому) та 28,2 % <math>\pm 23,9</math> % дози було виводилось із сечею.</li> <li>• Під час 14-денного періоду збору (день 15) середнє виведення [<math>^{14}\text{C}</math>]-радіоактивності із сечею та калом становило 25,8 % (діапазон від 14,1 % до 31,8 %) та 50,6 % (діапазон від 43,8 % до 58,8 %) відповідно.</li> <li>• Після прийому одноразової пероральної дози перорального розчину 18 мг [<math>^{14}\text{C}/^{12}\text{C}</math>]-RO7034067, пікова концентрація [<math>^{14}\text{C}</math>]-радіоактивності у плазмі крові була досягнута між 1,00 до 4,50 години після прийому дози та з незначним зсувом до останнього <math>T_{\text{max}}</math> у крові.</li> <li>• Рівні [<math>^{14}\text{C}</math>]-радіоактивності у плазмі крові та крові наближалися до межі визначення та починали знижуватися нижче межі кількісного визначення через 48 годин після прийому дози у крові та через 120 годин у плазмі крові.</li> <li>• Співвідношення середньгеометричних показників [<math>^{14}\text{C}</math>]-радіоактивності у крові та плазмі крові варіювало від 0,691 до 0,925.</li> <li>• Співвідношення середньгеометричних показників (% коефіцієнта варіації геометричного середнього) для очевидного термінального періоду напіввиведення RO7034067 становило 78,8 години (26,5 %).</li> <li>• Геометричне середнє (% коефіцієнта варіації геометричного середнього) для <math>C_{\text{max}}</math> і <math>AUC_{\text{inf}}</math></li> </ul>

*Александр Сергеевич*

*Директор - Маслов С.В.*



	RO7034067 у плазмі крові становило 70,0 нг/мл (17,0 %) та 2,990 год.нг/мл (31,7 %) відповідно.
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Усі 6 досліджуваних (100 %), які отримували досліджуваний препарат, мали щонайменше одне НЯ, при цьому загалом було повідомлено 18 НЯ; найбільш частим повідомленим НЯ була сухість шкіри (3 досліджуваних).</li> <li>• 4 із 18 НЯ (22,2 %) у 3 досліджуваних вважались дослідником пов'язаними з досліджуваним лікуванням, і цими НЯ були розлади сну (2 пацієнти), запаморочення та нудота у 1 пацієнта.</li> <li>• Більшість НЯ були легкого ступеня тяжкості за винятком 4 НЯ (2 пацієнта), які були середнього ступеня тяжкості. НЯ тяжкого ступеня тяжкості не повідомлялись.</li> <li>• У дослідженні не повідомлялось про випадки смертей.</li> <li>• У одного пацієнта розвинулося СНЯ пневмонія на день 32 дослідження, що вважалось дослідником не пов'язаним із досліджуваним лікуванням. Пневмонія зникла після лікування амоксициліном.</li> <li>• Жоден досліджуваний передчасно не вибув з дослідження з причини безпеки.</li> <li>• Не спостерігалось клінічно значимих відхилень лабораторних показників, при офтальмологічному обстеженні та результатів ЕКГ.</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Середнє загальне виведення загальної введеної [<sup>14</sup>C]-радіоактивності становило 81,4 % із варіюванням від 60,3 % до 89,6 %. Основним шляхом виведення [<sup>14</sup>C]-радіоактивності було виведення з калом у середньому 53,2 % введеної дози; виведення із сечею [<sup>14</sup>C]-радіоактивності становило в середньому 28,2 % введеної дози.</li> <li>• Плазмова експозиція [<sup>12</sup>C]-RO7034067 була загалом порівняльною з даними з дослідження одноразової наростаючої дози (BP29840) при застосуванні тієї ж дози.</li> <li>• Концентрація загального пов'язаного з лікарським засобом матеріалу, що оцінювалась за допомогою [<sup>14</sup>C]-радіоактивності у плазмі крові та крові була вище концентрації, визначеної для [<sup>12</sup>C]-RO7034067 в усіх часових точках визначення. Апроксимація періоду напіввиведення циркулюючої [<sup>14</sup>C]-радіоактивності неможливо достовірно оцінити для порівняння з [<sup>12</sup>C]-RO7034067. Однак на присутність</li> </ul>

*Терешко Віктор*  
*Д-р мед. наук Т.В.*



	<p>циркулюючого метаболіту(ів) вказують вищі рівні загального <math>^{14}\text{C}</math>-міченого пов'язаного з лікарським засобом матеріалу порівняно з рівнями <math>^{12}\text{C}</math>-RO7034067.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Описання метаболізму пов'язаного з лікарським засобом матеріалу в зразках плазми крові, сечі, калу та крові (за необхідністю) на даний час триває і про це буде повідомлено окремо.</li><li>• Одноразова пероральна доза 18 мг [<math>^{14}\text{C}/^{12}\text{C}</math>]-RO7034067 добре переносилася без будь-яких сигналів із безпеки у здорових чоловіків.</li></ul>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

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

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

*Тереза Вілліс*  
*Prof. Massimo T. B.*



## Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	EVRYSDI®
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance (AS). Original (innovative) medicinal product (the molecule is not presented on the Ukrainian market) for treatment of rare disease according item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. BP40995. An Open-label, Single-dose, Parallel-group, Two-part Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Risdiplam in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared to Subjects with Normal Hepatic Function. Report Date: 21 May 2020
6. Clinical trial phase	Clinical Phase I
7. Period of the clinical trial	30 April 2019 (date of first informed consent) to 04 January 2020 (date of final poststudy observation).
8. Countries where the clinical trial was conducted	Clinical Pharmacology of Miami, LLC, Miami, Florida 33014, US Orlando Regional Medical Center Clinical Laboratory, Orlando, Florida 32809, US
9. Number of study participants	It was planned to study up to a total of 32 subjects: 16 subjects with hepatic impairment (8 subjects with mild impairment and 8 subjects with moderate impairment, per Child-Pugh classification) and 8 to 16 subjects with normal hepatic function. Eight subjects with mild impairment, 8 with moderate impairment, and 10 with normal hepatic function were enrolled (total 26 subjects). Data for all subjects entered into the study were included in the PK and safety analyses.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<u>Primary objective</u> • To determine the effect of mild or moderate hepatic impairment on the plasma pharmacokinetics (PK) of a single oral dose of risdiplam compared to matched healthy subjects with normal hepatic function.



	<p><u>Secondary objective</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To determine the effect of mild or moderate hepatic impairment on the safety and tolerability of a single oral dose of risdiplam compared to matched healthy subjects with normal hepatic function.</li> </ul>
11. Design of the clinical trial	<p>This was a Phase I, multicenter, open-label, nonrandomized, parallel-group, 2-part study to evaluate the effect of hepatic impairment on the PK and safety and tolerability of a single oral dose of risdiplam compared to matched healthy subjects with normal hepatic function.</p> <p>In Part 1, 8 subjects with mild hepatic impairment (per Child-Pugh Class A [score of 5 to 6]) and 8 demographically matched healthy subjects with normal hepatic function were assigned to the study treatment.</p> <p>In Part 2, 8 subjects with moderate hepatic impairment (per Child-Pugh Class B [score of 7 to 9]) and up to 8 demographically matched healthy subjects with normal hepatic function were assigned to the study treatment. One healthy subject could be used to match one subject with hepatic impairment in Part 1 and one subject in Part 2.</p> <p>In Parts 1 and 2, each subject received 5 mg risdiplam orally as a drinking solution on Day 1 after an overnight fast of at least 8 hours.</p> <p>Preliminary PK and safety and tolerability data from a minimum of 4 subjects with mild hepatic impairment and 4 matched subjects with normal hepatic function were reviewed prior to the start of Part 2.</p> <p>In Parts 1 and 2, each subject with normal hepatic function was demographically matched (1:1) by sex, age (<math>\pm 10</math> years), body mass index (BMI; <math>\pm 15\%</math>), and smoking status to the hepatic impairment subject(s). One healthy subject could be used to match one subject with hepatic impairment in Part 1 and one subject in Part 2.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>Male and female subjects aged between 18 and 70 years (inclusive) with a BMI between 18.0 and 36.0 kg/m<sup>2</sup> (inclusive) and body weight <math>\geq 50</math> kg. Subjects were in good health except for specific inclusion criteria related to the status of hepatic impairment.</p> <p>Females were neither pregnant nor lactating and of nonchildbearing potential.</p> <p>All subjects were selected according to the inclusion and exclusion criteria listed in the protocol.</p>



13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Single dose of 5 mg risdiplam (batch number 1160820), given orally as a 1 × 5-mg solution on Day 1 after an overnight fast of at least 8 hours. Subjects received a single dose of 5 mg risdiplam.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	<p>All subjects were instructed to refrain from the use of any cytochrome P450 (CYP)3A, organic cation transporter-2 (OCT-2), or multidrug and toxin extrusion (MATE) substrates within 30 days prior to study drug administration and throughout the study (until after the Follow-up visit). Subjects were not allowed to use any drugs or substances known to be sensitive substrates or strong inhibitors or inducers of CYP3A4 enzyme or Flavin mono-oxygenase within 30 days prior to study drug administration and throughout the study (until after the Follow-up visit).</p> <p>All subjects were instructed to refrain from the use of any medication known to be toxic to the lens, retina or optic nerve from 30 days prior to study drug administration and throughout the study (until after the Follow-up visit).</p> <p>All subjects were to refrain from the use of any medications/products known to alter drug absorption, metabolism, or elimination processes, including St. John's wort, within 30 days prior to dosing.</p> <p>Paracetamol/acetaminophen (2 g/day for up to 3 consecutive days) was an acceptable concomitant medication.</p> <p>Females were to refrain from use of HRT during the study until the Follow-up visit.</p> <p>Subjects with normal hepatic function were to refrain from use of any prescription or nonprescription medications/products during the study until the Follow-up visit, unless the Investigator (or designee) and/or Sponsor had given their prior consent.</p> <p>For subjects with hepatic impairment, treatment with chronic stable medications that were necessary for maintaining a subject's clinical status was permitted if prescribed by the subject's personal physician and approved by the Investigator (or designee), Sponsor, and Covance Medical Monitor. The subject was to have been on a stable dose for a minimum of 3 months prior to study drug administration. The use of new medications or changing of doses of current medication was to be avoided from 3 months prior to study drug administration and throughout the study (until after the Follow-up visit),</p>



	<p>unless required for the treatment of an AE. On Day 1, administration of medications was withheld for at least 2 hours predose and 4 hours postdose as clinically appropriate.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Blood samples were collected for the analysis of risdiplam and its metabolite M1 during the study. The PK parameters determined for risdiplam (and metabolite M1, if applicable) were:</p> <p><u>Primary PK parameters:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• area under the plasma concentration-time curve (AUC) from time zero to infinity (<math>AUC_{inf}</math>)</li> <li>• area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration (<math>AUC_{last}</math>; was to be used for PK comparison if <math>AUC_{inf}</math> could not be estimated with sufficient accuracy)</li> <li>• maximum observed plasma concentration (<math>C_{max}</math>).</li> </ul> <p><u>Secondary PK parameters:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• time of the maximum observed plasma concentration (<math>T_{max}</math>)</li> <li>• apparent plasma terminal elimination half-life (<math>t_{1/2}</math>)</li> <li>• percentage of area under the plasma concentration-time curve due to extrapolation (<math>\%AUC_{extrap}</math>)</li> <li>• terminal elimination rate constant (<math>\lambda_z</math>)</li> <li>• adjusted coefficient for determination of exponential fit (<math>R^2</math>-adjusted)</li> <li>• apparent total clearance (CL/F; risdiplam only)</li> <li>• fraction of drug unbound (risdiplam and metabolite [M1], as appropriate)</li> <li>• molecular weight-adjusted metabolite-to-parent ratio for <math>AUC_{inf}</math>, <math>C_{max}</math>, and <math>AUC_{last}</math> (if appropriate).</li> </ul>
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety assessments included recording of adverse events (AEs), clinical laboratory evaluations (hematology, clinical chemistry, coagulation, and urinalysis), vital sign measurements, 12-lead electrocardiograms (ECGs), and physical examinations.</p>
18. Statistical methods	<p><u>Pharmacokinetics:</u></p> <p>Summary statistics and statistical analyses were performed for subjects included in the relevant analysis populations.</p> <p>The PK parameters and concentrations of risdiplam and metabolite M1 were listed and summarized by study parts and hepatic function.</p> <p>The primary PK parameters were <math>AUC_{inf}</math> and <math>C_{max}</math> for risdiplam and metabolite M1; all other PK parameters were regarded as secondary and were not subject to</p>



	<p>inferential statistical analysis. Data from Part 1 and Part 2 were analyzed separately. An analysis of variance was used to estimate the effect of hepatic impairment on the primary PK parameters (AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub>) including the factor 'hepatic impairment' (ie, mild, moderate, or none). The PK parameters were log transformed prior to analysis. The data from subjects with mild or moderate hepatic impairment and their matched control subjects were included in the analysis. Geometric mean ratios and the corresponding 90% confidence intervals (CIs) of AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> of risdiplam between the groups of hepatically impaired subjects and healthy subjects with normal hepatic function were calculated.</p> <p>Plasma concentrations were presented graphically for all subjects (linear and semilogarithmic scales).</p> <p><u>Safety:</u></p> <p>All AEs were listed. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were summarized by part, hepatic function, severity, and relationship to the study treatment. The frequency of TEAEs were summarized by part, hepatic function, and Medical Dictionary for Regulatory Activities system organ class and preferred term. The frequency TEAE tables were presented for all causalities and for TEAEs considered related to the study treatment. Serious TEAEs were tabulated separately. For any AEs that changed severity ratings, the AE was included only once under the maximum severity rating in the summaries.</p> <p>Clinical chemistry, hematology, coagulation, vital signs, and ECG data, together with changes from baseline, were summarized by part, hepatic function, and timepoint. In addition, all clinical chemistry, hematology, coagulation, urinalysis, vital signs, and ECG data outside the clinical reference ranges were flagged and listed by part, hepatic function, parameter, and timepoint.</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Male and female subjects aged between 18 and 70 years (inclusive) with a BMI between 18.0 and 36.0 kg/m<sup>2</sup> (inclusive) and body weight ≥50 kg. Females were neither pregnant nor lactating and of nonchildbearing potential.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p>Following administration of a single oral dose of 5 mg, the risdiplam concentration versus time profiles for subjects with normal hepatic function were characterized by a steady absorption phase (median T<sub>max</sub> 4.00 hours for both parts of the study). Subjects with mild hepatic impairment had similar steady absorption (median T<sub>max</sub></p>



4.00 hours), while subjects with moderate hepatic impairment had more rapid absorption (median  $T_{max}$  2.00 hours), but with overlapping ranges. In Part 1, risdiplam geometric mean  $t_{1/2}$  was longer for subjects with normal hepatic function (55.0 hours) than for subjects with mild hepatic impairment (41.3 hours). In Part 2, subjects with normal hepatic function had slightly longer geometric mean  $t_{1/2}$  compared to subjects with moderate hepatic impairment (49.9 hours versus 45.6 hours, respectively). Based on inferential statistical analysis, risdiplam parameters  $AUC_{inf}$  and  $C_{max}$  were approximately 20% and 5% lower, respectively, in subjects with mild hepatic impairment compared to subjects with normal function after administration of 5 mg risdiplam. The  $AUC_{inf}$  and  $C_{max}$  parameters were approximately 8% and 20% higher, respectively, in subjects with moderate hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function. The differences were deemed not statistically significant as all 90% CIs spanned unity. Caution should be used when interpreting results from the statistical analyses conducted in this study because the sample size is not based on power calculations.

The exposure parameters for unbound risdiplam were, in general, comparable between subjects with normal hepatic function and mild or moderate impairment, and in line with the PK of the total concentrations of risdiplam.

The metabolite M1 appeared slowly in plasma, with a median  $T_{max}$  of 10.00 hours and 11.00 hours in Parts 1 and 2, respectively, for normal hepatic function subjects, 10.00 hours in subjects with mild hepatic impairment, and 24.00 hours in subjects with moderate hepatic impairment. The geometric mean  $t_{1/2}$  of M1 was in the same range across all groups. Similar to parent risdiplam, exposure parameters for the metabolite M1 were slightly higher for normal hepatic function subjects than for mild impaired subjects (approximately 16% for  $AUC_{inf}$  and 5% for  $C_{max}$ ), but the ratios for these parameters were very close to 1 for moderate impaired subjects versus subjects with normal function. The differences were deemed not statistically significant as all 90% CIs spanned unity.

Metabolite ratios for  $AUC_{last}$ ,  $AUC_{inf}$ , and  $C_{max}$  ( $MRAUC_{last}$ ,  $MRAUC_{inf}$ , and  $MRC_{max}$ ) were very similar between normal hepatic and mild hepatic impairment



	groups in Part 1, and between normal hepatic and moderate hepatic impairment groups in Part 2.
21. Safety results	<p>In Part 1, in the mild hepatic impairment group, 5 subjects (62.5%) experienced 7 AEs in total; of those, 4 subjects (50%) experienced 5 AEs in total that were considered related to the study drug. There were no AEs in the normal hepatic function group. There were no deaths, withdrawals from the study due to AEs, or serious adverse events (SAEs). All AEs occurring in Part 1 recovered or resolved by the end of the study. In Part 2, in the moderate hepatic impairment group, 1 subject (12.5%) experienced 1 SAE in total; the SAE of upper gastrointestinal haemorrhage was considered to be mild in intensity and not related to the study drug, and resolved by the end of the study.</p> <p>There were no findings of clinical concern in clinical laboratory evaluations, vital signs, ECGs, or physical examinations.</p>
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Following oral administration of 5 mg risdiplam, plasma risdiplam parameters <math>AUC_{inf}</math> and <math>C_{max}</math> were approximately 20% and 5% lower, respectively, in subjects with mild hepatic impairment compared to subjects with normal function; <math>AUC_{inf}</math> and <math>C_{max}</math> parameters were approximately 8% and 20% higher, respectively, in subjects with moderate hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function.</li> </ul> <p>However, the differences were deemed not statistically significant as all 90% CIs for geometric least squares-means ratios spanned unity.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A single dose of 5 mg risdiplam was well tolerated in subjects with mild and moderate hepatic impairment and normal hepatic function in this study.</li> </ul>

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd

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

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



## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЕВРІСДІ (EVRYSDI®)
2. Заявник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина (ДР). Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісного захворювання згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № ВР40995. Відкрите дослідження одноразової дози з паралельними групами та з двох частин з оцінки фармакокінетики та безпеки ризидипламу у пацієнтів із порушенням функції печінки легкого чи помірного ступеня порівняно з особами з нормальною функцією печінки. Дата звіту: 21 травня 2020 року
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне дослідження I фази
7. Період проведення клінічного випробування	30 квітня 2019 року (дата підписання першої інформованої згоди) – 4 січня 2020 року (дата фінального спостереження після дослідження).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	ТОВ Клінічна фармакологія Маямі, Маямі, Флорида, 33014, США Клінічна лабораторія регіонального медичного центру Орlando, Флорида 32809, США
9. Кількість досліджуваних	У дослідженні планувалась участь загалом 32 осіб: 16 осіб із порушенням функції печінки (8 осіб із порушенням функції печінки легкого ступеня та 8 осіб із порушенням функції печінки помірного ступеня, за класифікацією Чайлд-П'ю) і від 8 до 16 осіб із нормальною функцією печінки. До дослідження були включені вісім пацієнтів із порушенням функції печінки легкого ступеня, 8 пацієнтів із помірним порушенням функції печінки та

*Тереза Вірніс*  
*Dr. Teresa Virnisi*



	10 осіб із нормальною функцією печінки (загалом 26 учасників). Дані для усіх включених до дослідження осіб були включені в аналізи ФК та безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Основна ціль</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Встановити вплив порушення функції печінки легкого чи помірного ступеня на фармакокінетику в плазмі крові одноразової пероральної дози ридипламу порівняно з відповідними здоровими особами з нормальною функцією печінки.</li> </ul> <p><u>Вторинна ціль</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Встановити вплив порушення функції печінки легкого чи помірного ступеня на безпеку та переносимість одноразової пероральної дози ридипламу порівняно з відповідними здоровими особами з нормальною функцією печінки.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було багатоцентрове, відкрите, нерандомізоване дослідження I фази з паралельними групами та із 2-х частин із вивчення впливу порушення функції печінки на ФК, безпеку та переносимість одноразової пероральної дози ридипламу порівняно з відповідними здоровими особами з нормальною функцією печінки.</p> <p>У частині 1 восьми особам із легким порушенням функції печінки (клас А за класифікацією Чайлд-П'ю [від 5 до 6 балів]) і 8 демографічно відповідним здоровим особам із нормальною функцією печінки було призначене досліджуване лікування.</p> <p>У частині 2 восьми особам із помірним порушенням (клас В за класифікацією Чайлд-П'ю [від 7 до 9 балів]) і до 8 демографічно відповідним здоровим особам із нормальною функцією печінки було призначене досліджуване лікування. Одна здорова особа могла використовуватись для зіставлення з однією особою з порушенням функції печінки в частині 1 та з однією особою в частині 2.</p> <p>У частинах 1 і 2 кожен досліджуваний отримував 5 мг ридипламу перорально у вигляді питного розчину в день 1 із тривалістю періоду натще після ночі протягом щонайменше 8 годин.</p> <p>Попередні ФК дані, дані з безпеки та переносимості мінімум для 4 осіб із порушенням функції печінки легкого ступеня та 4 відповідних осіб з нормальною функцією печінки були проаналізовані до початку частини 2.</p> <p>У частинах 1 і 2 кожна особа з нормальною функцією печінки була демографічно співставною (1:1) за</p>

*Тереза Вірссет*

*Dr. Masan M. V.*



	статтю, віком ( $\pm 10$ років), індексом маси тіла (ІМТ; $\pm 15\%$ ) та статусом тютюнопаління з особами з порушенням функції печінки. Одна здорова особа могла використовуватись для зіставлення з однією особою з порушенням функції печінки в частині 1 і з однією особою в частині 2.
12. Основні критерії включення	Чоловіки та жінки віком від 18 до 70 років (включно) із ІМТ від 18 до 36 кг/м <sup>2</sup> (включно) та масою тіла $\geq 50$ кг. Особи мали добре здоров'я за винятком специфічних критеріїв включення, пов'язаних зі статусом порушення функції печінки. Жінки не були вагітними, не годували груддю та були нездатні до дітонародження. Усі досліджувані були обрані відповідно до критеріїв включення та виключення, зазначених у протоколі.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одноразова доза 5 мг риздипламу (номер серії 1160820) перорально у вигляді 1 $\times$ 5-мг розчину в день 1 із тривалістю періоду натще після ночі протягом щонайменше 8 годин. Досліджувані отримували одноразову дозу 5 мг риздипламу.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Усі досліджувані були проінструктовані про необхідність утриматися від застосування будь-яких субстратів цитохрому Р450 (СYP)3A, білка транспортера-2 органічних аніонів (ОСТ-2) або білка множинної резистентності та виведення токсинів (МАТЕ) протягом 30 днів до прийому досліджуваного препарату та впродовж дослідження (до візиту після подальшого спостереження). Досліджуваним не дозволялось приймати будь-які лікарські засоби або субстрати, які є чутливими субстратами або сильними інгібіторами або індукторами ферменту СYP3A4 або флавінмонооксигенази протягом 30 днів до прийому лікарського засобу та впродовж дослідження (до візиту після подальшого спостереження). Усі досліджувані були проінструктовані про необхідність утриматися від прийому будь-якого лікарського засобу з відомим токсичним впливом на кришталик, сітківку чи зоровий нерв, починаючи з 30 дня перед прийомом досліджуваного препарату і впродовж дослідження (до візиту після подальшого спостереження).

*Тереза Вірмен*  
*Доктор-Масері Т.В.*



	<p>Усі суб'єкти повинні були утриматися від прийому будь-яких лікарських засобів/продуктів з відомим впливом на процеси абсорбції, метаболізму або елімінації лікарського засобу, включаючи звіробій, протягом 30 днів до дозування.</p> <p>Парацетамол/ацетамінофен (2 г/добу протягом до 3 днів поспіль) був прийнятним супутнім лікарським засобом.</p> <p>Жінки повинні були утриматися від застосування гормональної замісної терапії під час дослідження до візиту подальшого спостереження.</p> <p>Особи з нормальною функцією печінки повинні були утриматися від застосування будь-яких рецептурних або безрецептурних лікарських засобів/продуктів впродовж дослідження та до візиту подальшого спостереження, за винятком випадків, коли дослідник (або уповноважена особа) та/або спонсор надали попередню згоду.</p> <p>Досліджуваним із порушенням функції печінки дозволялось стабільне лікування хронічних захворювань, що було необхідним для підтримання клінічного стану досліджуваного, за умови призначення особистим лікарем і схвалення дослідником (або уповноваженою особою), спонсором і медичним монітором компанії Covance.</p> <p>Досліджуваний повинен був отримувати стабільну дозу протягом принаймні 3 місяців до прийому досліджуваного препарату. Необхідно було уникати прийому нових лікарських засобів або зміни доз поточного лікарського засобу, починаючи з 3 місяця до прийому досліджуваного лікарського засобу та впродовж дослідження (до візиту після подальшого спостереження), за винятком випадків, коли це було необхідно для лікування НЯ. У день 1 застосування лікарських засобів було відкладене принаймні на 2 години до прийому дози досліджуваного препарату та 4 години після прийому дози досліджуваного препарату, якщо клінічно доцільно.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Зразки крові були зібрані для аналізу ризидипламу та його метаболіту M1 під час дослідження.</p> <p>Фармакокінетичними (ФК) параметрами, визначеними для ризидипламу (і метаболіту M1, якщо застосовно), були:</p> <p><u>Первинні ФК параметри:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>площа під кривою концентрація в плазмі крові-час (AUC) від нуля до нескінченності (AUC<sub>inf</sub>)</li> </ul>

*Тереза Вікторівна*  
*Доктор медичних наук Т.В.*



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• площа під кривою концентрація в плазмі крові-час від нуля до останньої вимірюваної концентрації (<math>AUC_{last}</math>; повинна була використовуватись для ФК порівняння, якщо <math>AUC_{inf}</math> не можна було вирахувати із достатньою точністю)</li> <li>• максимальна спостережувана концентрація в плазмі крові (<math>C_{max}</math>).</li> </ul> <p><u>Вторинні ФК параметри:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• час до максимальної спостережуваної концентрації в плазмі крові (<math>T_{max}</math>)</li> <li>• очевидний термінальний період напіввиведення з плазми крові (<math>t_{1/2}</math>)</li> <li>• відсоток площі під кривою концентрація в плазмі крові-час через екстраполяцію (<math>\%AUC_{extrap}</math>)</li> <li>• константа швидкості термінальної елімінації (<math>\lambda_z</math>)</li> <li>• скоригований коефіцієнт для визначення експоненціального наближення (<math>R^2</math>-скоригований)</li> <li>• очевидний загальний кліренс (<math>CL/F</math>; лише ридиплам)</li> <li>• фракція незв'язаного лікарського засобу (ридиплам і метаболіт <math>[M1]</math>, за необхідністю)</li> <li>• відношення скоригованого за молекулярною масою метаболіту-вихідного лікарського засобу для <math>AUC_{inf}</math>, <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{last}</math> (за необхідності).</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінка безпеки включала документування небажаних явищ (НЯ), клінічне лабораторне обстеження (загальний аналіз крові, клінічна біохімія, параметри коагуляції та загальний аналіз сечі), основні показники життєдіяльності організму, 12-канальну електрокардіограму (ЕКГ) і фізикальне обстеження.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетика:</u> Була виконана зведена статистика та статистичний аналіз для досліджуваних у відповідних популяціях аналізу.</p> <p>ФК параметри та концентрації ридипламу і метаболіту <math>M1</math> були перераховані та резюмовані за частинами дослідження та функцією печінки.</p> <p>Первинними ФК параметрами були <math>AUC_{inf}</math> і <math>C_{max}</math> для ридипламу і метаболіту <math>M1</math>; усі інші ФК параметри вважались вторинними та не були об'єктом інференціального статистичного аналізу. Дані, отримані в частинах 1 і 2, аналізувались окремо.</p> <p>Варіаційний аналіз використовувався для визначення впливу порушення функції печінки на первинні ФК параметри (<math>AUC_{inf}</math> і <math>C_{max}</math>), включаючи фактор «порушення функції печінки» (тобто, легкого чи</p>

*Сергій Віршич*

*Dr. Sc. Masenko S. V.*



помірного ступеня або відсутнє). ФК параметри були логарифмічно перетворені до аналізу. Дані, отримані у досліджуваних з порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня та відповідних осіб контролю, були включені в аналіз. Були обчислені співвідношення середньгеометричних величин і відповідні 90 % довірчі інтервали (ДІ)  $AUC_{inf}$  і  $C_{max}$  ридипламу між групами осіб із порушенням функції печінки та здорових осіб з нормальною функцією печінки.

Концентрації у плазмі крові були представлені графічно для усіх досліджуваних (лінійна та напівлогарифмічна шкали).

Безпека:

Були перераховані усі НЯ. Небажані явища, які виникали в ході лікування, були резюмовані за частиною дослідження, функцією печінки, тяжкістю та зв'язком із досліджуваним лікуванням. Частота небажаних явищ, які виникали в ході лікування, була резюмована за частиною дослідження, функцією печінки та класом системи органів і терміном переважного використання Медичного словника регулятивної діяльності. Таблиці з частотою небажаних явищ, які виникали в ході лікування, були наведені для усіх причинних залежностей та для небажаних явищ, які виникали в ході лікування і вважалися пов'язаними з досліджуваним лікуванням. Таблиці для серйозних небажаних явищ, які виникали в ході лікування, були створені окремо. Для будь-яких НЯ, для яких було змінено ступінь тяжкості, НЯ були включені лише один раз із максимальним ступенем тяжкості в резюме.

Резюме даних клінічної біохімії, загального аналізу крові, параметрів коагуляції, основних показників життєдіяльності організму та ЕКГ, разом зі змінами від вихідного рівня, було наведено за частиною дослідження, функцією печінки та часовими точками. Окрім того, усі показники клінічної біохімії, загального аналізу крові, параметрів коагуляції, загального аналізу сечі, основних показників життєдіяльності організму та даних ЕКГ, які виходили за межі клінічних референтних значень, були позначені та перераховані за частиною дослідження, функцією печінки, параметром і часовою точкою.

*Терешко Віктор*

*Доктор медичн. Н.В.*



19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки віком від 18 до 70 років (включно) з ІМТ від 18 до 36 кг/м <sup>2</sup> (включно) і масою тіла $\geq 50$ кг. Жінки не були вагітними, не годували груддю та були нездатні до дітонародження.
20. Результати ефективності	<p>Після прийому одноразової пероральної дози 5 мг профілі концентрація проти часу для ридипламу для осіб з нормальною функцією печінки були охарактеризовані за фазою рівноважної абсорбції (медіана <math>T_{\max}</math> 4,00 години для обох частин дослідження). Досліджувані з легким порушенням функції печінки мали подібну рівноважну абсорбцію (медіана <math>T_{\max}</math> 4,00 години), при цьому у осіб із помірним порушенням функції печінки спостерігалась більш швидка абсорбція (медіана <math>T_{\max}</math> 2,00 години), однак із діапазонами, що перекриваються. У частині 1 середнє геометричне значення <math>t_{1/2}</math> для ридипламу було довше у осіб із нормальною функцією печінки (55 годин), ніж у осіб із легким порушенням функції печінки (41,3 години). У частині 2 пацієнти з нормальною функцією печінки мали дещо більше середнє геометричне значення <math>t_{1/2}</math> порівняно з особами з помірним порушенням функції печінки (49,9 годин проти 45,6 години відповідно).</p> <p>На основі інференціального статистичного аналізу показники <math>AUC_{\text{inf}}</math> і <math>C_{\max}</math> для ридипламу були меншими приблизно на 20 % і 5 %, відповідно, у осіб із легким порушенням функції печінки порівняно з особами з нормальною функцією печінки після прийому 5 мг ридипламу. Показники <math>AUC_{\text{inf}}</math> і <math>C_{\max}</math> були вищими приблизно на 8% і 20%, відповідно, у осіб із помірним порушенням функції печінки порівняно з особами з нормальною функцією печінки. Різниця не вважалась статистично значимою, оскільки усі 90 % ДІ охоплювали спільні значення. Слід виявляти обережність при тлумаченні результатів статистичного аналізу, проведеного в цьому дослідженні, оскільки величина вибірки не ґрунтується на розрахунку статистичної потужності. Показники експозиції для незв'язаного ридипламу загалом були порівняльними між особами з нормальною функцією печінки та особами з порушенням функції печінки легкого чи помірного ступеня, та узгоджувалися з ФК загальної концентрації ридипламу.</p> <p>Метаболіт М1 з'являвся повільно в плазмі із середнім <math>T_{\max}</math> на рівні 10,00 годин і 11,00 годин у частинах I і</p>

*Сергій Віталій*

*Доктор мед. наук Ю.В.*



2, відповідно, у осіб із нормальною функцією печінки, 10,00 годин у осіб із легким порушенням функції печінки та 24 години у осіб із помірним порушенням функції печінки. Середнє геометричне значення  $t_{1/2}$  для М1 знаходилось в аналогічному діапазоні в усіх групах. Подібно до вихідного лікарського засобу (рисдиплам), параметри експозиції для метаболіту М1 були дещо вищими в осіб із нормальною функцією печінки, ніж у осіб із легким порушенням функції печінки (приблизно 16% для  $AUC_{inf}$  і 5% для  $C_{max}$ ), однак співвідношення цих показників було дуже близьким до 1 у осіб з помірним порушенням функції печінки порівняно з особами з нормальною функцією печінки. Різниця не вважалась статистично значимою, оскільки усі 90% ДІ охоплювали спільні значення.

Відношення для метаболіту щодо  $AUC_{last}$ ,  $AUC_{inf}$  та  $C_{max}$  ( $MRAUC_{last}$ ,  $MRAUC_{inf}$  і  $MRC_{max}$ ) були дуже подібним між групами з нормальною функцією печінки та порушенням функції печінки легкого ступеня в частині 1 дослідження, і між групами з нормальною функцією печінки та помірним порушенням функції печінки в частині 2 дослідження.

## 21. Результати безпеки

У частині 1 у групі порушення функції печінки легкого ступеня у 5 осіб (62,5%) загалом виникло 7 НЯ; із них у 4 осіб (50%) загалом виникло 5 НЯ, які вважалися пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом. У групі осіб з нормальною функцією печінки не спостерігались НЯ. Не було випадків смертей, передчасного вибуття з дослідження через НЯ або серйозні НЯ (СНЯ). Усі НЯ, які виникли в частині 1 дослідження, зникли або розрішились до кінця дослідження. У частині 2 у групі помірному порушення функції печінки у 1 особи (12,5%) загалом виникло 1 СНЯ; СНЯ кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту була розцінена як легкого ступеня тяжкості та не пов'язаною із застосуванням досліджуваного лікарського засобу і розрішилась до кінця дослідження.

Не було виявлено ознак клінічних проблем з боку клінічних лабораторних результатів, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ або при фізикальному обстеженні.

*Александр Віршеб*

*Dr. А. Маслов Д. В.*



## 22. Висновок (заключення)

• Після перорального прийому 5 мг ридипламу показники  $AUC_{inf}$  та  $C_{max}$  для ридипламу в плазмі крові були менше приблизно на 20 % і 5 %, відповідно, у осіб із порушенням функції печінки легкого ступеня порівняно з особами з нормальною функцією печінки; показники  $AUC_{inf}$  і  $C_{max}$  були вищими приблизно на 8 % та 20 %, відповідно, у осіб із помірним порушенням функції печінки порівняно з особами з нормальною функцією печінки. Однак відмінності не вважались статистично значущими, оскільки всі 90 % ДІ для відношення середніх геометричних, розрахованих методом найменших квадратів, охоплювали спільні значення.

• У цьому дослідженні одноразова доза 5 мг ридипламу добре переносилась особами з порушенням функції нирок легкого та помірною ступеня тяжкості та з нормальною функцією печінки.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

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

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

*Александр Віршич*  
*Дмитрий Маслов С.В.*



### Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	EVRYSDI®
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance (AS). Original (innovative) medicinal product (the molecule is not presented on the Ukrainian market) for treatment of rare disease according item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. BP41361. A Phase I, 2-Part, Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of Risdiplam and the Effect of Risdiplam on the Pharmacokinetics of Midazolam Following Oral Administration in Healthy Participants. Report Date: 10 February 2020
6. Clinical trial phase	Clinical Phase 1
7. Period of the clinical trial	23 May 2019 (date of first informed consent) to 29 September 2019 (date of last observation)
8. Countries where the clinical trial was conducted	The study was conducted at the Covance Clinical Research Unit, Inc. in the United States.
9. Number of study participants	It was planned that up to 40 healthy participants were to be enrolled in the study: 8 participants in Part 1 (to achieve at least 6 evaluable participants) and approximately 28 participants in part 2 (to achieve at least 26 evaluable participants). The additional 4 participants were planned to participate in the study if the dropout rate in Part 2 was higher than expected. Participants enrolled in Part 1 of this study would not be enrolled in Part 2. In Part 1, 8 subjects were enrolled and completed the study. In Part 2, 27 subjects were enrolled; of those, 26 subjects (96.3% of subjects) completed the study and 1 subject was withdrawn due to other reason. Two subjects did not complete all doses. Data for all 8 subjects in Part 1 and all 27 subjects in Part 2 were included in the Safety and PK Populations.



10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p>The primary objective was:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To investigate the effect of multiple oral doses of risdiplam on the pharmacokinetics (PK) of a single oral dose of midazolam in healthy participants.</li> </ul> <p>The secondary objectives were:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To assess the safety and tolerability of a single oral dose of midazolam alone and in combination with multiple oral doses of risdiplam in healthy participants.</li> <li>• To assess the safety and tolerability of multiple oral doses of risdiplam administered once daily (QD) for 14 days.</li> <li>• To assess the PK of risdiplam (and its metabolite[s] as appropriate) following multiple oral doses of risdiplam QD for 14 days.</li> </ul>
11. Design of the clinical trial	<p>This was an open-label, non-randomized, Phase I, 2-part study to investigate the safety, tolerability, and PK of a QD multiple-dosing regimen of risdiplam (Part 1) and the effect of risdiplam on the PK of midazolam (Part 2) following oral administration in healthy adult male and female participants.</p> <p>In Part 1, participants received an oral dose of 5 mg risdiplam QD for 14 consecutive days. Prior to the start of Part 2, the risdiplam dose was determined based on the safety, tolerability, and PK data obtained in Part 1 and agreed upon at a dose-escalation/decision meeting between the Sponsor study team and the Investigator.</p> <p>In Part 2, participants received a single oral dose of 2 mg midazolam on Day 1. On Day 3, the 14-day QD treatment period with risdiplam began, with single-dose administration of 2 mg midazolam again on Day 15 (1 hour after the 13<sup>th</sup> dose of risdiplam).</p>
12. Main inclusion criteria	<p>Healthy male and female (non-childbearing potential) participants aged 18 to 55 years, inclusive, and with a body mass index (BMI) between 18.0 and 32.0 kg/m<sup>2</sup>, inclusive.</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Part 1: Single oral dose of 5 mg risdiplam (oral powder for solution) QD for 14 consecutive days.</p> <p>Part 2: Day 1: Single oral dose of 2 mg midazolam (solution); Days 3 to 14: 8 mg risdiplam (oral powder for solution) QD; Day 15: 2 mg midazolam and 8 mg risdiplam; Day 16: 8 mg risdiplam.</p> <p>Participants were fasted overnight (at least 8 hours) prior to dosing on Day 1 (Part 1) and on Days 1, 3, and 15 (Part 2) and refrained from consuming water from 1 hour predose until 2 hours postdose, excluding the amount of</p>



	<p>water consumed at dosing. Food was allowed from 4 hours postdose. At all other times during the study, participants could consume water ad libitum.</p> <p>The risdiplam lot number was BS1512SA02. The risdiplam lot number was GMP0401. The midazolam NDC number was 0054-3566-99</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	No concomitant medication was permitted, except acetaminophen, hormone replacement therapy for postmenopausal women, and medication to treat AEs.
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Pharmacokinetics:</p> <p>The PK endpoints were midazolam concentrations and thereof derived PK parameters for midazolam (and its metabolite 1-hydroxy-midazolam as appropriate) alone and in combination with risdiplam (primary endpoint) and concentrations and thereof derived PK parameters for risdiplam and metabolite 1 of risdiplam (M1) as appropriate (secondary endpoint).</p> <p>In Part 1, the following PK parameters were determined from the plasma concentrations of risdiplam and M1 on Days 1 and 14, as appropriate, using non-compartmental methods.</p> <p><math>AUC_{tau}</math>: area under the plasma concentration-time curve from time zero to the end of the dosing interval (Days 1 and 14 for risdiplam and metabolites, as applicable, only)</p> <p><math>C_{max}</math>: maximum observed plasma concentration</p> <p><math>C_{trough}</math>: trough observed plasma concentration (risdiplam and metabolites, as applicable, only)</p> <p><math>T_{max}</math>: time of the maximum observed plasma concentration</p> <p><math>t_{1/2}</math>: apparent plasma terminal elimination half-life (where possible)</p> <p><math>\lambda_z</math>: apparent terminal elimination rate constant</p> <p><math>CL_{ss/F}</math>: apparent total plasma clearance at steady state (Day 14, risdiplam only)</p> <p><math>AR_{AUC}</math>: accumulation ratio for AUC (risdiplam only)</p> <p><math>ARC_{max}</math>: accumulation ratio for <math>C_{max}</math> (risdiplam only)</p> <p><math>MR_{AUC}</math>: metabolite:parent ratio of AUC (as applicable)</p> <p><math>MR_{C_{max}}</math>: metabolite:parent ratio of <math>C_{max}</math> (as applicable)</p> <p>In Part 2, the following PK parameters were determined from the plasma concentrations of risdiplam (Days 3 and 16, i.e., the first and last day of risdiplam administration) or midazolam (Days 1 and 15) and respective metabolites as appropriate (i.e., only 1-hydroxymidazolam was</p>



	<p>measured for midazolam and M1 was measured for risdiplam), using non-compartmental methods.</p> <p><math>AUC_{last}</math>: area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of last quantifiable concentration (<math>t_{last}</math>) (midazolam and metabolites, as applicable, only)</p> <p><math>AUC_{tau}</math>: area under the plasma concentration-time curve from time zero to the end of the dosing interval (Days 3 and 16, i.e., the first and last day of risdiplam administration, for risdiplam and metabolites, as applicable, only)</p> <p><math>AUC_{inf}</math>: area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity (Days 1 and 15 for midazolam and metabolites, where possible)</p> <p><math>C_{max}</math>: maximum observed plasma concentration</p> <p><math>C_{trough}</math>: trough observed plasma concentration (risdiplam and metabolites, as applicable, only)</p> <p><math>T_{max}</math>: time of the maximum observed plasma concentration</p> <p><math>t_{last}</math>: time of last quantifiable plasma concentration (midazolam and metabolites, as applicable, only)</p> <p><math>t_{1/2}</math>: apparent plasma terminal elimination half-life (where possible)</p> <p><math>\lambda_z</math>: apparent terminal elimination rate constant (where possible)</p> <p><math>CL/F</math>: apparent total plasma clearance after oral administration (Days 1 and 15, midazolam only) (where possible)</p> <p><math>CL_{ss/F}</math>: apparent total plasma clearance at steady state on Day 16 (risdiplam only)</p> <p><math>AR_{AUC}</math>: accumulation ratio for AUC (risdiplam only); Day 3 corresponds to the first dose of risdiplam in Part 2</p> <p><math>ARC_{max}</math>: accumulation ratio for <math>C_{max}</math> (risdiplam only); Day 3 corresponds to the first dose of risdiplam in Part 2</p> <p><math>MR_{AUC}</math>: metabolite:parent ratio of AUC (as applicable)</p> <p><math>MR_{C_{max}}</math>: metabolite:parent ratio of <math>C_{max}</math> (as applicable)</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety endpoints included incidence and severity of adverse events (AEs); changes in vital signs, physical findings, electrocardiogram (ECG) parameters, and clinical laboratory test results during and after midazolam administration alone and in combination with risdiplam and during and after administration of multiple doses of risdiplam (secondary endpoints).</p>
18. Statistical methods	<p>The primary analysis was the evaluation of the PK of midazolam in combination with risdiplam ('Test' group), compared to midazolam alone ('Reference' group). No</p>



	<p>formal statistical analyses were planned or performed for Part 1. In Part 2, the effect of multiple oral doses of risdiplam on the PK of a single oral dose of midazolam (and its metabolite[s] as appropriate) were explored using an analysis of variance applied to the log-transformed PK parameters <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{inf}</math>, and <math>AUC_{last}</math>. The model included treatment as a fixed effect and subject as a random effect. From the model estimates, the geometric mean ratios (midazolam in combination with risdiplam versus midazolam alone) were derived together with corresponding two-sided 90% confidence intervals (CIs).</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Male and female (non-childbearing potential) participants aged 18 to 55 years, inclusive, and with a body mass index (BMI) between 18.0 and 32.0 kg/m<sup>2</sup>, inclusive.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p>The midazolam plasma concentration versus time profiles were overall similar when midazolam was administered alone or with risdiplam. The elimination half-life was not changed with risdiplam coadministration. The ratios of the geometric least-squares mean (90% CI) of midazolam coadministered with risdiplam compared to midazolam alone were 1.08 (0.93, 1.26), 1.11 (1.02, 1.20), and 1.16 (1.06, 1.28) for <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{last}</math>, and <math>C_{max}</math>, respectively. This statistical analysis indicates that coadministration of multiple oral doses of risdiplam may have slightly increased the exposure of midazolam (a sensitive cytochrome P450 3A substrate) in healthy subjects, but the extent of this drug-drug interaction is not considered clinically relevant.</p> <p>For the metabolite 1-hydroxy-midazolam, the ratios of the geometric least-squares mean (90% CI) of midazolam coadministered with risdiplam compared to midazolam alone were 1.12 (0.99, 1.27), 1.20 (1.11, 1.30), and 1.27 (1.14, 1.41) for <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{last}</math>, and <math>C_{max}</math>, respectively.</p> <p>Risdiplam was steadily absorbed in Part 1 after administration of 5 mg QD as oral solution for 2 weeks, with maximum plasma concentrations occurring between 2 and 4 hours postdose on Days 1 and 14. The mean apparent elimination half-life was approximately 37 hours on Day 14. Steady state was achieved by approximately Day 7. The actual accumulation of risdiplam after multiple doses, based on <math>AR_{AUC}</math> and <math>AR_{C_{max}}</math>, was 3.15 and 3.04, respectively, on Day 14. This indicates there was an approximately 3-fold accumulation of risdiplam over the course of the study.</p>



For M1, the main metabolite of risdiplam, maximum plasma concentrations occurred at a median  $T_{max}$  of approximately 10 hours postdose on Day 1 and approximately 3 hours postdose on Day 14 in Part 1. The mean apparent elimination half-life was approximately 32 hours on Day 14. The metabolite ratio, based on  $MR_{AUC}$  and  $MR_{C_{max}}$ , was 0.188 and 0.160, respectively, on Day 1, and 0.282 and 0.233, respectively, on Day 14. This indicates there was an approximately 1.5-fold accumulation of M1 relative to risdiplam over the course of the study.

In Part 2, risdiplam was steadily absorbed after administration of 8 mg QD as oral solution for 2 weeks, with maximum plasma concentrations occurring at a  $T_{max}$  of approximately 3 hours postdose on Days 3 and 16 (i.e., the first and the last day of risdiplam treatment). The actual accumulation of risdiplam after multiple doses, based on  $AR_{AUC}$  and  $AR_{C_{max}}$ , was 2.76 and 2.58, respectively, on Day 16. This indicates there was an approximately 3-fold accumulation of risdiplam over the course of the study. Risdiplam steady-state exposure ( $AUC_{tau}$ ) increased slightly less than proportional to the increase in dose from 5 to 8 mg daily with a 1.6-fold increase in dose yielding a 1.4-fold increase in  $AUC_{tau}$ . The observed geometric mean  $AUC_{tau}$  of 1730 h\*ng/mL on Day 16 was slightly less than the a priori 2000 h\*ng/mL exposure target, but overall the targeted risdiplam exposure was reached and considered appropriate for the midazolam drug-drug interaction assessment in Part 2.

For M1 in Part 2, maximum plasma concentrations occurred at a median  $T_{max}$  of approximately 8 hours postdose on Day 3 and approximately 4 hours postdose on Day 16. The mean apparent elimination half-life was approximately 37 hours on Day 16. The metabolite ratio, based on  $MR_{AUC}$  and  $MRC_{max}$ , was 0.209 and 0.166, respectively, on Day 3, and 0.303 and 0.260, respectively, on Day 16. This indicates there was an accumulation of M1 relative to risdiplam over the course of the study. Similar to parent, M1 steady-state exposure increased slightly less than proportional to the increase in dose from 5 to 8 mg daily.

## 21. Safety results

Based on the data obtained following multiple oral doses of 5 mg risdiplam in Part 1, a dose of 8 mg risdiplam was selected for Part 2. Overall, risdiplam administration QD for 2 weeks, alone and coadministered with midazolam,



was safe and well tolerated by the healthy males and females (non-childbearing potential) in this study. In general, the frequency of AEs was low, although the incidence of AEs was higher in Part 2 than in Part 1. All AEs were mild in severity and recovered/resolved by the end of the study. There were no deaths, withdrawals from the study due to AE, or serious AEs (SAEs). In each part, there was 1 subject with an unrelated, mild, non-serious AE (extrasystoles, blood pressure increased) for which drug was withdrawn; both subjects that withdrew from treatment went on to complete the study. There were no findings of clinical concern in clinical laboratory evaluations, vital signs, ECGs, or physical examinations.

## 22. Conclusion

Pharmacokinetic conclusions

- For midazolam, the ratios of the geometric least-squares mean (90% CI) of midazolam coadministered with risdiplam compared to midazolam alone were 1.08 (0.93, 1.26), 1.11 (1.02, 1.20), and 1.16 (1.06, 1.28) for  $AUC_{inf}$ ,  $AUC_{last}$ , and  $C_{max}$ , respectively, indicating that coadministration of risdiplam may have slightly increased the exposure of midazolam in healthy subjects. The observed magnitude of this effect is however not considered clinically relevant.

Safety conclusions

- Overall, risdiplam administration QD for 2 weeks, alone and coadministered with midazolam, was safe and well tolerated by the healthy males and females in this study.
- All AEs were mild in severity and recovered/resolved by the end of the study.
- There were no deaths, withdrawals from the study due to AE, or SAEs.
- In each part, there was 1 subject with an unrelated AE for which drug was withdrawn; both subjects that withdrew from treatment completed the study.
- There were no findings of clinical concern in clinical laboratory evaluations, vital signs, ECGs, or physical examinations.

Applicant (Marketing Authorization Holder)  
F. Hoffmann-La Roche Ltd

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

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



## Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ЕВРІСДІ (EVRYSDI®)
2. Заявник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Інший лікарський засіб. Нова діюча речовина (ДР). Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб (молекула не представлена на ринку України) для лікування рідкісного захворювання згідно пункту 10 (підпункту 10.1) розділу V Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № ВР41361. Відкрите дослідження I фази з двох частин з вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики багаторазових доз ридипламу та впливу ридипламу на фармакокінетику мідазоламу після перорального прийому здоровими досліджуваними особами. Дата звіту: 10 лютого 2020 року
6. Фаза клінічного випробування	Клінічне дослідження I фази
7. Період проведення клінічного випробування	23 травня 2019 року (дата підписання першої інформованої згоди) – 29 вересня 2019 року (дата останнього спостереження)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дослідження проводилось в Covance Clinical Research Unit, Inc., США
9. Кількість досліджуваних	До дослідження планувалось включити до 40 здорових осіб: 8 учасників у частину 1 (до досягнення принаймні 6 осіб, яких було можливо оцінити) і приблизно 28 осіб у частину 2 (до досягнення принаймні 26 осіб, яких було можливо оцінити). Було заплановано додаткових 4 учасника дослідження, якщо частота вибуття у частині 2 була б вище очікуваної. Учасники, включені в частину 1 даного дослідження, не будуть включатись у частину 2. У частину 1 було включено 8 осіб, які завершили дослідження. У частину 2 було включено 27 осіб; з

*Директор Вироб*  
*Д-р Анастасія В.В.*



	них 26 осіб (96,3 % осіб) завершили дослідження та 1 досліджуваний передчасно вибув з дослідження через іншу причину. Дві особи не завершили отримання усіх доз. Дані всіх 8 осіб у частині 1 та всіх 27 осіб у частині 2 були включені в популяції безпеки та фармакокінетики (ФК).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинною метою було:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вивчити вплив багаторазових пероральних доз ридипламу на фармакокінетику (ФК) одноразової пероральної дози мідазоламу у здорових осіб.</li> </ul> <p>Вторинними цілями були:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити безпеку та переносимість одноразової пероральної дози мідазоламу в монотерапії та в поєднанні з багаторазовими пероральними дозами ридипламу у здорових осіб.</li> <li>Оцінити безпеку та переносимість багаторазових пероральних доз ридипламу при прийомі один раз а добу (QD) протягом 14 днів.</li> <li>Оцінити ФК ридипламу (та його метаболіту[ів], за необхідності) після прийому багаторазових пероральних доз ридипламу QD протягом 14 днів.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите нерандомізоване дослідження 1 фази з 2 частин із вивчення безпеки, переносимості та ФК багаторазового режиму дозування ридипламу QD (частина 1) і впливу ридипламу на ФК мідазоламу (частина 2) після перорального прийому у здорових чоловіків та жінок.</p> <p>У частині 1 учасники отримували пероральну дозу 5 мг ридипламу QD протягом 14 послідовних днів. До початку частини 2 дозу ридипламу було визначено на підставі даних з безпеки, переносимості та ФК, отриманих у частині 1 та узгоджено під час зустрічі між командою дослідників спонсора та дослідником, присвяченій рішенням щодо підвищення дози.</p> <p>У частині 2 учасники отримували одноразову пероральну дозу 2 мг мідазоламу в день 1. В день 3 розпочався 14-денний період прийому ридипламу один раз на добу з одноразовим прийомом 2 мг мідазоламу в день 15 (через 1 годину після прийому 13-ї дози ридипламу).</p>
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки (нездатність до дітонародження) віком від 18 до 55 років (включно) і з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 32 кг/м <sup>2</sup> (включно).

*Сергію Вірнебу*

*Dr. - Маска Т.В.*



13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Частина 1: одноразова пероральна доза 5 мг рисдипламу (оральний порошок для розчину) QD протягом 14 послідовних днів.</p> <p>Частина 2: день 1: одноразова пероральна доза 2 мг мідазоламу (розчин); дні 3–14: 8 мг рисдипламу (оральний порошок для розчину) QD; день 15: 2 мг мідазоламу та 8 мг рисдипламу; день 16: 8 мг рисдипламу.</p> <p>Учасники не їли протягом ночі (протягом щонайменше 8 годин) до дозування в день 1 (частина 1) і в дні 1, 3 і 15 (частина 2) та утримувались від прийому води за 1 годину до прийому і до 2 годин після прийому, за винятком кількості спожитої води під час прийому препарату. Прийом їжі дозволявся, починаючи з 4 години після прийому препарату. В увесь інший час під час дослідження учасники могли споживати воду за бажанням.</p> <p>№ серії рисдипламу становив BS1512SA02. № серії рисдипламу становив GMP0401. № NDC для мідазоламу становив 0054-3566-99</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Не дозволялось застосування супутньої терапії, за винятком ацетаминофену, гормональної замісної терапії для жінок у постменопаузальному періоді та лікування НЯ.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика:</p> <p>ФК кінцевими точками були концентрації мідазоламу та отримані на основі них ФК параметри для мідазоламу (та його метаболіту 1-гідроксимідазолам, за необхідністю) у режимі монотерапії та у поєднанні з рисдипламом (первинна кінцева точка) і концентрації та отримані на основі них ФК параметри для рисдипламу та метаболіту 1 рисдипламу (M1), за необхідністю (вторинні кінцеві точки).</p> <p>У частині 1 наступні ФК параметри визначались на основі концентрацій рисдипламу і M1 у плазмі крові в дні 1 і 14, за необхідністю, за допомогою некомпартментних методів.</p> <p>AUC<sub>tau</sub>: площа під кривою концентрація в плазмі крові-час від нуля до кінця інтервалу дозування (дні 1 та 14 для рисдипламу та метаболітів, лише якщо застосовно)</p>

*Державний університет*  
*Доктор-медик Т.В.*



	<p><math>C_{max}</math>: максимальна спостережувана концентрація в плазмі крові</p> <p><math>C_{trough}</math>: мінімальна спостережувана концентрація в плазмі крові (рисдиплам та метаболіти, лише за необхідністю)</p> <p><math>T_{max}</math>: час до максимальної спостережуваної концентрації в плазмі крові</p> <p><math>t_{1/2}</math>: очевидний термінальний період напіввиведення з плазми крові (де можливо)</p> <p><math>\lambda_z</math>: константа швидкості очевидної термінальної елімінації</p> <p><math>CL_{ss/F}</math>: очевидний загальний плазмовий кліренс у рівноважному стані (день 14, лише рисдиплам)</p> <p><math>AR_{AUC}</math>: коефіцієнт накопичення для AUC (лише рисдиплам)</p> <p><math>ARC_{max}</math>: коефіцієнт накопичення для <math>C_{max}</math> (лише рисдиплам)</p> <p><math>MR_{AUC}</math>: співвідношення AUC метаболіт-вихідний лікарський засіб (якщо застосовно)</p> <p><math>MR_{C_{max}}</math>: співвідношення <math>C_{max}</math> метаболіт-вихідний лікарський засіб (якщо застосовно)</p> <p>У частині 2 наступні ФК параметри визначалися на основі концентрації рисдипламу в плазмі крові (дні 3 і 16, тобто перший та останній день прийому рисдипламу) або на основі концентрації мідазоламу в плазмі крові (дні 1 і 15) та відповідних метаболітів за необхідністю (зокрема визначалися лише 1-гідроксимідазолам для мідазоламу та M1 для рисдипламу), за допомогою некомпартментних методів.</p> <p><math>AUC_{last}</math>: площа під кривою концентрація в плазмі крові від нуля до часу останньої кількісно вимірюваної концентрації (<math>t_{last}</math>) (мідазолам та метаболіти, лише якщо застосовно)</p> <p><math>AUC_{tau}</math>: площа під кривою концентрація в плазмі крові від нуля до кінця інтервалу дозування (дні 3 і 16, тобто перший та останній день прийому рисдипламу: для рисдипламу та метаболітів, лише якщо застосовно)</p> <p><math>AUC_{inf}</math>: площа під кривою концентрація в плазмі крові від нуля, екстрапольована на безкінечність (дні 1 і 15 для мідазоламу та метаболітів, де це можливо)</p> <p><math>C_{max}</math>: максимальна спостережувана концентрація в плазмі крові</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Александр Вірський*

*Директор - Максим Г. В.*



	<p><math>C_{\text{trough}}</math>: мінімальна спостережувана концентрація в плазмі крові (для ридипламу та метаболітів, лише якщо застосовно)</p> <p><math>T_{\text{max}}</math>: час досягнення максимальної спостережуваної концентрації в плазмі крові</p> <p><math>t_{\text{last}}</math>: час до останньої кількісно вимірюваної концентрації в плазмі крові (мідазолам і метаболіти, лише якщо застосовно)</p> <p><math>t_{1/2}</math>: очевидний термінальний період напіввиведення з плазми крові (де можливо)</p> <p><math>\lambda_z</math>: константа швидкості очевидної термінальної елімінації (де можливо)</p> <p><math>CL/F</math>: очевидний загальний плазмовий кліренс після перорального прийому (дні 1 і 15, лише мідазолам) (де можливо)</p> <p><math>CL_{ss}/F</math>: очевидний загальний плазмовий кліренс в рівноважному стані в день 16 (лише ридиплам)</p> <p><math>AR_{AUC}</math>: коефіцієнт накопичення для AUC (лише ридиплам); день 3 відповідає першій дозі ридипламу в частині 2</p> <p><math>AR_{C_{\text{max}}}</math>: коефіцієнт накопичення для <math>C_{\text{max}}</math> (лише ридиплам); день 3 відповідає першій дозі ридипламу в частині 2</p> <p><math>MR_{AUC}</math>: співвідношення AUC метаболіт-вихідний лікарський засіб (якщо застосовно)</p> <p><math>MR_{C_{\text{max}}}</math>: співвідношення <math>C_{\text{max}}</math> метаболіт-вихідний лікарський засіб (якщо застосовно)</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцеві точки з безпеки включали частоту та тяжкість небажаних явищ (НЯ); зміни основних показників життєдіяльності організму, результати фізикального обстеження, параметри електрокардіограми (ЕКГ) і результати клінічних лабораторних тестів під час та після прийому мідазоламу як монотерапії та в поєднанні з ридипламом і під час та після застосування багаторазових доз ридипламу (вторинні кінцеві точки).</p>
18. Статистичні методи	<p>Первинний аналіз полягав в оцінці ФК мідазоламу у поєднанні з ридипламом («Тестова» група) порівняно з лише мідазоламом («Контрольна» група). Формальний статистичний аналіз не був запланований та не проводився для частини 1. У частині 2 вплив багаторазових пероральних доз ридипламу на ФК разової пероральної дози мідазоламу (та його метаболіту[ів], якщо необхідно) вивчався за допомогою варіаційного аналізу, застосованого для логарифмічно перетворених ФК</p>

*Александр Вірський*  
*Доктор медичн. наук Д.В.*



	<p>параметрів <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{inf}</math> і <math>AUC_{last}</math>. Модель включала лікування як фіксований ефект і досліджувану особу як випадковий ефект. На основі результатів оцінки моделі були обчислені відношення середньгеометричних величин (мідазолам у комбінації з рисдипламом у порівнянні лише з мідазоламом), а також відповідні двосторонні 90 % довірчі інтервали (ДІ).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Чоловіки і жінки (нездатні до дітонародження) віком від 18 до 55 років включно та з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 32 кг/м<sup>2</sup>, включно.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Концентрації мідазоламу в плазмі крові залежно від профілю часу загалом були подібними при прийомі мідазоламу в монотерапії або з рисдипламом. Період напіввиведення не змінювався при супутньому прийомі із рисдипламом. Відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, (90 % ДІ) мідазоламу при супутньому застосуванні з рисдипламом порівняно з мідазоламом у режимі монотерапії становили 1,08 (0,93, 1,26), 1,11 (1,02, 1,20) і 1,16 (1,06, 1,28) для <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{last}</math> та <math>C_{max}</math> відповідно. Цей статистичний аналіз свідчить, що супутнє застосування багаторазових пероральних доз рисдипламу може дещо збільшувати експозицію мідазоламу (чутливий субстрат цитохрому P450 3A) у здорових осіб, однак ступінь цієї взаємодії між лікарськими засобами не вважався клінічно значимим.</p> <p>Для метаболіту 1-гідрокси-мідазолам відношення геометричних середніх, розрахованих методом найменших квадратів, (90% ДІ) для мідазоламу при супутньому застосуванні з рисдипламом порівняно з мідазоламом у режимі монотерапії становили 1,12 (0,99, 1,27), 1,20 (1,11, 1,30) і 1,27 (1,14, 1,41) для <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{last}</math> та <math>C_{max}</math> відповідно.</p> <p>Рисдиплам стабільно всмоктувався в частині 1 після прийому 5 мг QD у вигляді орального розчину протягом 2 тижнів із максимальною концентрацією в плазмі крові у період між 2 і 4 годинами після дозування у дні 1 і 14. Середній очевидний період напіввиведення становив приблизно 37 годин в день 14. Рівноважний стан був досягнутий приблизно до 7 дня. Фактичне накопичення рисдипламу після прийом багаторазових доз на підставі <math>AR_{AUC}</math> і <math>AR_{C_{max}}</math> становило 3,15 і 3,04, відповідно, у день 14. Це</p>

*Александр Сидор*

*Доктор-фармацевт С.В.*



свідчить про приблизно 3-кратне накопичення ридипламу впродовж дослідження.

Для M1, основного метаболіту ридипламу, максимальна концентрація в плазмі крові спостерігалася з медіаною  $T_{max}$  приблизно 10 годин після дозування в день 1 і приблизно 3 години після дозування в день 14 в частині 1. Середній очевидний період напіввиведення становив приблизно 32 години в день 14. Відношення метаболіту на підставі  $MR_{AUC}$  і  $MR_{C_{max}}$  становило 0,188 і 0,160, відповідно, у день 1 та 0,282 і 0,233, відповідно, у день 14. Це свідчить про те, що була приблизно 1,5-кратна кумуляція M1 стосовно ридипламу впродовж дослідження.

У частині 2 ридиплам стабільно всмоктувався після прийому 8 мг QD як орального розчину протягом 2 тижнів, із максимальною концентрацією в плазмі крові на момент  $T_{max}$  приблизно через 3 години після дозування в дні 3 і 16 (тобто першого та останнього дня лікування ридипламу). Фактичне накопичення ридипламу після прийому багаторазових доз на підставі  $AR_{AUC}$  і  $AR_{C_{max}}$  становило 2,76 і 2,58, відповідно, в день 16. Це свідчить про те, що відбулася приблизно 3-кратна кумуляція ридипламу впродовж дослідження. Експозиція ридипламу в рівноважному стані ( $AUC_{tau}$ ) зростала дещо менше ніж пропорційно до збільшення дози з 5 до 8 мг на добу із 1,6-кратним збільшенням дози з отриманням 1,4-кратного збільшення  $AUC_{tau}$ . Спостережуване середнє геометричне значення  $AUC_{tau}$  1730 год\*нг/мл у день 16 було дещо менше апіорі цільової експозиції 2000 год\*нг/мл, однак загалом цільова експозиція ридипламу була досягнута та вважалась належною для оцінки взаємодії мідазоламу з ридипламом у частині 2.

Для M1 у частині 2 максимальна концентрація в плазмі крові спостерігалася з медіаною  $T_{max}$  приблизно 8 годин після дозування в день 3 і приблизно 4 години після дозування в день 16. Середній очевидний період напіввиведення становив приблизно 37 години в день 16. Відношення метаболіту на підставі  $MR_{AUC}$  і  $MR_{C_{max}}$  становило 0,209 і 0,166, відповідно, у день 3 та 0,303 і 0,260, відповідно, у день 16. Це свідчить, що відбулось накопичення M1 відносно ридипламу впродовж дослідження. Подібно до вихідного лікарського засобу експозиція M1 у рівноважному стані зроста

*Александр Вільям*  
*Доктор - фармацевт Ю.В.*



	дещо менше ніж пропорційно до збільшення дози з 5 до 8 мг на добу.
21. Результати безпеки	<p>На підставі даних, отриманих після прийому багаторазових доз 5 мг рисдипламу в частині 1, дозу 8 мг рисдипламу було обрано для частини 2. Загалом прийом рисдипламу QD протягом 2 тижнів в режимі монотерапії або супутньо з мідазоламом був безпечним і добре переносився здоровими чоловіками та жінками (нездатними до дітонародження) у цьому дослідженні. Загалом частота НЯ була низькою, хоча частота НЯ була вище у частині 2, ніж у частині 1. Усі НЯ були легкого ступеня тяжкості та зникли/розрішились до кінця дослідження. Не було випадків смертей, передчасного вибуття з дослідження через НЯ або серйозних НЯ (СНЯ). У кожній частині була одна досліджувана особа з непов'язаним несерйозним НЯ легкого ступеня тяжкості (екстрасистоли, збільшення рівня артеріального тиску), через яке досліджуваний лікарський засіб був передчасно відмінений; обидві особи, у яких лікування було передчасно припинене, завершили дослідження. Не було виявлено підтверджень клінічних проблем при клінічних лабораторних обстеженнях, з боку основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ або при фізикальному обстеженні.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><u>Висновки щодо фармакокінетики</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Для мідазоламу, відношення геометричних середніх, розрахованого методом найменших квадратів, (90 % ДІ) для мідазоламу при супутньому застосуванні з рисдипламом порівняно з лише рисдипламом становило 1,08 (0,93, 1,26), 1,11 (1,02, 1,20) і 1,16 (1,06, 1,28) для <math>AUC_{inf}</math>, <math>AUC_{last}</math> і <math>C_{max}</math>, відповідно, що свідчить про те, що супутнє застосування рисдипламу може дещо збільшувати експозицію мідазоламу у здорових осіб. Однак спостережувана величина цього ефекту не вважається клінічно значимою.</li> </ul> <p><u>Висновки щодо безпеки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Загалом, у цьому дослідженні прийом рисдипламу QD протягом 2 тижнів як монотерапії або при супутньому застосуванні з мідазоламом був безпечним та добре переносився здоровими чоловіками та жінками.</li> </ul>

*Сергій Віктор*  
*Доктор-Томас Ю.В.*



- |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Усі НЯ були легкого ступеня тяжкості та зникли/розішлись до кінця дослідження.</li><li>• Не було випадків смертей, передчасного виходу з дослідження через НЯ або СНЯ.</li><li>• У кожній частині була одна особа з непов'язаним НЯ, через який лікарський засіб було передчасно відмінено; обидві досліджувані особи, у яких лікарський засіб було передчасно відмінено, завершили участь у дослідженні.</li><li>• Не було виявлено підтверджень клінічних проблем при клінічних лабораторних обстеженнях, з боку основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ або при фізикальному обстеженні.</li></ul> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

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

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

*Державний лікарський*  
*В.А. Власова Д.В.*



### Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	EVRYSDI®
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no    If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier). Other medicinal product. New active substance (AS). Original (innovative) medicinal product (the molecule is not presented on the Ukrainian market) for treatment of rare disease according item 10 (sub-item 10.1) of section V of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. NP39625. An investigator/subject blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of RO7034067 in healthy Japanese subjects. Report No. 1078093 June, 2018
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	First Subject Enrolled: 22 February 2017 Last Subject Last Visit: 02 October 2017
8. Countries where the clinical trial was conducted	Collaborative Neuroscience Network, LLC 2600 Redondo Ave., Long Beach, CA 90806
9. Number of study participants	Planned: 24 subjects (18 on RO7034067; 6 on placebo) Enrolled: 24 subjects (18 on RO7034067; 6 on placebo)
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<u>Primary Objectives</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To characterize the pharmacokinetics (PK) of single oral doses of RO7034067 in healthy Japanese subjects.</li> <li>• To investigate the safety and tolerability of single oral doses of RO7034067 in healthy Japanese subjects.</li> </ul> <u>Secondary Objectives</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To investigate the pharmacodynamics (PD) effects of single oral doses of RO7034067 on SMN2 mRNA splicing modification.</li> <li>• To explore the PK/PD relationship of single-ascending oral doses of RO7034067.</li> </ul>
11. Design of the clinical trial	Investigator/subject blinded, randomized, placebo-controlled study to assess safety, tolerability, PK, and PD



	of single oral doses of RO7034067 in healthy Japanese subjects
12. Main inclusion criteria	Healthy male or female Japanese subjects from 18 to 60 years of age and BMI between 18 and 30 kg/m <sup>2</sup>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	20 mg US PGB: Batch GEX0061-01 120 mg US PGB: Batch GEX0062-01 120 mg US PGB: Batch GEX0117-01 Oral drinking solution containing 2, 6, or 12 mg RO7034067 administered under fasting conditions as a single dose
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo for 20 mg US PGB: Batch GEX0077-01 Placebo for 120 mg US PGB: Batch GEX0078-01 Placebo oral drinking solution
15. Concomitant therapy	As a general rule, no concomitant medication was permitted, with the exception of medications to treat AEs, unless the rationale for the exception was discussed and clearly documented between the Investigator and the Roche Clinical Pharmacologist.
16. Efficacy evaluation criteria	<u>Pharmacokinetics:</u> Plasma and urine concentrations of RO7034067 were measured by a specific and validated liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS/MS) method. Primary PK parameters of RO7034067 were C <sub>max</sub> and AUC <sub>inf</sub> . All other PK parameters were regarded as secondary and included: T <sub>max</sub> , AUC <sub>last</sub> , AUC <sub>0-24h</sub> , AUC <sub>0-72h</sub> , half-life, CL/F, CL <sub>r</sub> , Ae, and Fe. <u>Pharmacodynamics:</u> Quantitative real-time PCR was used to measure in vivo and ex vivo splicing modification of SMN mRNA (SMN1, SMN2 full length, and SMNΔ7) in whole blood samples taken before and after dosing. <u>Clinical genotyping</u> SMN genotyping was performed in whole blood samples taken on Day 1 to determine the copy number of the SMN1 and SMN2 gene. <u>Taste questionnaire</u> Taste of oral drug solution was assessed in an exploratory fashion by completion of a taste questionnaire 1 minute after RO7034067/placebo administration on Day 1.
17. Safety evaluation criteria	Safety and tolerability were assessed by monitoring adverse events (AEs), medical history, laboratory safety assessment, electrocardiogram (ECGs), vital signs, physical examinations, and ophthalmological assessments.



18. Statistical methods	<p><u>Safety Analysis</u> Listings, summary tables and graphs were produced for safety and tolerability assessments, as appropriate. Safety assessments included monitoring and recording of AEs, serious adverse events (SAE) and non-serious AEs of special interest; laboratory assessments; vital signs, ECGs, recording of concomitant medications, ophthalmological assessments and physical examination results.</p> <p><u>PK Analysis</u> No formal sample size calculation was performed. Individual and mean plasma concentrations at each sampling time-point for RO7034067 were presented by listings and descriptive summary statistics, including means, geometric means, ranges, standard deviations and coefficients of variation. Individual and mean concentration-versus-time were plotted on linear and semi-logarithmic scales.</p> <p>Statistical analysis on the PK parameters (<math>AUC_{inf}</math> and <math>C_{max}</math>) was performed to explore dose-proportionality. PK were evaluated for any differences due to ethnicity.</p> <p>Furthermore, it was tested whether the inter-subject variability is different in the Japanese and Caucasian (study BP29840) populations.</p> <p><u>PD Analysis</u> All individual PD data and parameters were presented by listings and descriptive summary statistics by dose group or cohort. PD data were graphically displayed as individual mRNA expression levels/concentration versus time profiles. Individual mRNA expression levels/concentrations for SMN1, SMN2 FL, SMN<math>\Delta</math>7, SMNRG (SMN reference gene) mRNA and SMN protein for each sampling timepoint are presented in listings together with summary statistics by treatment, including means, medians, geometric means, ranges, standard deviations and coefficients of variation.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Male or female Japanese subjects from 18 to 60 years of age and BMI between 18 and 30 kg/m <sup>2</sup>
20. Efficacy results	<p><u>Pharmacokinetic results</u> Following single doses of RO7034067 in Japanese subjects, peak plasma concentrations (<math>C_{max}</math>) and overall plasma exposure (<math>AUC_{inf}</math>) increased in a dose-proportional fashion from 8.50 ng/ml (14.1%) for the 2 mg dose to 54.6 ng/ml (17.6%) for the 12 mg dose, and 332 h·ng/ml (12.8%) for the 2 mg dose to 2180 h·ng/ml (17.5%) for the 12 mg dose, respectively.</p>



	<p>Dose-normalized PK parameters <math>C_{max}</math> and <math>AUC_{inf}</math>, and <math>t_{1/2}</math>, were generally similar across doses and between Japanese and Caucasian subjects.</p> <p>The fraction of the dose administered (<math>F_e</math>) recovered in urine as RO7034067 over 72 hours post-dose was low, with geometric mean values ranging from 3.39% to 5.10% across the dose range investigated.</p> <p>The cumulative percentage of the dose administered recovered unchanged (<math>F_e</math>) and the renal clearance (<math>CL_R</math>) in Japanese subjects were, overall, similar compared to the results observed in Caucasian subjects in study BP29840, thus indicating that race has no relevant effect on the urinary excretion of RO7034067.</p> <p><u>Pharmacodynamics results</u></p> <p><u>In vivo SMN mRNA</u></p> <p>Administration of single oral doses of 2 mg to 12 mg RO7034067 did not have an effect on SMN1 mRNA levels. SMN<math>\Delta</math>7 mRNA levels decreased with increasing dose, with a maximum decrease on average of approximately 20% at 2 mg, approximately 53% at 6 mg, and approximately 64% at 12 mg, respectively, whereas SMN2 FL mRNA increased with a maximum increase on average of approximately 24% at 2mg, 28% at 6 mg, and 70% at 12 mg, respectively.</p> <p>The PD effects of RO7034067 in Japanese subjects matched the results observed in Caucasian subjects, including the area under the effect curve (<math>AUE</math>)<sub>0-24h</sub> of SMN2 FL/SMN<math>\Delta</math>7 mRNA ratio vs <math>AUC</math><sub>0-24h</sub> relationship.</p> <p><u>SMN Protein</u></p> <p>No relevant change in SMN protein concentrations in blood compared to baseline or between dose groups could be observed after single oral dose administration of RO7034067 in Japanese and Caucasian subjects.</p> <p><u>Taste questionnaire results</u></p> <p>Regardless of the dosing cohort, subjects tended to find the test preparation as having a moderate to intense taste, pleasant tasting, and moderately to strongly sweet but not metallic, or sour. Some subjects indicated intense (score=4) bitterness of taste in the 6 mg and 12 mg RO7034067 dose cohorts. Bitterness was less intense in the 2 mg dose cohort. No subjects in the placebo cohort indicated any bitterness</p>
21. Safety results	<p>Single oral doses of RO7034067 were well tolerated in all cohorts. There were no severe AEs, deaths, SAEs, or withdrawals from the study due to AEs. Overall, 12 AEs</p>



	<p>were reported by 7 subjects. The most frequently reported AEs were Eye Disorders (10 events in 6 subjects) which included reduced visual acuity (5 subjects), cataracts (2 subjects), and vision blurred (1 subject) and were observed in subjects on both active and placebo treatment. All AEs were mild except for the AEs of moderate gastroenteritis and bilateral cataract (of which the right eye cataract was of moderate intensity). No AESI were reported. A total of 6 AEs in 5 subjects were considered, by the Investigator, to be related to study treatment and included visual acuity reduced (4 subjects [2 subjects in the 12 mg RO7034067 dose group and 2 subjects on placebo]) and cataract (bilateral; 1 subject in the 6 mg RO7034067 dose group). Overall, visual events occurred in both active and placebo subjects and OCT evaluations were normal throughout this study in all subjects. Thus, the visual events reported are not considered to be indicative of retinal toxicity previously observed in the preclinical monkey study or of any drug-related increased risk for eye disorders. Based on the first reported case of bilateral cataracts in 1 subject in the 6 mg dose group, the IRB agreed with the Investigator's opinion to not escalate the dose of RO7034067 in Cohort 3 beyond 12 mg.</p>
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Single oral doses of RO7034067 were safe and well tolerated.</li> <li>• Plasma and urine PK parameters were found to be similar between Japanese and Caucasian subjects.</li> <li>• The PD effects of RO7034067 on SMN mRNA and SMN protein were in good agreement between Japanese subjects and Caucasian subjects.</li> </ul>

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd

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

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