

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РОЗЛІТРЕК® (ROZLYTREK®)
2. Заявник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія
3. Виробник	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<p>Звіт з аналізу даних популяційної фармакокінетики та фармакокінетики-фармакодинаміки. 30 листопада 2018 року.</p> <p>Були проаналізовані дані, отримані в дослідженнях RXDX-101-01/GO40784 (також відоме як STARTRK-1), RXDX-101-02/GO40782 (також відоме як STARTRK-2) і RXDX-101-03/CO40778 (також відоме як STARTRK-нове покоління [NG]).</p> <p>Протокол № RXDX-101-01 (STARTRK-1). Багатоцентрове відкрите 1 фази дослідження ентректинібу для орального застосування (RXDX-101) у дорослих пацієнтів із місцево поширеним або метастатичним раком з підтвердженими молекулярними альтераціями NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 або ALK.</p> <p>Протокол № GO40782 (STARTRK-2): Відкрите, багатоцентрове міжнародне пакетне II фази дослідження ентректинібу для лікування пацієнтів із локально поширеними або метастатичними солідними пухлинами із перебудовами гену NTRK1/2/3, ROS1 або ALK.</p> <p>Протокол № RXDX-101-03/CO40778 (STARTRK-NG). Відкрите дослідження фази I/II з підвищення дози та розширення дослідження ентректинібу (RXDX-101) у дітей та підлітків із рецидивуючими або рефрактерними солідними пухлинами та первинними пухлинами ЦНС, з або без злиття TRK, ROS1 або ALK.</p>
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження STARTRK-1: фаза I. Дослідження STARTRK-2: фаза II. Дослідження STARTRK-NG: початок дослідження –фаза I/II, оновлене до фази I/II.

Александр Вірайт
ІІІА - Іванова Т.В.

7. Період проведення клінічного випробування	Дослідження STARTRK-1: перший набір: 30 липня 2014 року; дата завершення збору даних: 31 травня 2018 року. Дослідження STARTRK-2: включений перший пацієнт: 16 листопада 2015 року; дата завершення збору даних: 31 травня 2018 року. Дослідження STARTRK-NG: скринінг першого пацієнта: 2 травня 2016 року; дата завершення збору первинних даних: 31 травня 2018 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Дослідження STARTRK-1: 11 центрів у Сполучених Штатах Америки, Іспанії та Південній Кореї. Дослідження STARTRK-2: 84 центри дослідження в 15 країнах: Австралія, Бельгія, Франція, Німеччина, Гонконг, Італія, Японія, Корея, Нідерланди, Польща, Сінгапур, Іспанія, Тайвань, Велика Британія, США. Дослідження STARTRK-NG: США (8 центрів).
9. Кількість досліджуваних	Заключний набір даних щодо ФК, що використовувався для розробки моделі, складається із 3655 концентрацій ентректинібу в плазмі крові та 3588 концентрацій M5 в плазмі крові, отриманих у 276 пацієнтів зі злоякісними пухлинами в дослідженнях RXDX-101-01, RXDX-101-02 і RXDX-101-03.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілями популяційного ФК аналізу були: <ul style="list-style-type: none"> • Описати ФК ентректинібу та M5 у пацієнтів із поширеними/метастатичними солідними пухлинами. • Вивчити та визначити кількісно потенційний вплив коваріат (включаючи супутнє лікування модифікаторами рН та лікарської форми), які суттєво впливають на міжіндивідуальну варіабельність ФК параметрів ентректинібу та M5. • Встановити окремі елементи вторинних параметрів ФК (зокрема, площа під кривою концентрація–час протягом 24 годин у рівноважному стані), які будуть використовуватись в аналізі експозиція–ефективність та аналізі безпеки. • Прогнозувати дозу для дітей (із застосуванням лікарської форми F2A) для узгодження з цільовою експозицією для дорослих, що відрізняється (i) очікуваною відмінністю ФК у дітей (віком >4 років) у зв'язку з аллометричним масштабуванням, (ii) очікуваною відмінністю лікарських форм для дорослих (F2A) та дітей (F1). • Проілюструвати (візуально) присутність або відсутність помітної різниці в рівні експозиції, отриманої при застосуванні дози 600 мг один раз на добу в наступних випадках: <ul style="list-style-type: none"> ○ Азіати-японці порівняно з іншими пацієнтами, ○ Пацієнти з порушенням функції нирок легкого, помірного або важкого ступеня тяжкості порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, ○ Пацієнти з порушенням функції печінки легкого, помірного або важкого ступеня тяжкості порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки, ○ Пацієнти із супутнім лікуванням помірними чи сильними індукторами CYP3A порівняно з пацієнтами без подібного супутнього лікування.

Александр Вірський
Директор - Максим Т.В.

	<p>○ Пацієнти із супутнім лікуванням помірними чи сильними інгібіторами СУРЗА порівняно з пацієнтами без подібного супутнього лікування.</p> <p>Цілями аналізу експозиція–ефективність та аналізу безпеки були:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Встановити, чи варіабельність розміру пухлини, величини інтервалу QT і виникнення серйозних небажаних явищ або небажаних явищ, що виникають під час лікування, може бути пов'язана з варіабельністю експозиції ентректинібу та M5. • Охарактеризувати зв'язок між зменшенням розмірів пухлини або пригніченням росту пухлини та експозицією ентректинібом та M5, у (i) дорослих пацієнтів із ROS1-позитивним НДКРЛ та (ii) дорослих пацієнтів, позитивних на злиття NTRK. • Охарактеризувати зв'язок між найкращою загальною відповіддю, а також тривалістю відповіді та експозицією ентректинібом і M5, у (i) дорослих пацієнтів із ROS1-позитивним НДКРЛ та (ii) дорослих пацієнтів, позитивних на злиття NTRK. • У дослідженні RXDX-101-02 охарактеризувати зв'язок між концентрацією ентректинібу та/або M5 і ΔQTcF та прогнозованою концентрацією, що буде призводити до > 10 мс ΔQTcF, якщо застосовно. • Охарактеризувати зв'язок (або вид зв'язку на підставі моделі) між експозицією ентректинібом та/або M5 та небажаними явищами, що виникають під час лікування, 3 або 4 ступеня. • Охарактеризувати зв'язок (або вид зв'язку на підставі моделі) між експозицією ентректинібом та/або M5 та серйозними небажаними явищами.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Вивчити (i) показники фармакокінетики (ФК) ентректинібу та його основного метаболіту M5, (ii) зв'язок експозиція–ефективність та (iii) зв'язок експозиція–безпека у пацієнтів із поширеними солідними пухлинами, застосовувався підхід на основі моделі.</p> <p><i>Фармакокінетична модель.</i> Моделі з однією чи двома відкритими компартментами використовувались для опису фармакокінетичних профілів ентректинібу та M5. Для фази абсорбції для тестування пропонувалась швидкість абсорбції першого порядку, нульового порядку та/або послідовного нуля та першого порядку з або без затримки часу абсорбції. Компартментні моделі були параметризовані стосовно кліренсу та об'єму розподілу.</p> <p>Об'єднана модель, що охоплює ФК ентректинібу та M5, була визначена варіантом переважного використання за замовчуванням, оскільки обидві сполуки є високоспорідненими активними молекулами.</p> <p>З метою уникнення проблем з ідентифікованістю, було припущено, що уся вихідна речовина метаболізувалась у M5, тому швидкість елімінації ентректинібу дорівнювала часу утворення M5. Усі параметри абсорбції та пов'язані з розподілом параметри були добре розраховані з відносною стандартною помилкою оцінки (RSE) < 15 %.</p> <p><i>Набір даних щодо ефективності та безпеки.</i> Три набори даних ФД для аналізу були підготовані на основі даних, отриманих в окремих</p>

Ернесто Віррес
Ernesto Virres M.D.

	дослідженнях. Один містить дані щодо ефективності (набір даних щодо суми діаметрів уражень [SLD]); один містить дані щодо QTc (набір даних щодо QT) і останній містить дані щодо небажаних явищ (набір даних щодо НЯ).
12. Основні критерії включення	<p>Популяційний ФК аналіз включає пацієнтів із злякисними новоутвореннями (поширені/метастатичні солідні пухлини) із досліджень RXDX-101-01, RXDX-101-02 і RXDX-101-03. Дані щодо пацієнтів були включені в популяційний ФК аналіз, якщо для них була наявна достатня інформація щодо дозування та щонайменше одна належним чином задокументована та визначена кількісно концентрація ентректинібу або M5 пацієнта.</p> <p>Пацієнти вважались «оцінюваними» для аналізу експозиція–ефективність, якщо для них наявна щонайменше одна оцінка RECIST1.1 до лікування та під час лікування та відповідали визначеним критеріям, як зазначено нижче в аналізі ефективності для підгруп.</p> <p>Аналіз проводився у двох окремих підгрупах пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ROS1 NSCLC: дорослі пацієнти з місцевопоширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легень, позитивним на злиття ROS1, <ul style="list-style-type: none"> ○ які отримали щонайменше одну дозу ентректинібу, ○ із вимірювальним захворюванням на початковому рівні за визначенням дослідника відповідно до RECIST версії 1.1, ○ і без попереднього лікування інгібіторами ROS1 (наприклад, кризотиніб). • NTRK: дорослі пацієнти із місцевопоширеними або метастатичними солідними пухлинами зі злиттям генів NTRK1/2/3, <ul style="list-style-type: none"> ○ які отримали щонайменше одну дозу ентректинібу ○ та із вимірювальним захворюванням на початковому рівні за визначенням дослідника за RECIST версії 1.1, ○ і без попереднього лікування NTRK (наприклад, LoxoR).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>У дослідженні RXDX-101-01 лікарська форма F1 ентректинібу застосовувалась у когортах 1–6 (від 100 мг/м²/добу до 400 мг/м²/добу і від 600 мг до 800 мг, фіксована доза) і лікарська форма F2A застосовувалась у когорті 7 (600 мг, фіксована доза).</p> <p>У дослідженні RXDX 101-02 ентректиніб застосовували перорально в дозі 600 мг один раз на добу в повторюваних 4-тижневих циклах. Первинною лікарською формою, що застосовувалась у цьому дослідженні, була F2A. Лікарська форма F1 застосовувалась обмеженому числу пацієнтів, які пізніше перейшли на отримання лікарської форми F2A.</p> <p>У популяції дорослих пацієнтів (дослідження RXDX-01-101 і RXDX-01-102) дози понад 600 мг не використовувались для розробки моделі.</p> <p>У дослідженні RXDX-101-03 пацієнти отримували лікування лікарською формою F2B ентректинібу в дозі 250 мг/м² і лікарською формою F1 ентректинібу в дозі вище 250 мг/м². Ентректиніб застосовували</p>

Сергій Сергійович
Доктор мед. наук Т.В.

	перорально з прийомом їжі один раз на добу в повторюваних 4-тижневих циклах.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Не застосовно.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінка експозиція–ефективність проводилась на основі даних, отриманих у дорослих. Тому тут розглядалися лише дані, отримані в дослідженнях RXDX-101-01 і RXDX-101-02.</p> <p>У дослідженнях RXDX-101-01 і RXDX-101-02 оцінка пухлини проводилась під час скринінгу, в кінці циклу 1 (тиждень 4 ± 2 дні), після цього кожні 8 тижнів (± 7 днів), незалежно від затримки лікування через токсичність і в кінці лікування (якщо минуло більше 4 тижнів з дати останньої оцінки методом візуалізації). Розмір пухлини визначався відповідно до RECIST версії 1.1 як сума найдовших діаметрів ураження максимум для 5 цільових уражень.</p> <p>Найкраща загальна відповідь (НЗВ) була визначена як найкраща загальна рентгенологічна відповідь, задокументована від початку лікування до прогресування захворювання, на підставі RECIST версії 1.1.</p> <p>Тривалість відповіді розраховувалась тільки для пацієнтів із відповіддю, як проміжок часу (у днях) між датою першої об'єктивної відповіді (повна відповідь або часткова відповідь) і датою першого задокументованого рентгенологічного прогресування захворювання або датою смерті з будь-якої причини, залежно від того, що настає раніше. Для пацієнтів без прогресування захворювання та які не померли протягом 30 днів після останньої дози досліджуваного лікування, тривалість відповіді була цензурована під час останньої дати оцінки пухлини до будь-якої дати подальшої протипухлинної терапії.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>В центрах дослідження RXDX-101-02 в США та Японії пацієнтам здійснювали запис ЕКГ тричі та аналізували централізовано. Змінна безпеки, що представляє безпеку, з поправкою на вихідне значення та скоригований по формулі Фредеріка за частотою серцевих скорочень інтервал QT під назвою $\Delta QTcF$.</p> <p>Небажані явища (НЯ). Дані щодо НЯ були наявні для усіх пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу ентректинібу в дослідженнях RXDX-101-01, RXDX-101-02 і RXDX-101-03. Ступінь тяжкості НЯ був визначений відповідно до NCI CTCAE версії 4.0.</p>
18. Статистичні методи	<p>Популяційний фармакокінетичний аналіз</p> <p>Статистична модель</p> <p><i>Модель міжіндивідуальної варіабельності</i></p> <p>Відмінність між окремими пацієнтами в параметрах моделі (θ) вважалась випадковими величинами та була змодельована у вигляді ета (η) змінних. Вважалось, що кожна змінна η має середнє нуль і відхилення ω^2, яке можливо розрахувати. Це відхилення описує міжіндивідуальну варіабельність ФК параметру та вважалось, що розподіл індивідуального</p>

Тереза Вірссет
Друг-Тасма А.В.

ФК параметру в типовій популяції є нормальним. Міжіндивідуальна варіабельність була повідомлена у вигляді коефіцієнта варіації (CV).

Модель остаточної помилки

Відмінність між спостережуваними концентраціями у плазмі та прогнозованими за моделлю концентраціями у плазмі вважались випадковими величинами та були змодельовані у відношенні перемінних епсилон (ϵ). Припускається, що кожна перемінна ϵ має середнє рівне нулю і відхилення σ^2 , яке можливо розрахувати. Три різні моделі помилок тестувались із моделлю остаточної варіабельності: модель адитивної помилки; модель множинної помилки та об'єднана модель адитивної–множинної помилки. Величина остаточної варіабельності є рівною σ і виражена як концентрація в моделі адитивної помилки та як коефіцієнт варіації в моделі множинної помилки. Трансформації, такі як двосторонні трансформації дозволялись за потреби.

Коваріантний аналіз

Як тільки була обрана базова структурна модель, неструктурні коваріати тестувались поетапним способом. Із цією метою була застосована процедура побудови в PsN моделі поетапної коваріати (SCM), можливо із залученням лінеаризації. У цьому разі коваріати можуть бути частиною потенційних предикторів, якщо вони були значимими на рівні $p < 0,01$, однак можуть бути збережені лише в заключній моделі коваріати, якщо вони були значимими при рівні $p < 0,001$.

Пари коваріата–параметри, описані в таблиці 1, тестувались як частина процедури побудови популяційної ФК.

Таблиця 1. Пара коваріата–параметр, що буде тестуватись як частина процедури побудови популяційної ФК.

Коваріата	ФК параметр
Маса тіла	Кліренс (CL) і об'єми (V) за допомогою аллометричної теорії. На заключній стадії проводиться аналіз чутливості коефіцієнтів потужності.
Лікарська форма	Параметри пов'язані з абсорбцією (зокрема, Frel, KA, ALAG1 та/або D1)
Модифікатори pH	Параметри пов'язані з абсорбцією (зокрема, Frel, KA, ALAG1 та/або D1)

Аналіз експозиція–ефективність

Пошуковий аналіз проводився з метою вивчення: чи існує кореляція між експозицією ентректинібом і M5 та ефективністю. AUC_{ss} використовувалась як метрика експозиції.

Нелінійна модель змішаних ефектів використовувалась для оцінки зв'язку між експозицією та SLD.

Передбачалось, що випадкові ефекти були log-нормально розподілені із середніми, що дорівнюють 0, і коваріаційною матрицею G, у той час як залишки (e_{ij}) були нормально розподілені із середнім 0 і відхиленням R.

Генератор даних
Dr. G. - Marenko T. B.

	<p>Вплив попереднього лікування інгібіторами тирозинкінази (так/ні), первинної пухлини головного мозку (так/ні) і вихідних метастазів у ЦНС (наявність/відсутність) на параметри моделі, KS і KG, розглядались для формального тестування, використовуючи критерій відношення подібності. Якщо критерій був значимим, коваріата(и) залишалась(ись) у заключній моделі.</p> <p>Параметри моделі були розраховані за допомогою методу обмеженої максимальної правдоподібності.</p> <p>Аналіз експозиція–безпека <i>Зв'язок експозиція–QTc</i></p> <p>Зв'язок експозиція–QTc вивчався окремо для вихідної речовини ентректинібу та M5. Концентрація ентректинібу (відповідно вихідної речовини і M5) в моменти часу, узгоджені з вимірюваннями QTc для кожного пацієнта, використовувалась як метрика експозиції лікарського засобу.</p> <p>Були побудовані графіки $\Delta QTcF$ при співвідношенні зі (спостережуваною) концентрацією.</p> <p>Лінійна модель змішаних ефектів була використана для оцінки зв'язку між експозицією та QTc.</p> <p>Передбачалось, що випадкові ефекти були нормально розподілені із середніми, що дорівнюють 0, і неструктурованою матрицею коваріації G, у той час як залишки (e_{ij}) були нормально розподілені із середнім 0 та відхиленням R.</p> <p>Параметри моделі були розраховані за допомогою методу обмеженої максимальної правдивості.</p> <p>Рішення класифікувати ризик лікарського засобу ґрунтувалось на верхній границі двостороннього 90 % довірчого інтервалу для $\Delta QTcF$, отриманого за допомогою моделі. Верхня границя > 10 мкс у дорослих пацієнтів, які отримували лікування в дозі 600 мг один раз на добу, буде вважатись проблематичною.</p> <p><i>Зв'язок експозиція–НЯ</i></p> <p>Був виконаний графічний аналіз для вивчення, чи виникнення явищ безпеки може бути пов'язане з варіабельністю експозиції ентректинібу та M5.</p> <p>Логістична регресія використовувалась для вивчення зв'язку експозиція–НЯ. Була врахована лінійна функція, що описує вплив експозиції.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік дорослих пацієнтів варіював від 15 до 86 років і маса тіла варіювала від 31,6 до 130 кг. У дітей вік і маса тіла варіювала від 4 до 20 років і від 13,3 до 79,2 кг відповідно.
20. Результати ефективності	<p>Популяційний ФК аналіз</p> <p>Було встановлено, що процес абсорбції ентректинібу нульового порядку триває близько 1,35 години, а період напівабсорбції – 0,686 години. Відносна біодоступність (Frel) для лікарських форм F2A і F2B порівняно з F1 була зафіксована на 1 у дорослих пацієнтів. Для типового пацієнта з</p>

Тереза Вілас
Dr. - медик М.В.

масою тіла 70 кг CL/F і V/F для ентректинібу були розраховані на рівні 19,6 л/год і 551 л відповідно. Тому, для типового пацієнта період напіввиведення ентректинібу становив 19,5 години.

Для типового пацієнта, який отримував лікування в дозі 600 мг один раз на добу, коефіцієнт накопичення ентректинібу був розрахований на рівні 1,89. Для M5 коефіцієнт накопичення був розрахований на рівні 1,91.

Помірна міжіндивідуальна варіабельність була обчислена для CL/F, Frel (тобто відносна біодоступність ентректинібу зі значенням для популяції, зафіксованим на рівні 1) і CLM/F (30,8 %, 40,1 % і 54,6 %, відповідно). Однак, більш висока міжіндивідуальна варіабельність була обчислена для КА (122 %) та для адитивного компоненту залишкової варіабельності (132 %). Ці параметри були розраховані також із високою точністю (зокрема, RSE < 10 %).

Комбінована модель множинної та адитивної помилки використовувалась для обох елементів. Величина пропорційної помилки була помірною: 29,3 % для ентректинібу і 32,1 % для M5 відповідно. Однак ступінь адитивних помилок був великим порівняно з нижньою межею кількісного визначення (LLOQ) 3,57 нМ для кожного елементу (тобто 108 і 34,7 нМ для ентректинібу та M5 відповідно). Велика адитивна помилка може сприяти дещо надлишковому прогнозуванню для деяких із низьких концентрацій після прийому першої дози. Така велика остаточна помилка може бути пов'язана з міжіндивідуальною варіабельністю під час візитів та деякою неоднорідністю в часі збору скудних даних із ФК.

Оцінка коваріат ентректинібу

Базова модель припускає, що очевидний кліренс та об'єм розподілу змінюється як функція розміру тіла. Ця гіпотеза була піддана сумніву шляхом видалення аллометричних коефіцієнтів CL/F та V/F. Така структурна модифікація підвищила інформаційний критерій Акаїке (AIC) (та інформаційний критерій Байеса [BIC]) на 56 пунктів.

Включення впливу модифікаторів рН на КА або Frel не призводило до суттєвого зменшення AIC або BIC і, таким чином, ця коваріата не була включена в дану модель.

Включення впливу лікарської форми на КА не зменшило AIC та збільшило BIC на 6 пунктів. Окрім того, включення впливу лікарської форми на Frel призвело до зниження AIC на 3 пункти та збільшення BIC на 3 пункти. Тому, відповідно до критеріїв BIC та AIC вплив лікарської форми не утримувався в моделі ні на КА, ні на відносну біодоступність (Frel). Тим не менше, графік η_{Frel} порівняно з коваріатою «дослідження» свідчить, що дослідження RXDX-101-03 має меншу відносну біодоступність порівняно з дослідженнями RXDX-101-01 та RXDX-101-02. Відмінність у η_{Frel} між ST3 та іншими двома дослідженнями була значно більшою ніж різниця в η_{Frel} , що спостерігалась між дорослими, які отримували лікування лікарською формою F1 (середнє (η_{Frel}) = -0,0399, SD (η_{Frel}) = 0,322), та дорослих, які отримували лікування лікарською формою F2A або F2B (середнє (η_{Frel}) = 0,0802, SD (η_{Frel}) = 0,291). Окрім того, графік зв'язку між спостереженням та популяційними прогнозами, стратифікованими за дослідженням, також свідчить про те,

Тереса Віссел
Dr. Teresa Wissel M.D.

що модель дає підвищене прогнозування концентрацій у дослідженні RXDX-101-03. Тому пропонувалось скоригувати це підвищене прогнозування шляхом імплементації впливу лікарської форми лише на дослідження RXDX-101-03.

Включення цього фіксованого ефекту зменшило показник цільової функції (OFV) на 9 пунктів; а також зменшило AIC на 7 пунктів та BIC на 1 пункт.

Спостерігався суттєвий шум в даних для деяких пацієнтів, включених у популяційний ФК аналіз. Тим не менше, (i) якість графіків критеріїв адекватності для ентректинібу та M5, (ii) адекватна точність параметрів та (iii) задовільні результати оцінки прогнозуючої здатності моделі прогнозування скоригованого візуального контролю свідчать, що розроблена модель була достатньою для належного та одночасно описують ФК профілі для обох речовин у дорослих та дітей. Таким чином, розроблена модель вважалась належною для підтримання обґрунтування дозування дітям за допомогою лікарської форми для дорослих (F2A) та для розрахунку параметрів експозиції для аналізів експозиція–ефективність та експозиція–безпека.

За допомогою використання заключної популяційної ФК моделі було прогнозовано, що прийом дози 300 мг/м² забезпечить у дітей із масою тіла від 15 до 50 кг рівень експозиції лікарського засобу, подібний до такого, що спостерігавсь у дорослих із масою тіла 70 кг, які отримували лікування ентректинібом у дозі 600 мг один раз на добу.

ФК в специфічних підгрупах пацієнтів

Загалом дані свідчать про порівняльну експозицію між усіма сценаріями. Виявилось, що у пацієнтів із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості спостерігається дещо вища експозиція порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Тим не менше, варіабельність навколо центральної тенденції є подібною та 95 % довірчий інтервал середнього постійно перекриваються та для обох речовин. З огляду на це, враховуючи дисбаланс у категоріях, інтерпретація цих графіків повинна здійснюватися з обережністю.

Вторинні ФК параметри для аналізу експозиція/відповідь

Апостеріорні дані для ентректинібу та M5 для кожного пацієнта, який отримував дози до 800 мг у дослідженнях RXDX-101-01, RXDX-101-02 та до 1100 мг у дослідженні RXDX-101-03, також використовувались для отримання вторинних ФК параметрів після дозування відповідно до протоколу. Дози, що перевищують 800 мг, застосовувались лише одному з 18 пацієнтів, раніше видалені. Тому вторинні ФК параметри були отримані загалом для 293 (276+17) пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. Зведена статистика вторинних ФК параметрів, отриманих для ентректинібу та M5, що буде використовуватися в аналізі експозиція/відповідь, наведена в таблиці 2.

Таблиця 2. Зведена статистика вторинних ФК параметрів, яка використовується в аналізі експозиції/відповіді

Мерседес Віссел

Доктор - Анастасія І.В.

Параметр	N	Середнє значення	Медіана	Мінімальне значення	Максимальне значення	Стандартне відхилення
AUCD1 [нМ x год]	293	43421	38281	5932	174805	23624
AUCss [нМ x год]	293	81394	72267	13410	310210	43688
СmaxD1 [нМ]	293	2535	2266	313	10236	1483
Сmaxss [нМ]	293	4444	3925	670	17670	2361

Індивідуальні прогнозовані значення AUCss 293 пацієнтів зі злюкисними новоутвореннями було класифіковано та розділено на 5 категорій (приблизно) однакового розміру:

- Q1 (n=59): [13,4, 50,5) x103 нМ*год
- Q2 (n=59): [50,5, 64,6) x103 нМ*год
- Q3 (n=58): [64,6, 81,1) x103 нМ*год
- Q4 (n=59): [81,1, 105,3) x103 нМ*год
- Q5 (n=58): [105,3, 310,2] x103 нМ*год

Аналіз експозиція–розмір пухлини

Аналіз пацієнтів із ROS1+ НДКРЛ

Серед 44 пацієнтів, включених у набір даних для аналізу ROS1+ НДКРЛ, загалом 39 пацієнтів були залишені в аналізі експозиція–розмір пухлини.

У цій підгрупі 39 пацієнтів розподіл AUCss не відрізнявся від того, що спостерігався у решті популяції, яка використовувалася для розробки моделі популяційної ФК. Зведена статистика для AUCss у цій підгрупі суттєво не відрізнялась від такої в решті популяції.

Серед 39 пацієнтів, залучених в аналіз, 33 (85 %) були категоризовані як такі, у яких була досягнута часткова відповідь. Пацієнти були віднесені до раніше визначених 5 категорій прогнозованої AUCss. Частка пацієнтів із частковою відповіддю ні збільшувалась, ні зменшувалась, монотонно переходячи від категорій нижчої експозиції до категорій вищої експозиції.

Додаючи пацієнтів із повною та частковою відповіддю, частота відповіді була рівною 87,2 % (34 пацієнти із 39), при цьому точний 95 % довірчий інтервал варіював від 72,6 % до 95,7 %.

Медіана тривалості відповіді у пацієнтів із ROS1+ НДКРЛ дорівнювала 338 днів. Спостерігалась тенденція щодо меншої тривалості відповіді із вищою експозицією у діапазоні, що вивчався.

Значення SLD (n=355) показують різке зменшення, що свідчить про зменшення розміру пухлини у більшості пацієнтів. Оцінка кореляції між показниками кінетичних параметрів пухлини та експозицію (AUCss для ентректинібу та M5) продемонструвала значну міжіндивідуальну варіабельність.

Показники нахилу для лінійної моделі, що характеризує тенденцію в KS та KG як функцію $\log_{10}(AUCss)$, були рівними 7,11 для $\log(KS)$ (із 95 % ДІ, включаючи 0 та варіюючи від -5,96 до 20,2) та 1,08 для $\log(KG)$ (із 95 %

Андрій Віталійович
Доктор мед. наук, проф. М.В.

	<p>ДІ, включаючи 0 та варіюючи від -0,526 до 2,68). З цього можна зробити висновок, що чим вище експозиція, тим вище значення KS; однак це незначна тенденція.</p> <p><u>Аналіз пацієнтів зі злиттям NTRK</u></p> <p>Серед 53 пацієнтів, включених у набір даних оцінки ROS1+ НДКРЛ, загалом 50 пацієнтів були залишені в аналізі експозиція–розмір пухлини. У підгрупі 50 пацієнтів розподіл AUC_{ss} не відрізнявся від такого, що спостерігався в решті популяції, що використовувалася для розробки популяційної ФК моделі. Зведена статистика для AUC_{ss} у цій підгрупі суттєво не відрізнялась від такої, що спостерігалась у решті популяції.</p> <p>Серед 50 пацієнтів, залучених в аналіз, 27 (54 %) були категоризовані як такі, у яких була досягнута часткова відповідь. Частка пацієнтів із частковою відповіддю ні збільшувалась, ні зменшувалась, монотонно переходячи від категорій нижчої експозиції до категорій вищої експозиції, монотонно не збільшуючись, ні зменшуючись, переходячи від нижчих до вищих категорій експозиції. Додаючи пацієнтів із повною та частковою відповіддю, частота відповіді була рівною 62 % (31 пацієнт із 50), із точним 95 % ДІ в діапазоні від 47,2 % до 75,3 %. Медіана AUC_{ss} (в нМ × год) дорівнює $73,3 \times 10^3$ у пацієнтів, які відповіли на лікування, порівняно з 82×10^3 у пацієнтів без відповіді на лікування.</p> <p>Медіана тривалості відповіді у пацієнтів зі злиттям NTRK, які відповіли на лікування, дорівнювала 217 дням. Пошуковий графік свідчить про відсутність вираженої тенденції щодо подовження тривалості відповіді з вищою експозицією в діапазоні, що вивчався.</p> <p>Показники SLD (n=343) продемонстрували різке зменшення, що свідчить про зменшення розмірів пухлини у більшості пацієнтів. У декількох пацієнтів профіль продемонстрував рецидив після початкового зменшення розмірів пухлини.</p> <p>Оцінка кореляції між показниками кінетичних параметрів пухлини та експозицією (AUC_{ss} для ентректинібу та M5) продемонструвала значну міжіндивідуальну варіабельність. Показники нахилу для лінійної моделі, що характеризують тенденцію в KS та KG як функцію $\log_{10}(AUC_{ss})$, були рівними -5,69 для $\log(KS)$ (із 95 % ДІ, включаючи 0 та в діапазоні від -17,2 до 5,84) та 0,412 для $\log(KG)$ (із 95 % ДІ, включаючи 0 та в діапазоні від -2,09 до 2,91). Із цього можна зробити висновок, що немає свідчення про зв'язок між експозицією та амплітудою чи тривалістю зменшення розміру пухлини.</p>
21. Результати безпеки	<p><u>Аналіз концентрація–QT</u></p> <p>Ентректиніб не спричиняв клінічно значимої зміни QTcF. Спостерігались незначні коливання середнього абсолютного значення QTcF із часом; максимальна середня зміна QTcF від вихідного рівня становила -18 мкс (верхній односторонній 95 % ДІ: -7,8 мс), що спостерігалась перед дозуванням у циклі 16. Верхній односторонній 95 % ДІ був менше +10 мс у будь-який момент часу під час періоду лікування.</p> <p>У більшості пацієнтів (92,5 %) спостерігалось максимальне значення QTcF після вихідного рівня ≤ 450 мс. Решта 7,5 % (n=8) мали значення, що</p>

Вікторія Вітвіць
Dr. V. V. Vitvitskyi

	<p>варіювали від 450 до 491 мс. У жодного пацієнта не спостерігався інтервал QTcF > 500 мс під час лікування.</p> <p>Подібним чином більшість пацієнтів (86 %) мали максимальну позитивну зміну QTcF від вихідного рівня ≤ 30 мс. Решта 14 % мали значення, що варіює від +30 до +60,7 мс.</p> <p>Отримані дані не продемонстрували підтвердження подовження інтервалу QT при застосуванні більш високих концентрацій ентректинібу після корекції за ефектом часу та індивідуальними вихідними показниками QTcF.</p> <p>Аналогічні результати були отримані при концентрації M5 замість концентрації ентректинібу.</p> <p>Аналіз експозиція–небажані явища</p> <p>Всього 298 пацієнтів із досліджень RXDX-101-01, RXDX-101-02 та RXDX-101-03 були включені в аналіз НЯ, серед яких 293 мали наявні метрики вторинної ФК. Пацієнти були категоризовані на 5 груп однакової величини (N=58 або 59) залежно від відповідних показників вторинних параметрів ФК.</p> <p>Загалом отримані дані підтверджують гіпотезу статистично значимого зв'язку між експозицією лікарським засобом та виникненням щонайменше одного НЯ, що виникає під час лікування, ≥ 3 ступеня за NCI CTC.</p> <p>У цілому отримані дані не підтверджують гіпотезу статистично значимого зв'язку між експозицією лікарським засобом та виникненням щонайменше одного серйозного НЯ.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Основні результати популяційного ФК аналізу та аналізу експозиція–відповідь були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Залежність концентрація у плазмі крові–час для ентректинібу та M5 у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями були найкращим чином описані однокомпаратментним методом для кожної сполуки з елімінацією першого порядку та послідовною нульовою абсорбцією та абсорбцією першого порядку. - Період напіввиведення ентректинібу був розрахований на рівні 19,5 години і було виявлено, що ФК M5 обмежена швидкістю утворення. - Коефіцієнт накопичення середнього AUC для ентректинібу та M5 після прийому дози 600 мг один раз на добу був розрахований на рівні приблизно 1,9. - Було виявлено, що маса тіла впливає на очевидний кліренс (CL/F) та очевидний об'єм розподілу (V/F) для ентректинібу та M5. Ця ендогенна вихідна коваріата була включена в цю модель відповідно до принципів аллометричного масштабування, використовуючи коефіцієнт 0,75 та коефіцієнт 1 для параметрів, пов'язаних із кліренсом та об'ємом, відповідно. - У дітей зі злоякісними новоутвореннями, які отримували лікарську форму F1, біодоступність була на 28,2 % меншою порівняно з дорослими пацієнтами зі злоякісними новоутвореннями, які отримували лікарську форму F2A. - Окрім впливу маси тіла загалом та впливу лікарської форми у дітей, інші коваріати не мали суттєвого впливу на ФК ентректинібу та M5.

Терешко Віктор
В.В. - Віктор В.В.

- Було прогнозовано, що доза 300 мг/м² у дітей із масою тіла, що варіювала від 15 до 50 кг, призводила до подібної експозиції порівняно з прийомом фіксованої дози 600 мг один раз на добу в дорослих.

- У пацієнтів із ROS1+ та позитивним на злиття NTRK НДКРЛ величина ефективності була подібною в спостережуваному діапазоні експозиції лікарського засобу, що свідчить про те, що плато ефективності було досягнуто при застосуванні дози 600 мг один раз на добу.

- Вища експозиція не асоціювалась із вищим ризиком подовження QT, однак аналіз був обмежений, оскільки не можливо було виконати узгоджену за часом корекцію QTcF початкового рівня.

- Вища частота серйозних небажаних явищ або НЯ 3 ступеня тяжкості чи вище (визначено за СТСАЕ версії 4.03) спостерігалась при більш високій експозиції (поєднано для ентректинібу та М5). Частота цих явищ суттєво збільшувалась при рівнях експозиції, що типово досягались при застосуванні доз, що дорівнюють або перевищують 800 мг один раз на добу.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис
Пітер Ліндінгер
Відділ із міжнародних регуляторних питань

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Підпис
Еріка Екель
Відділ із міжнародних регуляторних питань
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Грегорио Вірніш

Джон - Массон Т. В.

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	ROZLYTREK®				
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
<p>Entrectinib is being evaluated in the rare populations of adult patients with solid tumors harboring NTRK fusions and with ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) in the global ongoing Phase II RXDX-101-02 (STARTRK-2) basket study and Phase I ALKA-372-001 (ALKA) and RXDX-101-01 (STARTRK-1) studies. In addition, entrectinib is also being evaluated in pediatric patients in the Phase I/II study RXDX-101-03 (STARTRK-Next Generation [NG]). The data presented in the dossier to support the application are based on the integrated analysis of efficacy and safety data pooled from these four ongoing clinical studies, and supported by PK data from these and other clinical pharmacology studies of entrectinib in healthy volunteers and cancer patients.</p>					
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.				
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	<p>Protocol No. GO40783 (ALKA-372-001). A Phase 1 Dose Escalation Study of Entrectinib (RXDX-101) in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors.</p> <p>Protocol No. RXDX-101-01 (STARTRK-1). A Phase 1, Multicenter, Open-label Study of Oral Entrectinib (RXDX-101) in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, or ALK Molecular Alterations.</p> <p>Protocol No. GO40782 (STARTRK-2): An Open-Label, Multicenter, Global Phase II Basket Study of Entrectinib for the Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors that Harbor NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Rearrangements.</p> <p>Protocol No. RXDX-101-03/CO40778 (STARTRK-NG). A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of Entrectinib (RXDX-101) in Children and Adolescents with Recurrent or Refractory Solid Tumors and Primary CNS Tumors, with or without TRK, ROS1, or ALK fusions.</p>				
6. Clinical trial phase	<p>Study ALKA: Phase I. Study STARTRK-1: Phase I. Study STARTRK-2: Phase II. Study STARTRK-NG: initiated as a Phase I/Ib, updated to a phase I/II</p>				
7. Period of the clinical trial	Enrolment and Clinical Cutoff Dates Used for Evaluable Populations				

	<p>and Integrated Analyses of Efficacy and Safety of Entrectinib (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 and STARTRK-NG Studies)</p> <p><u>Efficacy Evaluable Analysis Set:</u> - in Adult Patients with NTRK Fusion-Positive Solid Tumors: initial analysis Enrolment cutoff date 30 November 2017 and Clinical cutoff date 31 May 2018; updated analysis Enrolment cutoff date 30 April 2018 and Clinical cutoff date 31 October 2018; -in Pediatric Patients with NTRK Fusion-Positive Solid Tumors: initial analysis Enrolment cutoff date 30 November 2017 and Clinical cutoff date - 31 May 2018; updated analysis Enrolment cutoff date - 31 October 2018 and Clinical cutoff date 01 May 2019; - in Adult patients with ROS1 NSCLC: initial analysis Enrolment cutoff date 30 April 2017 and Clinical cutoff date 31 May 2018; updated analysis: Enrolment cutoff date - 30 November 2017 and Clinical cutoff date - 1 May 2019.</p> <p><u>Safety Evaluable Population</u> in Adult and Pediatric Patients with NTRK Fusion-Positive Solid Tumors and in Adult patients with ROS1 NSCLC initial analysis Enrolment cutoff date 30 November 2017 and Clinical cutoff date 31 May 2018; updated analysis Enrolment cutoff date 31 October 2018; Clinical cutoff date 31 October 2018.</p>
8. Countries where the clinical trial was conducted	<p>Study ALKA: Italy (2 study centers). Study STARTRK-1: 11 centers in the United States, Spain, and South Korea. Study STARTRK-2: 84 investigative sites in 15 countries globally: Australia, Belgium, France, Germany, Hong Kong, Italy, Japan, Korea, The Netherlands, Poland, Singapore, Spain, Taiwan, United Kingdom, USA. Study STARTRK-NG: USA (8 centers).</p>
9. Number of study participants	<p>The efficacy and safety results are based on a NTRK efficacy-evaluable population (n=88; 74 adult extracranial, 7 adult primary CNS and 7 pediatric) on a ROS1 NSCLC efficacy-evaluable population (n=94) and safety-evaluable (n=504) population.</p> <p>The 7 efficacy evaluable adult patients with primary brain tumors (PBTs) harboring NTRK fusions were excluded from the integrated analysis and analyzed separately, because their PBTs were assessed in the studies using Radiographic Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria, as is standard in clinical trial practice, rather than RECIST v1.1.</p>
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p>Efficacy results from the three studies in adult patients have been pooled and analyzed collectively. The clinical development program of entrectinib also includes STARTRK-NG, investigating safety and efficacy in pediatric patients with recurrent or refractory solid tumors</p>

	<p>and primary CNS tumors with or without NTRK, ROS1, or ALK gene fusions. This patient population is included as descriptive and supportive evidence of the activity of entrectinib in pediatric tumors.</p> <p>Justification for Pooling Patients Across Studies for Integrated Analysis of Efficacy and Safety</p> <p>The specific objectives of each individual study were different with the primary endpoint of the STARTRK-2 study being an efficacy objective (Objective response rate by Blinded Independent Central Review, BICR-ORR) and the primary objective of the Phase I dose-escalation studies ALKA, STARTRK-1, and STARTRK-NG being safety and dose determination (determination of maximum tolerated dose [MTD] and/or recommended Phase 2 dose [RP2D]). While the integrated analyses were not pre-specified in the individual study protocols, considering the rarity of the patient population, an integrated statistical analysis plan was developed to maximize the number of gene fusion-positive patients available for safety and efficacy analyses, including patients from the Phase I studies. This proposal to pool safety and efficacy from the clinical studies was endorsed by the regulatory health authorities because of the rare disease setting.</p> <p>The integrated analysis was conducted to gain a comprehensive understanding of the safety profile of entrectinib in cancer patients. Additionally, integration of safety data provides information on a broad range of clinical experience (i.e., by population, age, mutation type, and exposure). In general, the biologic effect and safety profile in pediatric patients is anticipated to be similar to adults. Given the small sample size in Study STARTRK-NG, integration allows the comparisons of this population to the safety experience of the larger adult population, so that similarities and differences might be identified.</p> <p>The clinical trials included as secondary objective the evaluation of entrectinib pharmacokinetic in plasma. These data are provided separately.</p> <p>In addition, study assessment of patient-reported outcome (PRO) was a secondary objective of the STARTRK-2 study.</p>
<p>11. Design of the clinical trial</p>	<p>The eligibility criteria for the NTRK fusion-positive patient population and for selecting the ROS1-positive NSCLC patient population, and the trial conduct, including study endpoints, entrectinib dosing schedule, and tumor assessment methodology and frequency utilized in studies ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2, and STARTRK-NG are almost identical and supported the pooling of data across studies for the analysis of efficacy and safety. All four studies including pediatric patients treated with entrectinib from the STARTRK-NG study are included in the integrated safety analysis dataset (both combined for overall safety population and separated into subgroups including pediatric, adults, and NTRK fusion-positive patients). However, for the integrated analysis of efficacy, the STARTRK-NG study was not included with pooled data from the</p>

adult STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA, as there was only one pediatric patient with a solid tumor harboring an NTRK-fusion who met the efficacy evaluable criterion of > 6 months follow up for the integrated efficacy analysis. A total of 16 patients were enrolled in the completed Phase I dose escalation of STARTRK-NG and these patients have been included in the integrated safety analysis. The efficacy of entrectinib in pediatric patients with NTRK fusion-positive solid tumors was analyzed separately from adult patients.

As defined in the integrated Statistical Analysis Plan, the primary NTRK Efficacy Evaluable Analysis Set included patients who were TRK inhibitor-naïve, had NTRK fusion-positive extracranial solid tumors, measurable disease at baseline (as determined by the Investigator Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] v1.1) and was intended to have had at least 6 months of efficacy follow-up from the time of first response by Blinded Independent Central Review (BICR) assessment.

The updated analyses of the efficacy of entrectinib in adult patients with NTRK fusion-positive solid tumors are based on 74 patients with NTRK fusion-positive extracranial solid tumors (expanded NTRK Efficacy Evaluable Analysis Set) and 7 patients with NTRK primary CNS tumors enrolled into the three adult clinical studies up to 30 April 2018. The updated analyses of the efficacy of entrectinib in pediatric patients with NTRK fusion-positive solid tumors now includes 7 patients enrolled into the STARTRK-NG study enrolled up to 31 October 2018. All adult and pediatric patients had > 6 months of efficacy follow-up at the CCOD of 31 October 2018 (adult) and 1 May 2019 (pediatric), respectively.

As defined in the integrated Statistical Analysis Plan, the primary ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable Analysis Set included patients who had measurable disease at baseline and intended to have had at least 12 months of efficacy follow-up from the time of first response by BICR assessment.

The criteria to molecularly define eligibility for inclusion in the ROS1-positive NSCLC efficacy evaluable population was applied consistently to all 3 study populations so that all ROS1-positive NSCLC patients in the integrated dataset met the molecular criteria determined as per the STARTRK-2 protocol.

The updated analyses of the efficacy of entrectinib in patients with ROS1 NSCLC are based on a population of 94 ROS1 NSCLC efficacy evaluable patients with measurable disease enrolled up to 30 November 2017 and treated with entrectinib. This population included the 53 patients in the ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable Analysis Set plus 41 ROS1 NSCLC patients enrolled after 30 April 2017 and up to 30 November 2017 (into STARTRK-2 only), who nevertheless all had > 12 months of follow-up at the new CCOD of 1 May 2019.

	<p>The updated analyses of the safety of entrectinib provides the safety results of analyses of cumulative safety data collected from all patients enrolled and treated with at least one dose of entrectinib in the three adult and one pediatric study up to the CCOD of 31 October 2018. This expanded safety population totaling 504 adult and pediatric patients includes the initial 355 patients in the primary integrated safety population with 5 months of additional safety data collection, and an additional 149 patients enrolled and treated with entrectinib after 30 November 2017.</p>
12. Main inclusion criteria	<p>Studies ALKA, STARTRK-1, and STARTRK-2 recruited patients with histologically- or cytologically confirmed diagnosis of locally advanced or metastatic solid tumors that harbor NTRK1/2/3 , ROS1 (or ALK) gene rearrangement. Patients had to have an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) of ≤ 2 at baseline, and for the adult studies, be 18 years or older (no upper age limit existed, allowing the inclusion of elderly patients).</p> <p>The pediatric STARTRK-NG study enrolled children, adolescents and young adults (patients aged ≥ 2 years and < 22 years) with recurrent or refractory solid tumors and primary CNS tumors, with or without NTRK, ROS1, or ALK fusions</p> <p>Adequate hematological, liver and renal function at baseline was required. Patients had to have a Lansky or Karnofsky score of $\geq 60\%$.</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>In all studies, oral entrectinib was administered by the patient or care giver on a continuous daily dosing regimen or treatment cycles of 28-days. The dose used by the majority of adult patients included in the integrated analysis was the RP2D of 600 mg once a day (QD) (3×200 mg capsules).</p> <p>In the pediatric study STARTRK-NG dosing was based on body surface area (BSA) and during dose escalation doses administered were 250 mg/m^2 or 400 mg/m^2 or 550 mg/m^2, or 750 mg/m^2. The RP2D was determined in the phase 1 portion of the study to be 550 mg/m^2 with the F1 formulation. Additionally, PK modeling and simulation was performed to determine the starting dose of entrectinib using the F6 formulation at 300 mg/m^2.</p> <p>In all studies, treatment with entrectinib continued until documented radiographic disease progression development of unacceptable toxicity, or withdrawal of consent.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	<p>Overall in the expanded NTRK Efficacy Evaluable Analysis Set, the majority of patients (86.5%) had received previous cancer therapy; 28.4% of patients had received one prior systemic therapy, 27.0% had received two prior systemic therapies, 8.1% had received three prior systemic therapies, and 9.5% had received four or more prior systemic</p>

	<p>therapies.</p> <p>In the expanded ROS1 Efficacy Evaluable Analysis Set, most patients (75.5%) had received prior systemic anticancer therapy, most frequently chemotherapy.</p> <p>Most (83.3%, 420/504) patients in the overall integrated safety population were previously treated with a systemic cancer therapy. The majority (75.4%) of patients had received previous chemotherapy, and 30.6% had received prior targeted therapy. Excluding (neo)-adjuvant and maintenance treatments, 26.0% of patients had one prior systemic cancer therapy, 14.9% had two, 9.7% had three, and 19.0% had four or more prior lines of therapy after metastatic diagnosis.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Primary Endpoints (based on BICR assessment)</u></p> <p><i>Objective response rate (ORR):</i> The proportion of patients with confirmed complete response (CR) or partial response (PR); a confirmed response was a response that persisted on repeat-imaging ≥ 4 weeks after initial documentation of response.</p> <p><i>Duration of response (DOR):</i> It was measured from the date of first objective response (either CR or PR) to first documentation of radiographic disease progression or date of death due to any cause, whichever was earlier. For patients without disease progression or death, DOR was censored at the last tumor assessment prior to the CCOD.</p> <p><i>Best overall response (BOR):</i> BOR was the best radiologic overall response recorded at any single timepoint from the start of treatment until disease progression and was based on RECIST v1.1. A BOR status of CR or PR required confirmation no earlier than 4 weeks from the first response. Stable disease could be assigned only after a patient met stable disease criteria for at least 5 weeks (≥ 35 days) following the first dose of treatment.</p> <p><u>Secondary Endpoints</u></p> <p><i>Clinical benefit rate (CBR):</i> CBR was the proportion of patients who met one of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Confirmed CR or PR; - Stable disease documented as lasting for at least 6 months following start of entrectinib. <p><i>Progression-free survival (PFS):</i> PFS was defined as time (months) from first dose of entrectinib to first documentation of radiographic disease progression or death due to any cause. PFS data for patients without progression or death was censored on the date of the last tumor assessment (or, if no tumor assessment was performed after the baseline visit, at the date of first dose of entrectinib) prior to the CCOD.</p> <p><i>Time to CNS progression:</i> was defined as time (months) from first dose of entrectinib to first documentation of radiographic CNS disease progression or death due to any cause. Radiographic CNS disease progression was defined as an occurrence of a new CNS lesion or</p>

	<p>progression in any CNS lesion per RECIST v1.1 criteria. Patients without radiographic CNS progression or death were censored on the date of the last tumor assessment.</p> <p><i>Overall survival (OS)</i>: OS was defined as the time (months) from the first dose of entrectinib to the date of death due to any cause. Patients who were alive at the time of the analysis were censored on the last known date that they were alive on or prior to the CCOD.</p> <p><u>Secondary Endpoints in Patients with CNS Metastases at Baseline</u></p> <p>In the subset of the NTRK Efficacy Evaluable Analysis Set for patients with extracranial solid tumors presenting with CNS metastases at baseline, the following objective response endpoints were also evaluated:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Intracranial ORR (IC-ORR)</i> - <i>IC-DOR</i>: In this same CNS subpopulation, IC-DOR was summarized. IC-DOR was calculated only for IC responders and was measured from the date of first IC response to first documentation of radiographic CNS disease progression or date of death due to any cause, whichever was earlier. - <i>IC-PFS</i>: In this same CNS subpopulation, IC-PFS was defined as time (months) from first dose of entrectinib to first documentation of radiographic CNS disease progression or death due to any cause.
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety monitoring in the entrectinib clinical oncology patient studies consisted of collection of adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), laboratory tests (standard hematology and blood chemistry), physical observations/measurements (vital signs, electrocardiograms [ECGs], Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] in adult studies and Lansky or Karnofsky performance status in the pediatric study, eye exams, chest X-rays), and pregnancy test in female patients of childbearing potential.</p>
18. Statistical methods	<p>In general, analyses were based on descriptive statistics. Descriptive statistics refers to number of patients, mean, median, standard deviation (StD), 1st quartile (Q1), 3rd quartile (Q3), minimum, and maximum for continuous measurements and number and percentage of patients in each level of a categorical measurement.</p> <p>Patient disposition, baseline characteristics, study drug exposure, and safety analyses was presented overall and by analysis sets grouped by gene fusion status for adult patients (i.e., NTRK fusion-positive, ROS1 fusion-positive NSCLC, and all other alterations), by total for adult patients, and by pediatric patients.</p> <p><u>Inferential Statistics, Multiple Comparisons, and Pooling of Data</u></p> <p>Formal significance tests was not performed; therefore, P values was not reported. Instead, 95% 2-sided CIs for point estimates was utilized</p>

	<p>to estimate magnitude of effects.</p> <p>Because of the rarity of this patient population and the expectation of significant clinical benefit, no statistical adjustment was made to address the sources of multiplicity associated with this integrated analysis. No other statistical adjustments was made to account for subgroup effects associated with pooling of data for this analysis.</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>The demographic characteristics of all 74 patients in the expanded NTRK Efficacy Evaluable Analysis Set were generally consistent overall with the initial 54 patients. The median age of adult patients was 57.0 years (range 21 to 83) with 64.9% < 65 years), at the time of enrollment, and overall 35.1% of patients were 65 years or older. The gender distribution of patients with NTRK fusion-positive tumors was more evenly balanced (52.7% female vs 47.3% male). The majority of patients (70.3%) were white, and 17.6% of patients were Asian, 2.7% of patients were Black or African American.</p> <p>The ages of the 7 pediatric patients with NTRK fusion-positive tumors ranged between 4 months and 9 years.</p> <p>The demographics of the expanded ROS1 NSCLC population (n=94) with respect to gender (36.2% male), age (median 53.0 years [range 27-86] with 79.8% < 65 years) ECOG PS status distribution (0, 37.2%; 1, 51.1%; and 2, 11.7%) and smoking history was comparable with the primary ROS1 NSCLC efficacy evaluable analysis set (n=53). White (48.9%) and Asian (43.6%) patients continued to represent the largest race groups.</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p>Efficacy of entrectinib in patients with NTRK Fusion-Positive Solid Tumors</p> <p>The objective response rate (ORR) by BICR i.e. BICR-ORR in the expanded population of 74 adult patients with extracranial NTRK Fusion-Positive solid tumors (n = 74) was 63.5% (95 % CI: 51.5, 74.4) (with 5 patients achieving a CR [6.8%]). The majority of objective responses were achieved rapidly, usually at the first tumor assessment at the end of Cycle 1 after commencing entrectinib treatment.</p> <p>Even for those patients who did not achieve a best response of PR or CR, tumor regression of defined target lesions as assessed by BICR during entrectinib treatment was observed in almost all NTRK patients with measureable disease and post-baseline assessments (Supplementary Result Report dated May 2020). Objective responses by BICR assessment were observed in all high level tumor types (12 high level classifications) represented in the expanded NTRK Efficacy Evaluable Analysis Set (n = 74), with the exception of a single patient with neuroblastoma, who died of unknown cause on Study Day 3 before the first post-baseline tumor assessment.</p> <p>An objective response (PR) was also observed in one of 7 adult patients with NTRK fusion-positive primary brain tumors (a glioma) who had their tumor assessments assessed by the investigator using RANO criteria.</p> <p>The updated efficacy results continue to demonstrate a meaningful</p>

The Clinical Benefit Rate (comprising of 5 CRs, 42 PRs and 3 stable disease (SD) lasting \geq 6 months) was 67.6% (95% CI: 55.7%, 78.0%), indicating that in addition to the patients who achieved an objective

durability of effect in this patient population. The median DOR was 12.9 months (95% CI: 9.3, NE [non-estimable]). Of the 47 responders, 24 had ongoing responses at the time of the CCOD.

The Kaplan-Meier (K-M) estimated median PFS based on the BICR assessment in the expanded NTRK Efficacy Evaluable Analysis population was 11.2 months (95% CI: 8.0, 15.7), the same as the median PFS in the initial analysis, and consistent with the durable responses observed.

Median time to first documentation of radiographic CNS progression by BICR assessment or death due to any cause (whichever occurred first) was 16.8 months (95% CI: 14.3, NE).

At the time of the CCOD for this latest analysis, 24 of the 74 patients (32.4%) in the expanded NTRK efficacy evaluable analysis population had died. Median K-M-estimated overall survival was 23.9 months (95% CI: 16.0, NE). However, longer survival follow-up is needed due to the large proportion of patients who were censored (67.6%), with only 7 of the 74 patients having at least 24 months of follow-up.

The results of sensitivity analyses including efficacy endpoints based on investigator assessment, including concordance between BICR and investigator assessed response, and the impact on PFS of missing tumor assessments and new non-protocol cancer therapy (NPT) demonstrated the robustness of the updated efficacy results.

Investigator-Assessed Objective Response Rate

The investigator-assessed ORR in the expanded NTRK efficacy evaluable analysis set (n = 74) in the updated analysis (CCOD 1 May 2019) was 58.1% (95% CI: 46.1, 69.5). Concordance between BICR- and investigator-assessed response was high (86.5%, 64/74), with 40 responders and 24 non-responders identified by both the BICR and investigator.

Investigator-Assessed Duration of Response

The median DOR based on investigator assessment for the 43 responders in the expanded NTRK Efficacy Evaluable Analysis Set (n = 74; CCOD: 31 October 2018) was 9.3 months (95% CI: 7.4, 18.8). The K-M-estimated proportion of responders event-free at 6 months for INV- and BICR-assessed DOR was consistent.

The results of the sensitivity analyses of the impact on PFS of missing tumor assessments and NPT were consistent with the primary PFS analysis result. The BICR-assessed median PFS was 11.8 months (95% CI: 7.7, 15.7) with additional censoring for missing tumor assessment, 13.8 months (95% CI: 8.7, NE) with additional censoring for new NPT, and 11.0 months (95% CI: 8.0, 15.7) where new NPT was considered an event.

The clinical efficacy of entrectinib was observed in adult patients with NTRK extracranial solid tumors with or without CNS disease at baseline (19 patients and 55 patients, respectively) as determined by

investigator assessment. BICR-assessed systemic response rates were similar in adult patients with and without CNS disease at baseline as determined by BICR (57.9% [95% CI: 33.5%, 79.8%] vs. 65.5% [95% CI: 51.4, 77.8], respectively). Responses were durable in both subgroups, although median BICR-DOR and BICR-PFS were shorter in patients with CNS involvement compared to those without CNS involvement at baseline (6.0 months vs. 12.9 months, respectively).

Entrectinib treatment continued to demonstrate clinically meaningful intracranial (IC) efficacy. Eight of 16 patients in the expanded NTRK Efficacy Evaluable Analysis set who had BICR-confirmed baseline CNS disease (measurable and non-measurable) achieved an IC-ORR (50.0% [95% CI: 24.7%, 75.4%]), including 4 patients (25.0%) achieving CR as their best IC response. Among 8 patients with measurable CNS disease at baseline by BICR, 5 achieved an IC-ORR (62.5% [95% CI: 24.5%, 91.5%]) including 1 patient achieving CR.

Kaplan-Meier-estimated median IC-DOR (by BICR) in patients who had BICR-confirmed CNS disease at baseline and achieved an IC response (n = 8) was 8.0 months (95% CI: 6.7, NE), while IC-PFS (by BICR) was 8.9 months (95% CI: 5.9, 14.3).

Entrectinib demonstrated IC activity in patients with NTRK fusion-positive solid tumors and CNS disease with lesions requiring stabilization with prior radiation therapy and those without (allowing for immediate single agent treatment with entrectinib) at study entry. The intracranial ORR was 54.5% (5/11) for patients with either no prior radiotherapy to the brain (3 out of 5 patients; 2 CR, 1 PR) or patients who had prior brain radiotherapy > 2 months before starting entrectinib treatment (3 out of 6 patients; 2 CR, 1 PR). These data underscore the CNS activity of entrectinib without the confounding effect of prior radiation. An additional intracranial responses were achieved by 2 out of the 5 patients (both PRs) who received prior brain radiation therapy for CNS disease ≤ 2 months before starting entrectinib.

Efficacy of Entrectinib in Pediatric Patients with NTRK Fusion-Positive Solid Tumors

All 7 pediatric patients with NTRK fusion-positive solid tumors achieved an objective response by investigator assessment (ORR: 100%; including the 4 patients with primary CNS tumors). Responses have been confirmed by retrospective blinded independent review of tumor scans (3 CR and 4 PR as best overall response by BICR). At the CCOD, 6 of the 7 patients continue to receive entrectinib treatment. One patient with infantile fibrosarcoma discontinued entrectinib due to an adverse event (Grade 4 pulmonary edema, following pneumonia and worsening respiratory infection). Responses are ongoing in 5 of the 6 patients still receiving entrectinib treatment on study, with the longest duration of response being 14.3 months.

Patient Reported Outcome Results in Adult Patients with NTRK Fusion-positive Tumors

Assessment of patient-reported outcome (PRO) was an objective of

the STARTRK-2 study and therefore results are presented from this study only.

Out of the 71 patients in the expanded NTRK Efficacy Evaluable Analysis Set enrolled up to 30 April 2018 from STARTRK-2, 65 (91.5%) completed at least one question in the QLQ-C30 at their baseline Cycle 1 Day 1 assessment. All 12 patients with NSCLC completed the QLQ-LC13, and all except one of the 7 patients with CRC completed at least one question in the QLQ-CR29 at their baseline Cycle 1 Day 1 assessment. At baseline, patients reported moderate-to-high functioning scores for QLQ-C30 (global health status [mean: 68.6], physical functioning [mean: 74.8], role functioning [mean: 66.9], and cognitive functioning [mean: 83.9]) on a score ranging from 0 to 100 with higher scores reflecting better functioning. While receiving entrectinib, patients tended to maintain high baseline health-related quality of life (HRQoL) scores (mean changes ranging from -4.4 to 5.4 on the GHS up to Cycle 17). For functioning scales (e.g., physical functioning, role functioning), patients continued to report moderate-to-high scores at most study visits, with a trend towards clinical improvement. For cognitive functioning, scores maintained their overall high baseline value, with a trend towards some worsening over time (worst mean change from baseline score of -9.26 at Cycle 17, Day 1).

According to the QLQ-LC13, patients with NSCLC (n=12) reported moderate lung symptom burden at baseline (chest pain [mean: 5.6], coughing [mean: 38.9], and dyspnea [mean score: 26.9]) and at most study visits throughout the study.

Among the 7 mCRC patients, baseline results of the QLQ-CR29 showed low abdominal symptom burden (abdominal pain [mean: 27.8], bloating [33.3], and stool frequency [13.9]). Scores were variable, followed no trend but overall remained low at most study visits throughout the study.

Efficacy of entrectinib in patients with ROS1 NSCLC

The objective response rate (ORR) by BICR in the expanded ROS1 NSCLC population (n = 94) was 73.4% (95% CI: 63.3%, 82.0%). The BOR was CR in 11 patients (11.7%) and PR in 58 patients (61.7%).

Tumor regression of defined target lesions as assessed by BICR during entrectinib treatment was observed in almost all ROS1 NSCLC patients with measurable disease and post-baseline assessments.

The K-M estimated median DOR was 16.5 months (95% CI: 14.6, 28.6) and 66% of the responses were ongoing at 12 months. Most responding patients achieving their first response rapidly, at or before the first scheduled post-baseline tumor assessment performed at the end of the first 4-week cycle.

In the updated analysis, 70 of the 94 ROS1 NSCLC patients achieved either confirmed CR, PR or stable disease lasting at least 6 months as their best overall response. The clinical benefit rate (CBR) was 74.5 (95% CI: 64.4%, 82.9%).

The K-M-estimated Median PFS was 16.8 months (95% CI: 12.0,

21.4).

The median time to first documentation of radiographic CNS disease progression by BICR assessment or death due to any cause (whichever occurred first) in the updated analysis (CCOD: 1 May 2019) was 24.8 months (95% CI: 16.1, NE).

At the time of the CCOD for the latest analysis, 25 of the 94 patients (26.6%) in the expanded ROS1 NSCLC efficacy evaluable analysis set had died. Survival data are not mature. At the CCOD, the K-M-estimated median OS was not estimable (NE) (95% CI: 28.3, NE). The K-M-estimated 18-month event-free proportion was 76% (95% CI: 67%, 86%). Longer survival follow-up is needed.

A series of sensitivity analyses including investigator assessment of primary and secondary efficacy endpoints as well as analyses assessing the impact on PFS of missing tumor assessments and new NPT demonstrated the robustness of the efficacy results.

Investigator-Assessed Objective Response Rate

The investigator-assessed ORR in the expanded ROS1 NSCLC efficacy evaluable analysis set (N = 94) in the updated analysis was 73.4% (63.3, 82.0), the same as for the ORR by BICR assessment. Concordance between BICR- and investigator-assessed response was high (87.2%; 82/94), with 63 responders and 19 non-responders identified by both the BICR and investigator.

Investigator-Assessed Duration of Response

The median DOR based on investigator assessment for the 69 responders in the updated analysis was 16.4 months (95% CI: 13.1, 18.5). This was consistent with the INV-DOR reported for the primary 53 ROS NSCLC patients in the initial analysis and also with the updated analysis of BICR-DOR.

Investigator-Assessed Progression Free Survival

Based on a total of 68 PFS events in the 94 patients in the expanded ROS1 NSCLC efficacy evaluable analysis set (72.3%), the median PFS by investigator assessment in the updated analysis (CCOD 31 October 2018) was 14.5 months (95% CI: 10.0, 17.4) and was comparable to the median PFS by BICR.

Efficacy by Baseline CNS Disease Status

Within the expanded ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable Analysis Set (n=94), 54 patients were included in the No CNS Metastases Analysis Set and 40 patients were included in the CNS Metastases Analysis Set, based on the presence or absence of CNS disease at baseline as determined by investigator assessment.

BICR-assessed systemic response rates were 67.5% (95% CI: 50.9%, 81.4%) in 40 patients identified as having CNS metastases at baseline by the investigator and 77.8% (95% CI: 64.4%, 88.0%) in 54 patients without CNS metastases at baseline. Responses were durable in both subgroups though median BICR-DOR was shorter in patients with CNS disease compared to those without CNS disease at baseline (16.5 vs. 24.6 months, respectively), as was PFS (11.9 months vs. 21.1 months, respectively). These results reflect the poorer outcomes reported for NSCLC patients with CNS involvement.

PFS in patients with and without CNS metastases at baseline per

BICR reflected the durable responses in each subgroup (median: 11.9 months and 21.1 months, respectively).

Consistent with the poorer prognosis reported for NSCLC patients with brain metastases, a higher proportion of patients with measurable/evaluable CNS disease at baseline, compared to those without, had died (32.5% [with] vs. 22.2% [without]). K-M-estimated median OS was 28.3 months for patients with CNS disease, and had not been reached for patients without CNS involvement.

Entrectinib treatment continued to demonstrate clinically meaningful IC efficacy. In the updated analysis, of the 34 patients who had BICR-confirmed CNS disease (measurable and non-measurable) at baseline, one half (17) achieved an IC-ORR: 50.0% [95% CI: 32.4, 67.6] with 5 of 34 patients (14.7%) achieving an intracranial CR. Among 18 patients with measurable CNS disease at baseline by BICR, the IC-ORR was 77.8% (52.4%, 93.6%).

At the clinical cutoff of 1 May 2019, 6 of the 17 patients who achieved an objective intracranial response were still in intracranial remission, 9 patients have subsequently progressed and 2 have died.

Intracranial responses were durable. The median IC-DOR based on BICR assessment in the updated analysis was 12.9 months (95% CI: 5.6, 22.1), and remains unchanged from the median IC-DOR (BICR) reported in the initial ROS1 population analysis. The median IC-DOR in patients with measurable CNS disease at baseline was also 12.9 months (95% CI: 5.3, 16.5).

The Kaplan-Meier estimated median intracranial PFS based on the BICR assessment in the updated analysis (CCOD: 1 May 2019) was 7.7 months (95% CI: 4.6, 15.7) and with narrower confidence intervals, remains unchanged from the median IC-PFS (BICR) reported in the initial ROS1 population analysis.

The median IC-PFS in patients with measurable CNS disease at baseline was also 7.7 months (95% CI: 4.6, 17.4).

Prior radiation therapy of the brain was administered to one half of patients with ROS1 NSCLC and CNS disease at baseline as assessed by BICR; 17 of 34 patients with measurable and non-measurable CNS lesions, and 9 of 18 patients with measurable lesions only.

Eight of the 17 patients who did not receive prior radiation therapy to the brain achieved an objective intracranial response (IC-ORR: 47.1%, 3 CR, 5 PR), underscoring the CNS activity of entrectinib (without the confounding effect of prior radiation). Median intracranial DOR was 11.1 months (95% CI: 3.7, not estimable) for these 8 patients. Nine of 12 patients who had received prior radiation therapy \leq 2 months before starting entrectinib treatment achieved an intracranial response (75.0%; 2 CRs and 7 PRs). Median intracranial DOR was 14.7 months (95% CI: 5.3, 22.1) for these 9 responding patients. None of the 5 patients who received brain radiation $>$ 2 months before entrectinib treatment achieved an intracranial response.

Patient-reported outcomes

Assessment of PRO was an objective of the STARTRK-2 study and therefore results are presented from this study only.

	<p>Out of the 78 patients in the expanded ROS NSCLC Efficacy Evaluable Analysis Set enrolled up to 30 Nov 2017 from STARTRK-2, all completed at least one question in the QLQ-C30 and all except on patient completed at least one question in the QLQ-LC13 (n=77) at their baseline Cycle 1 Day 1 assessment. At baseline, patients reported moderate-to-high functioning scores for QLQ-C30 (global health status [mean: 54.9], physical functioning [mean: 68.1], role functioning [mean: 60.7], and cognitive functioning [mean: 81.8]) on a score ranging from 0 to 100 with higher scores reflecting better functioning. While receiving entrectinib, patients tended to maintain or improve on high baseline health-related quality of life (mean changes ranging from 0.6 to 12.5 on the global health status up to Cycle 22). From Cycle 23 and beyond, mean changes in HRQOL score suggested worsening for patients (n=18) still completing the questionnaire. For functional scales (e.g., physical functioning, role functioning, and cognitive functioning), patients continued to report moderate-to-high scores at most study visits with a trend towards clinical improvement, with the exception of cognitive functioning. While maintaining overall its high baseline value, cognitive functioning trended towards some worsening at specific timepoints that were above the clinical meaningful threshold of a 10-point change (worst mean change score of -11.54 at Cycle 21 Day 1 while at least one quarter of the original population was still providing data).</p>
21. Safety results	<p>The safety profile of entrectinib is favorable and entrectinib is well tolerated. The overall safety profile observed was generally similar between pediatrics and adults, except where noted. An overview of the safety profile in patients treated with entrectinib in the overall integrated safety population (n = 504) is provided below.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Almost all patients (99.0%) experienced at least one AE (all grade). The most frequently reported AEs by PT (in $\geq 25\%$ of patients) were fatigue (44.6%), constipation (42.9%), dysgeusia (42.3%), dizziness (36.1%), diarrhea (33.5%), nausea (32.1%), anemia (28.2%), edema peripheral (27.8%), dyspnea (27.0%), weight increased (26.4%), and blood creatinine increased (25.4%). - SAEs (all grade) occurred in 39.9% of patients, with the most frequently reported ($\geq 2\%$ of patients) being dyspnea (4.6%), pneumonia (4.0%), and pleural effusion (3.0%). - Treatment-related SAEs occurred in 9.7% of patients, with the most frequently reported being cognitive disorders (1.0%). - Grade 3-4 AEs were experienced by 60.1% of patients; the most frequently reported events ($\geq 2\%$ of patients) were anemia (9.7%), weight increased (7.3%), dyspnea (5.4%), fatigue (4.8%), pneumonia (3.8%), aspartate aminotransferase (AST) increased (3.6%), alanine aminotransferase (ALT) increased (3.4%), syncope (3.0%), neutrophil count decreased, pleural effusion and pulmonary embolism (2.8% each), diarrhea and urinary tract infection (2.6% each), hypoxia

	<ul style="list-style-type: none"> - Grade 5 AEs occurred in 24 patients (4.8%). The majority of Grade 5 AEs were reported in the context of worsening of underlying diseases or complications of the underlying malignancy. Two of the 24 deaths were assessed by the investigator as being related to entrectinib: sudden death where a causal relationship could not be ruled out and cardiac arrest (in a patient with history of aortic valve replacement and abnormal ECG), on the basis of a temporal relationship (i.e. events occurred within 3 days of the start of treatment). There were no Grade 5 AEs in the pediatric population. - Most AEs requiring intervention were managed with either dose interruption (45.8% of patients) or dose reduction (26.0% of patients). AEs leading to discontinuation of entrectinib were reported in 9.1% of patients. <p>- The overall safety profile of entrectinib was similar in the pediatric patient population and adult patient populations. A higher proportion (at least a 5% increased incidence) of pediatric patients compared to adult patients experienced the Grade 3 or 4 adverse events or Grade 3 or 4 laboratory abnormalities of anemia, lymphocyte count decreased, neutrophil count decreased, hypoxia, weight increased, dyspnea, and fractures.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>The benefit/risk assessment based on the results of the updated analyses of the efficacy of entrectinib in 88 patients with NTRK fusion-positive solid tumors (74 adult extracranial patients, 7 adult primary CNS, and 7 pediatric), all with ≥ 6 months of efficacy follow-up, and of the safety of entrectinib (504 treated patients), remains positive and is consistent with the overall benefit-risk assessment based on the primary analysis.</p> <p>In adult patients with NTRK fusion-positive tumors, tumor regression of defined target lesions was observed in almost all patients with measurable disease and post-baseline assessments while receiving entrectinib treatment. The BICR-ORR was 63.5% including five patients who achieved a CR (6.8%) as their best overall response. For those patients who did not meet the criteria for an objective response, additional benefit was demonstrated by clinically</p>

meaningful durable SD (i.e., for at least 6 months) captured in the BICR-assessed clinical benefit rate of 67.6%. Median DOR was 12.9 months (95% CI: 9.3, NE) which demonstrates continued persistence of effect beyond the median DOR of 10.4 months (95% CI: 7.1, NE) in the primary analysis.

Entrectinib continued to demonstrate broad clinical activity across the different tumor types harboring NTRK fusion types thus far represented in the expanded integrated adult NTRK Efficacy Evaluable Analysis Population. Response to entrectinib treatment was clinically meaningful and durable in both patients with and without CNS metastatic disease at baseline.

Intracranial objective responses were achieved by 8 of the 16 patients with CNS disease at baseline as assessed by BICR (50.0% [95% CI: 24.7%, 75.4%]), including 4 intracranial CRs and consistent overall with results of the initial analysis.

The response rate to entrectinib observed in adult patients with primary brain tumors harboring NTRK fusions (1/7, 14.3%) was not as high as for extracranial NTRK fusion-positive solid tumor types. Nonetheless, among these patients, who are difficult to treat and have a poor prognosis, having exhausted most or all treatment options, the single objective response (PR) and stable disease that have been observed are encouraging and consistent with the preclinical models for activity for entrectinib in CNS primary and metastatic disease. Additionally, the pediatric data provide additional support of the effect of entrectinib in patients with CNS primary tumors.

The efficacy data from the number of pediatric patients with tumors harboring NTRK1/2/3 gene fusions is consistent with that observed in the adult integrated NTRK patient population, and has been outstanding to date. All 7 NTRK patients aged < 18 years of age (ranging from 4 months to 9 years of age) who have received entrectinib have achieved an objective response (ORR:100%, including 4 patients with primary CNS tumors). Responses have been confirmed by blinded central imaging review (3 CR and 4 PR as best overall response by BICR).

Overall, the efficacy results of the latest analysis in a broader population of 74 patients with NTRK fusion positive solid tumors continue to demonstrate the ability of entrectinib to evoke durable responses in a high proportion of patients with NTRK fusion-positive solid tumors, including durable intracranial responses in patients with CNS disease at baseline.

The ORR by BICR (BICR-ORR) in the expanded ROS1 NSCLC population (n=94) was 73.4% (95% CI: 63.3%, 82.0%), including 11 CRs (11.7%) and similar to that observed for the primary efficacy analysis (77.4% [95% CI: 63.8%, 87.7%]).

The magnitude of the benefit observed with entrectinib to date, both in terms of proportion of responding patients, and durability of responses in this population is considered clinically meaningful. The BICR-ORR is numerically higher than that reported in the registrational study for crizotinib, the only other ROS1 inhibitor approved for treatment of adults with ROS1-positive advanced NSCLC (Xalkori EU Assessment Report), or in other studies of crizotinib in ROS1 NSCLC conducted globally (Wu et al. 2018; Michels et al 2019; Moro-Sibilot et al. 2019). Importantly, of the 94 ROS1 NSCLC efficacy evaluable patients from entrectinib studies, more than one third (36.2%) presented with CNS disease at baseline, a factor well documented in conferring poorer prognosis, as was observed for entrectinib in patients with and without CNS involvement at study entry. This represents one of the highest proportions of patients with CNS involvement at study entry reported among studies evaluating ROS1-targeted therapies in NSCLC, including the crizotinib studies.

The most recent results continue to demonstrate durable IC activity in a high proportion of patients with ROS1 NSCLC and CNS disease at baseline, both alone in patients not requiring radiation therapy and in patients requiring radiation therapy to stabilize some lesions. The IC-ORR by BICR in 34 of the 94 ROS1 NSCLC patients who had baseline CNS disease was 50.0% (95% CI: 32.4%, 67.6%) and even higher in patients with measureable CNS disease at baseline (77.8% [95% CI: 52.4%, 93.6%]). K-M-estimated median IC-DOR was 12.9 months (95% CI: 5.6, 22.1 and median IC-PFS was 7.7 months (95% CI: 4.6, 15.7), which is consistent with the results reported for the primary efficacy analysis.

The demonstrated IC activity and durable IC responses of entrectinib against CNS metastases in both ROS1 NSCLC and NTRK indications is noteworthy in this difficult-to-treat population, especially as there is no published information regarding the IC activity of crizotinib in ROS1-positive NSCLC CNS metastatic disease. The data is consistent with preclinical data demonstrating that relative to crizotinib, entrectinib is a poor *in vitro* substrate of P-glycoprotein, the active efflux transporter expressed at the blood-brain barrier.

Concurrent with the shrinkage of NSCLC tumors, patients reported rapid and durable clinically improvement in the symptoms associated with their lung cancer, including cough, dyspnea and chest pain while being treated with entrectinib. Patients were able to maintain or improve on their day-to-day function resulting in an improvement in HRQoL (evaluated by the Physical function, Role function and Global Health Status from the EORTC QLQ-C30).

Overall, the efficacy results of the latest analysis in a broader

population of 94 patients with ROS1 NSCLC also demonstrate a reasonable consistency with the results reported for the 53 patients at the time of the first efficacy analysis. The results continue to demonstrate the ability of entrectinib to induce durable responses in a high proportion of patients with ROS1 NSCLC, including durable IC responses in patients with CNS disease at baseline.

The efficacy benefit described above continued to occur in the context of a well-tolerated and manageable safety profile considering the pretreated and advanced nature of the disease of the cancer patient population under study.

The second update of the safety of entrectinib provides the results of analyses of cumulative safety data collected from a total of 504 adult and pediatric patients in the integrated safety population enrolled into the three adult (ALKA, STARTRK-1 and STARK-2) and one pediatric (STARTRK-NG) entrectinib clinical studies as of the CCOD of 31 October 2018.

In the overall expanded integrated safety population of 504 safety evaluable patients, the median duration of exposure to entrectinib was 5.5 months (range: 0.0–42.1 months) corresponding to a median of 7.0 cycles (range: 1–92). The median treatment duration in the expanded safety population including the more recently enrolled patients was 6.4 months in the NTRK-adult patients, 7.4 months in the ROS1 NSCLC-adult patients, and 3.0 months in pediatric patients.

Overall, the totality of the safety data continues to indicate that entrectinib is well tolerated with a manageable safety profile.

Three additional Grade 5 (fatal) AEs have occurred in the expanded safety population in patients enrolled after 30 November 2017 (4.8% overall in the expanded integrated safety population of 504 patients). The majority of the fatal AEs in the expanded integrated safety population were respiratory AEs, which were reported in patients with lung cancers or lung metastasis in the context of disease progression.

Fractures, most commonly of the hip or other lower extremity, have been observed in 6.2% of patients (2.4% Grade 3) and were more frequently reported in pediatric patients aged < 18 years than adult patients. None of the fracture events led to discontinuation of entrectinib. In the majority of cases no action with study drug was taken for fractures; in other cases entrectinib was interrupted, and the patient continued to receive entrectinib. At the time of the CCOD, the majority of fractures had resolved.

There were no other new or unexpected safety findings.

The tolerability of entrectinib was evidenced by the relatively small proportion of patients who discontinued treatment due to AEs (9.1%). Despite the occurrence of gastrointestinal events, weight loss, and neurologic events, the majority of patients who responded to QLQ-

C30 questions on key treatment related symptoms (e.g., nausea, vomiting, appetite loss, insomnia, constipation, diarrhea, etc.) reported that these symptoms “not at all” present indicating that patients tolerated these symptoms.

Most AEs requiring intervention continued to be adequately managed with dose interruptions (withholding of dose), dose reduction, and/or supportive care. Dose interruptions were transient, and generally did not prevent patients continuing to receive their planned entrectinib dose for the majority of the duration of treatment.

Adverse events continued to be manageable through routine medical care and specific monitoring for events of CHF, QT prolongation, cognitive disorders. These measures allowed resolution of events, and also allowed continuation of treatment with entrectinib in most cases. Based on the outcomes of these events through this type of routine risk mitigation as described in the proposed RMP, the overall benefit-risk remains positive.

Overall Benefit-Risk Conclusion

Entrectinib demonstrates a significant and clinically meaningful benefit in patients with NTRK fusion-positive solid tumors and adult patients with ROS1 NSCLC along with a well-tolerated and manageable safety profile. Considering the evidence from the initial patients exposed to entrectinib for longer, and the experience with new patients treated with entrectinib, the benefit-risk balance of entrectinib is positive.

The data support the use of entrectinib as a treatment option for adult and pediatric patients with locally advanced or metastatic solid tumors that are NTRK fusion-positive who have either progressed following prior therapies or as initial therapy when there are no acceptable standard therapies. Entrectinib should also be made a treatment option for adult patients with ROS1-positive NSCLC.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd



F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Peter Lindinger



F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Erika Eckel

Звіт про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	РОЗЛІТРЕК® (ROZLYTREK®)			
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
<p>Ентректиніб досліджувався в рідкісній популяції дорослих пацієнтів із солідними пухлинами із злиттям NTRK та із ROS1-позитивним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) в міжнародному триваючому пакетному дослідженні II фази RXDX-101-02 (STARTRK-2) та дослідженнях I фази ALKA-372-001 (ALKA) та RXDX-101-01 (STARTRK-1). Окрім того, ентректиніб також вивчався у дітей в дослідженні I/II фази RXDX-101-03 (STARTRK-наступна генерація [NG]). Дані, наведені в цьому досьє на підтримку заяви на державну реєстрацію, ґрунтуються на інтегральному аналізі даних з ефективності та безпеки, об'єднаних за результатами цих чотирьох клінічних досліджень, що тривають, і підтримуються ФК даними, отриманими в цих та інших дослідженнях клінічної фармакології ентректинібу у здорових добровольців та пацієнтів із злоякісними новоутвореннями.</p>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № GO40783 (ALKA-372-001). Дослідження 1 фази підвищення дози ентректинібу (RXDX-101) у дорослих пацієнтів із поширеними/метастатичними солідними пухлинами.			
	Протокол № RXDX-101-01 (STARTRK-1). Багатоцентрове, відкрите дослідження 1 фази ентректинібу для орального застосування (RXDX-101) у дорослих пацієнтів із місцево поширеним або метастатичним раком з підтвердженими молекулярними альтераціями NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 або ALK.			
	Протокол № GO40782 (STARTRK-2): Відкрите, багатоцентрове міжнародне пакетне дослідження II фази ентректинібу для лікування пацієнтів із локально поширеними або метастатичними солідними пухлинами із перебудовами гену NTRK1/2/3, ROS1 або ALK.			
	Протокол № RXDX-101-03/CO40778 (STARTRK-NG). Відкрите дослідження фази 1/2 з підвищенням дози та розширення дослідження ентректинібу (RXDX-101) у дітей та підлітків із рецидивуючими або рефрактерними солідними пухлинами та первинними пухлинами ЦНС, зі злиттям чи без злиття TRK, ROS1 або ALK.			
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження ALKA: фаза I.			

Тереза Вілліс
Друк Кисача Т.В.

	<p>Дослідження STARTRK-1: фаза I. Дослідження STARTRK-2: фаза II. Дослідження STARTRK-NG: розпочате як фаза I/Ib, оновлено до фази I/II.</p>
<p>7. Період проведення клінічного випробування</p>	<p>Набір в дослідження та дати завершення збору клінічних даних, які використовувались для оцінюваних популяцій та інтегрального аналізу ефективності та безпеки ентректинібу (дослідження ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 і STARTRK-NG)</p> <p><u>Вибірка, що аналізується на предмет ефективності:</u></p> <p>- у дорослих пацієнтів із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK: початковий аналіз: дата завершення набору 30 листопада 2017 року і дата завершення збору клінічних даних 31 травня 2018 року; оновлений аналіз: дата завершення набору 30 квітня 2018 року і дата завершення збору клінічних даних 31 жовтня 2018 року;</p> <p>- у дітей із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK: початковий аналіз: дата завершення набору 30 листопада 2017 року і дата завершення збору клінічних даних 31 травня 2018 року; оновлений аналіз: дата завершення набору 31 жовтня 2018 року і дата завершення збору клінічних даних 1 травня 2019 року;</p> <p>- у дорослих пацієнтів із ROS1 НДКРЛ: початковий аналіз: дата завершення набору 30 квітня 2017 року і дата завершення збору клінічних даних 31 травня 2018 року; оновлений аналіз: дата завершення набору 30 листопада 2017 року і дата завершення збору клінічних даних 1 травня 2019 року.</p> <p><u>Популяція, що оцінювалась на предмет безпеки, у дорослих та дітей із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK, та у дорослих пацієнтів із ROS1 НДКРЛ, початковий аналіз: дата завершення набору 30 листопада 2017 року і дата завершення збору клінічних даних 31 травня 2018 року; оновлений аналіз: дата завершення набору 31 жовтня 2018 року і дата завершення збору клінічних даних 31 жовтня 2018 року.</u></p>
<p>8. Країни, де проводилося клінічне випробування</p>	<p>Дослідження ALKA: Італія (2 центри дослідження). Дослідження STARTRK-1: 11 центрів в Сполучених Штатах Америки, Іспанії та Південній Кореї. Дослідження STARTRK-2: 84 центри дослідження в 15 країнах: Австралія, Бельгія, Франція, Німеччина, Гонконг, Італія, Японія, Корея, Нідерланди, Польща, Сінгапур, Іспанія, Тайвань, Велика Британія, США Дослідження STARTRK-NG: США (8 центрів).</p>
<p>9. Кількість досліджуваних</p>	<p>Результати щодо ефективності та безпеки ґрунтуються на популяції NTRK, яка оцінювалась на предмет ефективності (n=88; 74 дорослих пацієнтів з екстракраніальним ураженням, 7 дорослих пацієнтів з первинним ураженням ЦНС і 7 дітей), популяції ROS1 НДКРЛ, яка оцінювалась на предмет ефективності (n=94) і популяції, яка оцінювалась на предмет безпеки (n=504).</p>

Директор компанії
Друг Мясной Т.В.

	<p>7 дорослих пацієнтів із первинними пухлинами головного мозку (PBT) із злиттям NTRK, які оцінювались на предмет ефективності, були виключені із інтегрального аналізу та аналізувались окремо, оскільки їх PBT оцінювались в дослідженнях за допомогою критеріїв рентгенологічного обстеження в нейроонкології (RANO), оскільки саме цей різновид дослідження є стандартом в практиці проведення клінічних досліджень, а не RECIST версії 1.1.</p>
<p>10. Мета та вторинні клінічного випробування цілі</p>	<p>Результати щодо ефективності, отримані в цих трьох дослідженнях у дорослих пацієнтів, були об'єднані та проаналізовані сукупно. Програма клінічної розробки ентректинібу також включає STARTRK-NG, в якому вивчалась безпека та ефективність у дітей із рецидивуючими або рефрактерними солідними пухлинами і первинними пухлинами ЦНС із злиттям чи без злиття генів NTRK, ROS1 або ALK. Ця популяція пацієнтів включена як описовий та підтримувальний доказ активності ентректинібу при пухлинах у дітей.</p> <p>Обґрунтування об'єднання даних пацієнтів, отриманих в декількох дослідженнях, для інтегрального аналізу ефективності та безпеки</p> <p>Специфічні цілі кожного окремого дослідження були різними, при цьому первинними кінцевими точками дослідження STARTRK-2 були цілі ефективності (частота об'єктивної відповіді за результатами засліпленого незалежного центрального аналізу, BICR-ЧОВ), а первинними цілями досліджень I фази із підвищенням дози ALKA, STARTRK-1 і STARTRK-NG були визначення безпеки та дози (встановлення максимальної переносимої дози [MTD] та/чи дози, рекомендованої для 2 фази [RP2D]). Незважаючи на те, що інтегральні аналізи не були попередньо зазначені в протоколах окремих досліджень, з огляду на рідкісність популяції пацієнтів був розроблений інтегральний план статистичного аналізу з метою максимального збільшення числа пацієнтів, позитивних на злиття генів, наявних для аналізів безпеки та ефективності, включаючи пацієнтів із досліджень I фази. Ця пропозиція об'єднати дані з безпеки та ефективності, отримані в цих клінічних дослідженнях, була підтримана регуляторними органами охорони здоров'я у зв'язку із рідкісним характером захворювання.</p> <p>Був виконаний інтегральний аналіз для отримання всебічного розуміння профілю безпеки ентректинібу у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями. Окрім того, інтеграція даних з безпеки надає інформацію щодо широкого діапазону клінічного досвіду (тобто за популяцією, віком, типом мутації та експозицією). Загалом очікується, що біологічні ефекти та профіль безпеки у дітей будуть подібними до таких у дорослих. Враховуючи невеликий розмір вибірки в дослідженні STARTRK-NG, інтеграція дозволяє порівняння цієї популяції із досвідом безпеки більшої популяції дорослих пацієнтів, і таким чином можуть бути виявлені подібності та відмінності.</p>

Сергій Вікент
В.В. - Вікторія Т.В.

	<p>Клінічні дослідження включали оцінку фармакокінетики ентректинібу у плазмі як вторинну ціль. Ці дані наводяться окремо.</p> <p>Окрім того, оцінка результатів за повідомленнями пацієнтів (PRO) в дослідженні була вторинною ціллю дослідження STARTRK-2.</p>
<p>11. Дизайн випробування клінічного</p>	<p>Критерії придатності для участі в дослідженні для популяції пацієнтів, позитивної на злиття NTRK, та для вибору популяції пацієнтів із ROS1-позитивним НДКПЛ, схема проведення дослідження, включаючи кінцеві точки дослідження, режим дозування ентректинібу, методика оцінки пухлини і частота її виконання в дослідженнях ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 і STARTRK-NG є практично ідентичними та дозволяють об'єднання даних в дослідженнях для аналізу ефективності та безпеки. Усі чотири дослідження, включаючи дітей, які отримували лікування ентректинібом в дослідженні STARTRK-NG, включені в набір даних для інтегрального аналізу (об'єднані для популяції загальної безпеки та розділені на підгрупи, включаючи дітей, дорослих та пацієнтів, позитивних на злиття NTRK). Однак для інтегрального аналізу ефективності дослідження STARTRK-NG не було включено до об'єднаних даних дорослих пацієнтів із досліджень STARTRK-2, STARTRK-1 і ALKA, оскільки була лише одна дитина із солідною пухлиною із злиттям NTRK, яка відповідала критерію оцінки ефективності, тобто > 6 місяців подальшого спостереження для інтегрального аналізу ефективності. Загалом 16 пацієнтів були включені в завершене дослідження I фази з підвищення дози STARTRK-NG, і ці пацієнти були включені в інтегральний аналіз безпеки. Ефективність ентректинібу у дітей із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK, були проаналізовані окремо від дорослих пацієнтів.</p> <p>Як визначено в інтегральному плані статистичного аналізу, первинна популяція NTRK, що підлягає аналізу ефективності, включала пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори TRK, мали екстракраніальні солідні пухлини, позитивні на злиття NTRK, вихідне вимірюване захворювання (що визначено критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах за оцінкою дослідника [RECIST] версії 1.1), і передбачалося проведення щонайменше 6 місяців подальшого спостереження ефективності з часу першої відповіді за результатами засліпленого незалежного центрального аналізу (BICR).</p> <p>Оновлені аналізи ефективності ентректинібу у дорослих пацієнтів із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK, ґрунтуються на даних 74 пацієнтів із екстракраніальними солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK (розширена популяція NTRK, що підлягає аналізу ефективності), і 7 пацієнтів із первинними пухлинами ЦНС із NTRK, включених в три дослідження дорослих пацієнтів до 30 квітня 2018 року. Оновлені аналізи ефективності ентректинібу у дітей із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK, зараз включають 7 пацієнтів, включених в дослідження STARTRK-NG до 31 жовтня</p>

Тереза Вірніч
Доктор Іванова Т.В.

	<p>2018 року. Усі дорослі і діти мали період подальшого спостереження ефективності > 6 місяців на момент дати завершення збору клінічних даних 31 жовтня 2018 року (дорослі) і 1 травня 2019 року (діти) відповідно.</p> <p>Як визначено в інтегральному плані статистичного аналізу, первинна популяція ROS1 НДКРЛ, що підлягає аналізу ефективності, включає пацієнтів, які мали початкове вимірюване захворювання і були націлені на проведення щонайменше 12 місяців подальшого спостереження ефективності з часу першої відповіді за результатами оцінки BICR.</p> <p>Критерії молекулярного визначення відповідності включенню в популяцію пацієнтів із ROS1-позитивним НДКРЛ, що оцінювалась на предмет ефективності, були застосовані однорідно для усіх 3 досліджуваних популяцій, і таким чином усі пацієнти із ROS1-позитивним НДКРЛ в інтегральному наборі даних відповідали молекулярним критеріям, визначеним в протоколі дослідження STARTRK-2.</p> <p>Оновлені аналізи ефективності ентректинібу у пацієнтів із ROS1 НДКРЛ ґрунтуються на популяції 94 пацієнтів із ROS1 НДКРЛ, що оцінювались на предмет ефективності, із вимірюваним захворюванням, які були включені до 30 листопада 2017 року і отримували лікування ентректинібом. Ця популяція включала 53 пацієнти в популяції пацієнтів із ROS1 НДКРЛ, що підлягає аналізу ефективності, плюс 41 пацієнт із ROS1 НДКРЛ, включених в дослідження після 30 квітня 2017 року і до 30 листопада 2017 року (лише в дослідження STARTRK-2), усі з яких при цьому мали > 12 місяців подальшого спостереження на дату завершення збору клінічних даних 1 травня 2019 року.</p> <p>Оновлені аналізи безпеки ентректинібу надають результати аналізу безпеки кумулятивних даних з безпеки, отриманих в усіх пацієнтів, включених в дослідження та лікованих щонайменше однією дозою ентректинібу у трьох дорослих дослідженнях і одному дослідженні у дітей до дати завершення збору клінічних даних 31 жовтня 2018 року. Ця розширена популяція безпеки складається з 504 дорослих та дітей і включає початково 355 пацієнтів в первинній інтегральній популяції безпеки зі збором даних з безпеки протягом додаткових 5 місяців і 149 додатково включених в дослідження пацієнтів, які отримували лікування ентректинібом після 30 листопада 2017 року.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Дослідження ALKA, STARTRK-1 і STARTRK-2 включали пацієнтів із гістологічно чи цитологічно підтвердженим діагнозом місцевопоширеної або метастатичної солідної пухлини із перебудовою генів NTRK1/2/3, ROS1 (або ALK). Пацієнти повинні були мати показник оцінки загального стану онкологічного хворого відповідно до шкали Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG PS) ≤ 2 на початку дослідження, і, для участі в дослідженнях для дорослих, вік пацієнтів мав становити від 18 років (не існувало верхньої межі віку для включення в дослідження, дозволяючи включення пацієнтів літнього віку).</p>

Тетяна Вікторівна
Дітячківська Т.В.

	<p>Дослідження STARTRK-NG у дітей включало дітей, підлітків та молодих дорослих пацієнтів (пацієнти віком ≥ 2 років і < 22 років) із рецидивуючими чи рефрактерними солідними пухлинами та первинними пухлинами в ЦНС, із злиттям чи без злиття NTRK, ROS1 або ALK.</p> <p>Була необхідна адекватна гематологічна функція, функція печінки та нирок на початку дослідження. Пацієнти повинні були мати показник $\geq 60\%$ за шкалою Карновського або Ланскі.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>В усіх дослідженнях оральний ентректиніб застосовувався пацієнтом або надавався опікуном із тривалим щоденним прийомом або циклами лікування по 28 днів. Дозою, що застосовувалась більшістю дорослих пацієнтів, включених в інтегральний аналіз, була доза RP2D – 600 мг один раз в день (QD) (3×200 мг у капсулах).</p> <p>В дослідженні STARTRK-NG у дітей дозування залежало від площі поверхні тіла (ППТ) і під час підвищення дози дозування становило 250 мг/м^2, або 400 мг/м^2, або 550 мг/м^2, або 750 мг/м^2. RP2D була визначена в частині дослідження фази 1 на рівні 550 мг/м^2 лікарської форми F1. Окрім того, моделювання і симуляція ФК проводились для визначення початкової дози ентректинібу із застосуванням лікарської форми F6 в дозі 300 мг/м^2.</p> <p>В усіх дослідженнях лікування ентректинібом тривало до задокументованого виникнення рентгенологічного прогресування захворювання, виникнення неприйнятної токсичності або відкликання згоди.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Загалом в розширеній популяції пацієнтів, позитивних на NTRK, що підлягали оцінці ефективності, більшість пацієнтів (86,5%) отримували попередню протипухлинну терапію; 28,4% пацієнтів отримали щонайменше одну попередню системну терапію, 27% – отримали дві попередні системні терапії, 8,1% – отримали три попередні системні терапії і 9,5% – отримали чотири або більше попередні системні терапії.</p> <p>В розширеній популяції пацієнтів, позитивних на ROS1, що підлягали оцінці ефективності, більшість пацієнтів (75,5%) отримували попередню системну протипухлинну терапію, найчастіше це була хіміотерапія.</p> <p>Більшість (83,3%, 420/504) пацієнтів в загальній інтегральній популяції безпеки раніше отримували системну протипухлинну терапію. Більшість (75,4%) пацієнтів отримували попередню хіміотерапію і 30,6% – отримували попередню таргетну терапію. За виключенням (нео)-ад'ювантного та підтримувального лікування, 26% пацієнтів отримали щонайменше одну попередню системну терапію, 14,9% – дві, 9,7% – три і 19% – чотири або більше попередніх ліній терапії після встановлення діагнозу метастатичного захворювання.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні кінцеві точки (на основі оцінки BICR)

Тереза Вікенті
Дік - Мадоні Т.В.

Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ): Частка пацієнтів із підтвердженою повною відповіддю (ПВ) або частковою відповіддю (ЧВ); підтвердженою відповіддю була відповідь, яка утримувалась при повторному обстеженні методами візуалізації ≥ 4 тижнів після початкового документування відповіді.

Тривалість відповіді (ТВ): визначалась від дати досягнення першої об'єктивної відповіді (повна відповідь або часткова відповідь) до першого задокументованого рентгенологічного прогресування захворювання або дати смерті від будь-якої причини, в залежності від того, що настане раніше. Для пацієнтів без прогресування захворювання або смерті ТВ була цензурована за останньою оцінкою пухлини до дати завершення збору клінічних даних.

Найкраща загальна відповідь (НЗВ): НЗВ була найкращою рентгенологічною загальною відповіддю, задокументованою в будь-який окремий момент часу від початку лікування до прогресування захворювання і ґрунтувалась на критеріях RECIST версії 1.1. Статус НЗВ (повна відповідь або часткова відповідь) вимагав підтвердження не раніше ніж через 4 тижні від початку першої відповіді. Стабілізація захворювання могла бути встановлена лише після досягнення у пацієнта критеріїв стабільного захворювання протягом щонайменше 5 тижнів (≥ 35 днів) після отримання першої дози лікування.

Вторинні кінцеві точки

Частота клінічної користі (ЧКК): ЧКК – це частка пацієнтів, у яких був досягнутий один із наступних критеріїв:

- підтверджена повна або часткова відповідь;
- стабільне захворювання, задокументоване як таке, що триває щонайменше 6 місяців після початку лікування ентректинібом.

Виживаність без прогресування (ВБП): ВБП була визначена як час (місяці) від отримання першої дози ентректинібу до першого документування рентгенологічного прогресування захворювання або смерті від будь-якої причини. Дані щодо ВБП для пацієнтів без прогресування або смерті були цензуровані за датою останньої оцінки пухлини (або, якщо оцінка пухлини не проводилась після вихідного візиту, під час дати прийому першої дози ентректинібу) до дати завершення збору клінічних даних.

Час до прогресування з боку ЦНС: був визначений як час (місяці) з дати прийому першої дози ентректинібу до першого документування рентгенологічного прогресування захворювання в ЦНС або смерті від будь-якої причини. Рентгенологічне прогресування захворювання в ЦНС було визначене як виникнення нових уражень ЦНС або прогресування будь-яких уражень в ЦНС за критеріями RECIST версії 1.1. Пацієнти без рентгенологічного прогресування з боку ЦНС або смерті були цензуровані за датою останньої оцінки пухлини.

Загальна виживаність (ЗВ): ЗВ була визначена як час (місяці) від дати прийому першої дози ентректинібу до смерті від будь-якої причини. Пацієнти, які були живі під час проведення аналізу, були

Директор ВІНЦ
Д-р Іванов Т.В.

	<p>цензуrowані на основі останньої відомої дати, коли вони були живі або до дати завершення збору клінічних даних.</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки у пацієнтів із метастазами в ЦНС на вихідному рівні</u></p> <p>В субпопуляції пацієнтів із NTRK, які оцінювались на предмет ефективності, для пацієнтів із екстракраніальними солідними пухлинами із метастазами в ЦНС на вихідному рівні, також оцінювались наступні кінцеві точки об'єктивної відповіді:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Інтракраніальна ЧОВ (ІК-ЧОВ)</i>: вибір лише уражень в ЦНС (цільові, нецільові або обидві, за визначенням BICR) для кожного пацієнта, для визначення ІК відповіді використовувався алгоритм за критеріями RECIST версії 1.1 для відповіді в момент часу і оцінка НЗВ. Підтверджена ІК відповідь була відповіддю з боку ЦНС, яка персистувала при використанні повторних методів візуалізації через ≥ 4 тижнів після початкового документування відповіді з боку ЦНС. - <i>ІК-ТВ</i>: В цій аналогічній субпопуляції ЦНС було резюмовано ІК-ТВ. ІК-ТВ була обчислена лише для пацієнтів, у яких була досягнута ІК відповідь, і яка вимірювалась з дати першої ІК відповіді до першого документування рентгенологічного прогресування захворюванням в ЦНС або дати смерті від будь-якої причини, в залежності від того, що відбудеться раніше. - <i>ІК-ВВП</i>: цій аналогічній субпопуляції ЦНС ІК-ВВП було визначено як час (місяці) з дати отримання першої дози ентректинібу до першого документування рентгенологічного прогресування захворюванням в ЦНС або дати смерті від будь-якої причини.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Моніторинг безпеки в клінічних дослідженнях ентректинібу в онкологічних пацієнтів складався із збору інформації про небажані явища (НЯ), серйозні небажані явища (СНЯ), лабораторні дослідження (стандартний аналіз крові і біохімічний аналіз крові), фізикальне обстеження/вимірювання (основні показники життєдіяльності організму, електрокардіограми [ЕКГ], показник оцінки загального стану онкологічного хворого відповідно до шкали Східної об'єднаної онкологічної групи [ECOG] в дослідженнях у дорослих та показник оцінки загального стану онкологічного хворого відповідно за шкалою Карновського або Ланскі у дослідженнях у дітей, обстеження очей, рентгенографія грудної клітки) і тест на вагітність у жінок дітородного віку.</p>
18. Статистичні методи	<p>Загалом аналізи ґрунтувались на описовій статистиці. Описова статистика стосується числа пацієнтів, середнього значення, медіани, стандартного відхилення (StD), 1-го квантилю (Q1), 3-го квантилю (Q3), мінімального та максимального значення при безперервних вимірюваннях та відсоток пацієнтів в кожному рівні категоріальних вимірювань.</p> <p>Розподіл пацієнтів, вихідні характеристики, експозиції досліджуваного лікарського засобу та аналізи безпеки були наведені загалом та для окремих аналізованих популяцій, згрупованих за статусом злиття генів у дорослих пацієнтів</p>

Директор Візит
Д-р - Ірина І. В.

	<p>(зокрема, позитивний на злиття NTRK, позитивний на злиття ROS1 НДКРЛ та усі інші порушення), загалом для дорослих пацієнтів та для дітей.</p> <p><u>Інференційна статистика, множинні порівняння та об'єднання даних</u></p> <p>Формальні тести для оцінки достовірності не проводились; тому значення P не повідомлялось. Замість цього застосовувався 95% 2-сторонній ДІ для точкового оцінювання величини ефекту.</p> <p>Через рідкісність цієї популяції пацієнтів та очікування суттєвої клінічної користі, статистичне коригування не проводилось для вирішення питання з джерелами множинності, пов'язаними з цим інтегральним аналізом. Інше статистичне коригування не проводилось з метою врахування ефектів підгруп, пов'язаних із об'єднанням даних для цього аналізу.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Демографічні показники усіх 74 пацієнтів в розширеній популяції пацієнтів NTRK, що оцінювалась на предмет ефективності, загалом були порівняльними із початковими 54 пацієнтами. Медіана віку дорослих пацієнтів становила 57 років (діапазон від 21 до 83) із 64,9% < 65 років) на момент включення в дослідження і загалом 35,1% пацієнтів були віком від 65 років. Розподіл по статі пацієнтів із пухлинами, позитивними на злиття NTRK, був більш рівномірно збалансованим (52,7% жінок проти 47,3% чоловіків). Більшість пацієнтів (70,3%) були європеїдної раси і 17,6% пацієнтів були азіатами, 2,7% пацієнтів були негроїдної раси або афроамериканцями.</p> <p>Вік 7 дітей із пухлинами, позитивними на NTRK, варіював від 4 місяців до 9 років.</p> <p>Демографічні показники розширеної популяції ROS1 НДКРЛ (n=94) щодо статі (36,2% чоловіків), віку (медіана 53 роки [діапазон 27–86] із 79,8% < 65 років), розподіл статусу ECOG PS (0, 37,2%; 1, 51,1%; 2, 11,7%) та куріння в анамнезі були порівняльними із первинною популяцією пацієнтів із ROS1 НДКРЛ, що оцінювалась на предмет ефективності (n=53). При цьому пацієнти європеїдної раси (48,9%) та азіати (43,6%) продовжували представляти найбільші расові групи.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Ефективність ентректинібу у пацієнтів із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK</p> <p>Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) за BICR, тобто BICR-ЧОВ, в розширеній популяції 74 дорослих пацієнтів із екстракраніальними солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK (n = 74), становила 63,5% (95 % ДІ: 51,5, 74,4) (при цьому у 5 пацієнтів була досягнута повна відповідь [6,8%]). Більшість об'єктивних відповідей була досягнута швидко, зазвичай під час першої оцінки пухлини в кінці циклу 1 після початку лікування ентректинібом.</p> <p>Навіть у тих пацієнтів, у яких не була досягнута найкраща відповідь у вигляді часткової або повної відповіді, регресія пухлини визначених цільових уражень за оцінкою BICR під час лікування ентректинібом спостерігалась майже в усіх пацієнтів із</p>

Тереза Вілсон
Dr. T. Wilson T.V.

NTRK із вимірюваним захворюванням та обстеженнями після вихідного рівня (звіт про додаткові результати від травня 2020 року). Об'єктивна відповідь за оцінкою BICR спостерігалась при усіх типах пухлин високого рівня (12 високорівневих класифікацій), представлених в розширеній популяції пацієнтів із NTRK, що підлягала оцінці ефективності ($n = 74$), із винятком одного пацієнта із нейробластою, який помер від невідомої причини на 3 день дослідження до першої оцінки пухлини після вихідного рівня.

Об'єктивна відповідь (часткова відповідь) також спостерігалась у одного із 7 дорослих пацієнтів із первинними пухлинами головного мозку, позитивними на злиття NTRK (гліома), пухлина яких оцінювалась дослідником за допомогою критеріїв RANO.

Оновлені результати ефективності продовжують демонструвати значиму тривалість ефекту в цій популяції пацієнтів. Медіана ТВ становила 12,9 місяця (95% ДІ: 9,3, NE [не підлягала оцінці]). Із 47 пацієнтів, які відповіли на лікування, 24 мали триваючу відповідь на дату завершення збору клінічних даних.

Частота клінічної користі (що складається із 5 повних відповідей, 42 часткових відповідей і 3 випадків стабільного захворювання (SD), що триває ≥ 6 місяців) становила 67,6% (95% ДІ: 55,7%, 78%), що свідчить про те, що крім пацієнтів, у яких була досягнута об'єктивна відповідь, у деяких пацієнтів спостерігалась користь у вигляді тривалої стабілізації захворювання.

Медіана ВВП на основі оцінки BICR, визначена за допомогою методу Каплана-Мейєра (К-М), в розширеній популяції NTRK, що підлягала оцінці ефективності, становила 11,2 місяця (95% ДІ: 8, 15,7), аналогічно медіані ВВП під час початкового аналізу і узгоджено з тривалою відповіддю.

Медіана часу до першого документування рентгенологічного прогресування в ЦНС за оцінкою BICR або смерті від будь-якої причини (в залежності від того, що трапиться раніше) становила 16,8 місяця (95% ДІ: 14,3, NE).

На дату завершення збору клінічних даних для цього останнього аналізу, 24 із 74 пацієнтів (32,4%) в розширеній популяції пацієнтів NTRK, що оцінювалась на предмет ефективності, померли. Медіана загальної виживаності, визначена методом К-М, становила 23,9 місяця (95% ДІ: 16, NE). Однак необхідний довший період подальшого спостереження через більшу частку пацієнтів, які були цензуровані (67,6%), при цьому лише 7 із 74 пацієнтів мали щонайменше 24 місяців подальшого спостереження.

Результати аналізу чутливості, включаючи кінцеві точки ефективності на основі оцінки дослідником, включаючи узгодження між відповіддю за оцінкою BICR та дослідником, і вплив на ВВП відсутніх оцінок пухлини та нової протипухлинної терапії не за протоколом (NPT), демонструють надійність оновлених результатів ефективності.

Частота об'єктивної відповіді за оцінкою дослідника

ЧОВ за оцінкою дослідника в розширеній популяції пацієнтів NTRK, яка вивчалась на предмет ефективності ($n = 74$) в

Stephane Birmet
Dr. - Francois T. B.

оновленому аналізі (дата завершення збору клінічних даних 1 травня 2019 року), становила 58,1% (95% ДІ: 46,1, 69,5). Узгодження між відповіддю за оцінкою BICR та дослідником було високим (86,5%, 64/74), при цьому BICR та дослідниками були ідентифіковані 40 пацієнтів, які відповідали на лікування, і 24 пацієнти, які не відповідали на лікування.

Тривалість відповіді за оцінкою дослідника

Медіана ТВ на основі оцінки дослідником для 43 пацієнтів, які відповідали на лікування, в розширеній популяції пацієнтів із NTRK, яка оцінювалась на предмет ефективності (n = 74; дата завершення збору клінічних даних: 31 жовтня 2018 року), становила 9,3 місяця (95% ДІ: 7,4, 18,8). Частки пацієнтів, у яких була досягнута відповідь без подій через 6 місяців, за методом К-М, були співставними для оцінки дослідником та BICR.

Результати аналізу чутливості впливу на ВБП відсутньої оцінки пухлини та NPT були порівняльними із результатами первинного аналізу ВБП. Медіана ВБП за оцінкою BICR становила 11,8 місяця (95% ДІ: 7,7, 15,7) із додатковим цензуруванням для відсутньої оцінки пухлини, 13,8 місяця (95% ДІ: 8,7, NE) із додатковим цензуруванням для нового NPT, і 11 місяців (95% ДІ: 8, 15,7), де нове NPT вважалось явищем.

Клінічна ефективність ентректинібу спостерігалась у дорослих пацієнтів із екстракраніальними солідними пухлинами NTRK із ураженням чи без ураження ЦНС на початку дослідження (19 пацієнтів та 55 пацієнтів відповідно), що визначено за оцінкою дослідником. Оцінена BICR частота системної відповіді була подібною у дорослих пацієнтів із захворюванням чи без захворювання ЦНС на початку дослідження за оцінкою BICR (57,9% [95% ДІ: 33,5%, 79,8%] проти 65,5% [95% ДІ: 51,4, 77,8] відповідно). Відповідь була тривалою в обох підгрупах, хоча медіана BICR-TV і BICR-ВБП була меншою у пацієнтів із ураженням ЦНС порівняно з пацієнтами без ураження ЦНС на початку дослідження (6 місяців проти 12,9 місяця відповідно).

Лікування ентректинібом продовжувало демонструвати клінічно значиму інтракраніальну (ІК) ефективність. Вісім із 16 пацієнтів в розширеній популяції пацієнтів NTRK, які оцінювались на предмет ефективності, які мали підтверджене BICR вихідне захворювання ЦНС (вимірюване і невимірюване), досягли ІК-ЧОВ (50% [95% ДІ: 24,7%, 75,4%]), включаючи 4 пацієнтів (25%), у яких була досягнута повна відповідь, як найкраща ІК відповідь. Серед 8 пацієнтів із вимірюваним захворюванням ЦНС на початку дослідження за оцінкою BICR, у 5 пацієнтів була досягнута ІК-ЧОВ (62,5% [95% ДІ: 24,5%, 91,5%]), включаючи 1 пацієнта, у якого була досягнута повна відповідь.

Медіана ІК-TV за оцінкою методом Каплана-Мейера (за BICR) у пацієнтів, які мали підтверджене BICR захворювання з боку ЦНС на початку дослідження і досягли ІК відповіді (n = 8), становила 8 місяців (95% ДІ: 6,7, NE), при цьому ІК-ВБП (за BICR) становила 8,9 місяця (95% ДІ: 5,9, 14,3).

Тереза Сіріссет
Доктор Т.В.

Ентректиніб продемонстрував ІК активність у пацієнтів із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK, і захворюванням ЦНС із ураженнями, які потребують стабілізації за допомогою попередньої променевої терапії і без такої (дозволяючи негайну монотерапію ентректинібом) під час включення в дослідження. Інтракраніальна ЧОВ становила 54,5% (5/11) для пацієнтів без попередньої променевої терапії на область головного мозку (у 3 із 5 пацієнтів; 2 повні відповіді, 1 часткова відповідь) або пацієнтів, яким проводилась попередня променева терапія на область головного мозку > 2 місяців до початку лікування ентректинібом (3 із 6 пацієнтів; 2 повні відповіді, 1 часткова відповідь). Ці дані підкреслюють активність ентректинібу щодо ЦНС без спотворюючого впливу попередньої променевої терапії. Додаткова інтракраніальна відповідь була досягнута у 2 із 5 пацієнтів (у обох часткова відповідь), які отримували попередню променеву терапію на область головного мозку при захворюванні ЦНС \leq 2 місяців до початку лікування ентректинібом.

Ефективність ентректинібу у дітей із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK

Усі 7 дітей із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK, досягли об'єктивної відповіді за оцінкою дослідника (ЧОВ: 100%; включаючи 4 пацієнтів із первинними пухлинами ЦНС). Відповідь була підтверджена ретроспективним засліпленим незалежним аналізом зображень пухлини (3 повні відповіді і 4 часткові відповіді як найкраща загальна відповідь за BICR). На дату завершення збору клінічних даних, 6 із 7 пацієнтів продовжують отримувати лікування ентректинібом. Один пацієнт із інфантильною фібросаркомою припинив лікування ентректинібом через небажане явище (набряк легень 4 ступеня тяжкості після пневмонії та погіршення інфекції дихальних шляхів). Відповідь триває у 5 із 6 пацієнтів, які все ще отримують лікування ентректинібом у дослідженні, із найдовшою тривалістю відповіді 14,3 місяця.

Повідомлені пацієнтами результати у дорослих пацієнтів із пухлинами, позитивним на злиття NTRK

Оцінка повідомлених пацієнтами результатів (PRO) була цілком дослідження STARTRK-2, і тому результати наведені лише з цього дослідження.

Із 71 пацієнта в розширеній популяції пацієнтів із NTRK, що оцінювалась на предмет ефективності, включених в дослідження STARTRK-2 до 30 квітня 2018 року, 65 (91,5%) відповіли щонайменше на одне питання в QLQ-C30 під час вихідної оцінки в день 1 циклу 1. Усі 12 пацієнтів із НДКРЛ заповнили QLQ-LC13, і усі за винятком 7 пацієнтів із CRC відповіли щонайменше на одне питання в QLQ-CR29 під час вихідної оцінки в день 1 циклу 1. На початку дослідження пацієнти повідомили про помірний чи високий показник функціональності для QLQ-C30 (загальний стан

Тереза Вілсон
Директор - Маскелл А.В.

здоров'я [середнє: 68,6], фізичне функціонування [середнє: 74,8], рольове функціонування [середнє: 66,9] і когнітивне функціонування [середнє: 83,9]), при цьому шкала варіювала від 0 до 100 і вищі показники свідчать про краще функціонування. Під час лікування ентректинібу у пацієнтів спостерігалась тенденція утримання вищих показників вихідної пов'язаної із здоров'ям якості життя (HRQoL) (середні зміни варіювали від -4,4 до 5,4 по GHS до циклу 17). Щодо шкал функціонування (тобто фізичне функціонування, рольове функціонування), пацієнти продовжували повідомляти про помірні та високі показники під час більшості візитів дослідження, із тенденцією клінічного покращення. Щодо когнітивного функціонування, показники підтримувались на високому загальному вихідному рівні, із тенденцією щодо деякого погіршення з часом (найгірша середня зміна від вихідного показника -9,26 в день 1 циклу 17).

Відповідно до QLQ-LC13, пацієнти із НДКРЛ (n=12) повідомили про помірні порушення у вигляді симптомів з боку легень на початку дослідження (біль в грудній клітці [середнє: 5,6], кашель [середнє: 38,9] і задишка [середній показник: 26,9]) і під час більшості візитів протягом дослідження.

Серед 7 пацієнтів із метастатичним колоректальним раком вихідні результати QLQ-CR29 продемонстрували низький рівень порушень у вигляді абдомінальних симптомів (абдомінальний біль [середнє: 27,8], метеоризм [33,3] і частота випорожнень [13,9]). Показники були різними, без тенденції, однак загалом зберігались на низькому рівні під час більшості візитів протягом дослідження.

Ефективність ентректинібу у пацієнтів із ROS1 НДКРЛ

Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) за BICR в розширеній популяції ROS1 НДКРЛ (n = 94) становила 73,4% (95% ДІ: 63,3%, 82%). НЗВ у вигляді повної відповіді була досягнута у 11 пацієнтів (11,7%) і у вигляді часткової відповіді – у 58 пацієнтів (61,7%).

Регресія пухлини визначених цільових уражень за оцінкою BICR під час лікування ентректинібом спостерігалась майже у всіх ROS1 НДКРЛ пацієнтів із вимірюваним захворюванням та під час обстеження після початкового рівня.

Медіана ТВ, визначена методом К-М, становила 16,5 місяця (95% ДІ: 14,6, 28,6) і 66% відповідей тривали 12 місяців. У більшості пацієнтів, які відповіли на лікування, досягли першої відповіді швидко, під час або до першої запланованої оцінки пухлини, виконаної після початкової оцінки, в кінці першого 4-тижневого циклу.

В оновленому аналізі у 70 із 94 ROS1 НДКРЛ пацієнтів була досягнута підтверджена повна відповідь, часткова відповідь або стабільне захворювання, що тривало щонайменше 6 місяців, як найкраща загальна відповідь. Частота клінічної користі (ЧКК) становила 74,5 (95% ДІ: 64,4%, 82,9%).

Джерело: Вулсест
Дж. А. — Масаю Т. Р.

Медіана ВБП, визначена методом К-М, становила 16,8 місяця (95% ДІ: 12,0, 21,4).

Медіана часу до першого документування рентгенологічного прогресування захворювання ЦНС за оцінкою BICR або смерті від будь-якої причини (в залежності від того, що відбудеться раніше) в оновленому аналізі (дата завершення збору клінічних даних: 1 травня 2019 року) становила 24,8 місяця (95% ДІ: 16,1, NE).

На дату завершення збору клінічних даних для останнього аналізу 25 із 94 пацієнтів (26,6%) в розширеній популяції пацієнтів із ROS1 НДКРЛ, що оцінювались на предмет ефективності, померли. Дані щодо виживаності не є зрілими. На дату завершення збору клінічних даних неможливо було встановити медіану ЗВ, визначену методом К-М (NE) (95% ДІ: 28,3, NE). Частота виживаності без подій через 18 місяців, визначена методом К-М, становила 76% (95% ДІ: 67%, 86%). Необхідний більш тривалий період подальшого спостереження виживаності.

Ряд аналізів чутливості, включаючи оцінку дослідником первинних та вторинних кінцевих ефективності, а також аналізи, що оцінюють вплив на ВБП відсутньої оцінки пухлини та нового NPT, продемонстрували надійність результатів ефективності.

Частота об'єктивної відповіді за оцінкою дослідника

ЧОВ за оцінкою дослідника в розширеній популяції пацієнтів із ROS1 НДКРЛ, яка оцінювалась на предмет ефективності (N = 94) в оновленому аналізі, становила 73,4% (63,3, 82,0), подібно до ЧОВ за оцінкою BICR. Конкордантність між оціненою BICR та дослідником відповіддю була високою (87,2%; 82/94), при цьому BICR та дослідником були ідентифіковані 63 пацієнти, які відповіли на лікування, і 19 пацієнтів, які не відповіли на лікування.

Тривалість відповіді за оцінкою дослідника

Медіана ТВ за оцінкою дослідника для 69 пацієнтів, які відповіли на лікування в оновленому аналізі, становила 16,4 місяця (95% ДІ: 13,1, 18,5). Це узгоджувалось із ТВ за оцінкою дослідника для первинних 53 ROS НДКРЛ пацієнтів в початковому аналізі, а також із оновленим аналізом BICR-TV.

Виживаність без прогресування за оцінкою дослідника

На основі загалом 68 подій ВБП у 94 пацієнтів в розширеній популяції пацієнтів із ROS1 НДКРЛ, що оцінювались на предмет ефективності (72,3%), медіана ВБП за оцінкою дослідника в оновленому аналізі (дата завершення збору клінічних даних 31 жовтня 2018 року) становила 14,5 місяця (95% ДІ: 10,0, 17,4) і була порівнюваною із медіаною ВБП, оцінену методом BICR.

Ефективність за вихідним статусом захворювання ЦНС

В межах розширеної популяції пацієнтів із ROS1 НДКРЛ, яка оцінювалась на предмет ефективності (n=94), 54 пацієнти були включені в популяцію пацієнтів без метастазів в ЦНС, які підлягали аналізу, і 40 пацієнтів були включені в популяцію пацієнтів із метастазами ЦНС, які підлягали аналізу, на основі наявності або відсутності вихідного захворювання ЦНС за оцінкою дослідника.

Директор ВІСІС
Д-р мед. наук Т. В.

Частота системної відповіді за оцінкою BICR становила 67,5% (95% ДІ: 50,9%, 81,4%) у 40 пацієнтів, ідентифікованих як такі, що мають метастази в ЦНС на початок дослідження, за оцінкою дослідника, та 77,8% (95% ДІ: 64,4%, 88%) у 54 пацієнтів без початкових метастазів в ЦНС. Відповідь була тривалою в обох підгрупах, хоча медіана BICR-ТВ була коротшою у пацієнтів із захворюванням ЦНС порівняно з пацієнтами без початкового захворювання ЦНС (16,5 проти 24,6 місяця відповідно), аналогічно ВБП (11,9 місяця проти 21,1 місяця відповідно). Ці результати відображають гірший результат, повідомлений для пацієнтів із НДКРЛ та ураженням ЦНС.

ВБП у пацієнтів із вихідними метастазами в ЦНС та без відповідно до BICR відображає тривалу відповідь в кожній підгрупі (медіана: 11,9 місяця і 21,1 місяця відповідно).

Узгоджено з гіршим прогнозом, повідомленим у пацієнтів із НДКРЛ та метастазами в головний мозок, більша частка пацієнтів із вихідним вимірюваним/оцінюваним захворюванням в ЦНС, порівняно із пацієнтами без зазначеного, померли (32,5% [із] проти 22,2% [без]). Медіана ЗВ, визначена методом К-М, становила 28,3 місяця для пацієнтів із захворюванням ЦНС, і не була досягнута у пацієнтів без ураження ЦНС.

Лікування ентректинібом продовжувало демонструвати клінічно значиму ІК ефективність. В оновленому аналізі із 34 пацієнтів, які мали підтверджене BICR захворювання ЦНС (вимірюване і невимірюване) на початку дослідження, у половини (17) була досягнута ІК-ЧОВ: 50,0% [95% ДІ: 32,4, 67,6]), при цьому у 5 із 34 пацієнтів (14,7%) була досягнута інтракраніальна повна відповідь. Серед 18 пацієнтів із вимірюваним вихідним захворюванням ЦНС за оцінкою BICR, ІК-ЧОВ становила 77,8% (52,4%, 93,6%).

На дату завершення збору клінічних даних 1 травня 2019 року 6 із 17 пацієнтів, у яких була досягнута об'єктивна інтракраніальна відповідь, все ще мали інтракраніальну ремісію, 9 пацієнтів мали прогресування і 2 пацієнти померли.

Інтракраніальна відповідь була тривалою. Медіана ІК-ТВ, яка ґрунтувалась на оцінці BICR, в оновленому аналізі становила 12,9 місяця (95% ДІ: 5,6, 22,1), і залишалась незмінною з медіани ІК-ТВ (BICR), повідомленої в початковому аналізі популяції ROS1. Медіана ІК-ТВ у пацієнтів із початковим вимірюваним захворюванням ЦНС становила також 12,9 місяця (95% ДІ: 5,3, 16,5).

Медіана інтракраніальної ВБП, оцінена методом Каплана-Мейєра, на основі оцінки BICR в оновленому аналізі (дата завершення збору клінічних даних: 1 травня 2019 року) становила 7,7 місяця (95% ДІ: 4,6, 15,7) та, із більш вузьким довірчим інтервалом, залишилась незмінною від медіани ІК-ВБП (BICR), повідомленої в початковому аналізі популяції ROS1.

Медіана ІК-ВБП у пацієнтів із початковим вимірюваним захворюванням ЦНС також становила 7,7 місяця (95% ДІ: 4,6, 17,4).

Тереза Вітман
Дж. Фламан Т.В.

Попередня променева терапія головного мозку проводилась половині пацієнтів із ROS1 НДКРЛ та початковим захворюванням ЦНС за оцінкою BICR; у 17 із 34 пацієнтів із вимірюваними та невимірюваними ураженнями ЦНС, і у 9 із 18 пацієнтів лише із вимірюваними ураженнями.

У восьми із 17 пацієнтів, які не отримували попередню променеву терапію головного мозку, була досягнута об'єктивна інтракраніальна відповідь (ІК-ЧОВ: 47,1%, 3 повні відповіді, 5 часткових відповідей), підкреслюючи активність ентректинібу щодо ЦНС (без утруднюючого інтерпретацію ефекту). Медіана інтракраніальної ТВ становила 11,1 місяця (95% ДІ: 3,7, неможливо розрахувати) у цих 8 пацієнтів. У дев'яти із 12 пацієнтів, які отримували попередню променеву терапію протягом ≤ 2 місяців до початку лікування ентректинібом, була досягнута інтракраніальна відповідь (75,0%; 2 повні відповіді і 7 часткових відповідей). Медіана інтракраніальної ТВ становила 14,7 місяця (95% ДІ: 5,3, 22,1) для цих 9 пацієнтів, які відповіли на лікування. У жодного із 5 пацієнтів, яким проводилась променева терапія головного мозку > 2 місяців до лікування ентректинібом, не була досягнута інтракраніальна відповідь.

Результати за оцінкою пацієнтів

Оцінка PRO була ціллю дослідження STARTRK-2 і тому результати наводяться лише для цього дослідження.

Із 78 пацієнтів в розширеній популяції пацієнтів із ROS НДКРЛ, які оцінювались на предмет ефективності, включених в дослідження STARTRK-2 до 30 листопада 2017 року, усі відповіли щонайменше на одне питання в QLQ-C30 і усі, за винятком одного пацієнта, відповіли щонайменше на одне питання в QLQ-LC13 (n=77) під час вихідної оцінки в день 1 циклу 1. Початково пацієнти повідомляли показники функціонування QLQ-C30 від помірних до високих (загальний стан здоров'я [середнє: 54,9], фізикальне функціонування [середнє: 68,1], рольове функціонування [середнє: 60,7] і когнітивне функціонування [середнє: 81,8]) при діапазоні шкали від 0 до 100, при цьому вищі показники відображають краще функціонування. Під час лікування ентректинібом пацієнти мали тенденцію підтримувати або покращувати високу вихідну пов'язану із здоров'ям якість життя (середня зміна варіювала від 0,6 до 12,5 для загального стану здоров'я до 22 циклу). Починаючи із 23 циклу середні зміни показника HRQOL свідчили про погіршення у пацієнтів (n=18), які все ще заповнюють опитувальник. Щодо функціональних шкал (тобто фізичне функціонування, рольове функціонування і когнітивне функціонування), пацієнти продовжили повідомляти про помірні чи високі показники під час більшості візитів дослідження із тенденцію клінічного покращення, за винятком когнітивного функціонування. При підтриманні загалом високого вихідного рівня когнітивне функціонування мало тенденцію до певного погіршення в певні моменти часу, які перевищували клінічно значиму межу 10-бальної зміни (найгірша середня зміна

Тереза Вілсон
Д-р. Мадон Т.В.

	<p>показника -11,54 в день 1 циклу 21, у той час як щонайменше одна четверта оригінальної популяції все ще надає дані).</p> <p>Відповідно до QLQ-LC13, пацієнти повідомили про помірні порушення у вигляді симптомів з боку легень на початку дослідження (біль в грудній клітці [середнє: 18,2], задишка [середнє: 35,9]) із тенденцією негайного клінічно значимого покращення. Про тяжкий кашель повідомлялось початково із середнім показником 38,5, із наступним негайним вираженим клінічно значимим покращенням (середня зміна від вихідного показника -12,3 в день 1 циклу 2), яке утримувалось у цих пацієнтів, які продовжують заповнювати опитувальники. До 66,7% пацієнтів повідомили про клінічно значиме покращення (зміна ≥ 10 балів показника субшкали симптомів) в кашлі в будь-який момент часу оцінки після початкового рівня.</p>
21. Результати безпеки	<p>Профіль безпеки ентректинібу є сприятливим і ентректиніб добре переноситься. Загальний профіль безпеки, що спостерігався, загалом був подібним у дітей та дорослих, за винятком відмічених випадків. Огляд профілю безпеки у пацієнтів, які отримували лікування ентректинібом в загальній інтегральній популяції безпеки (n = 504), наведений нижче.</p> <ul style="list-style-type: none"> - практично усі пацієнти (99,0%) мали щонайменше одне НЯ (усіх ступенів тяжкості). Найбільш часто повідомленими НЯ за терміном переважного застосування (у $\geq 25\%$ пацієнтів) були слабкість (44,6%), закреп (42,9%), спотворення смаку (42,3%), запаморочення (36,1%), діарея (33,5%), нудота (32,1%), анемія (28,2%), периферичний набряк (27,8%), задишка (27,0%), збільшення маси тіла (26,4%) і збільшення рівня креатиніну крові (25,4%). - СНЯ (усіх ступенів тяжкості) виникали у 39,9% пацієнтів, при цьому найчастіше повідомлялись ($\geq 2\%$ пацієнтів) задишка (4,6%), пневмонія (4,0%) та плевральний випіт (3,0%). - Пов'язані із лікуванням СНЯ виникали у 9,7% пацієнтів, при цьому найчастіше повідомлялось про когнітивні розлади (1,0%). - НЯ 3–4 ступеня виникали у 60,1% пацієнтів; найбільш часто повідомленими явищами ($\geq 2\%$ пацієнтів) були анемія (9,7%), збільшення маси тіла (7,3%), задишка (5,4%), слабкість (4,8%), пневмонія (3,8%), збільшення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) (3,6%), збільшення рівня аланінамінотрансферази (3,4%), непритомність (3,0%), зменшення числа нейтрофілів, плевральний випіт і легенева емболія (кожне по 2,8%), діарея та інфекція сечовивідних шляхів (кожне по 2,6%), гіпоксія (2,4%) і гіпофосфатемія (2,2%). - НЯ 5 ступеня виникали у 24 пацієнтів (4,8%). Більшість НЯ 5 ступеня повідомлялись в контексті погіршення захворювання або ускладнення вихідного злоякісного новоутворення. Дві із 24 смертей були розцінені дослідником як пов'язані з ентректинібом: раптова смерть, при якій причинний зв'язок не можна виключити, і зупинка серця (у пацієнта з анамнезом протезування аортального клапана та відхиленням на ЕКГ), на підставі зв'язку у часі (тобто

Терешак Віталій

Дир. - Іванко Т.В.

явища виникали протягом 3 днів від початку лікування). У дітей не спостерігались НЯ 5 ступеня тяжкості.

- Більшість НЯ, при яких було необхідне втручання, лікувались перериванням дозування (45,8% пацієнтів) або зниженням дози (26,0% пацієнтів). Про НЯ, які призвели до припинення лікування ентректинібом, повідомлялось у 9,1% пацієнтів.

- У більшості пацієнтів (93,5%) в розширеній інтегральній популяції безпеки повідомлялось щонайменше про одне окреме НЯ (для якого спеціальні аналізи явищ були згруповані за медичною концепцією [стандартний запит MedDRA, клас системи органів, терміни високого рівня, групові терміни високого рівня, групові терміни небажаного явища або термін переважного застосування]). Переважна більшість обраних НЯ були 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш поширеними НЯ 3–5 ступеня тяжкості ($\geq 5\%$ пацієнтів) були неврологічна токсичність, гематологічні явища, зміна маси тіла, підвищення рівня лабораторних тестів печінки та інші відхилення з боку печінки.

- Загалом профіль безпеки ентректиніб був подібним у дітей та дорослих. У вищій частки (збільшення частоти щонайменше на 5%) дітей порівняно з дорослими виникли небажані явища 3 або 4 ступеня або відхилення лабораторних показників 3 або 4 ступеня: анемія, зменшення числа лімфоцитів, зменшення числа нейтрофілів, гіпоксія, збільшення маси тіла, задишка і переломи.

Оцінка співвідношення користь/ризик на підставі результатів оновлених аналізів ефективності ентректиніб у 88 пацієнтів із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK (74 дорослих пацієнти із екстракраніальним ураженням, 7 дорослих пацієнтів із первинним ураженням ЦНС і 7 дітей), усі із періодом подальшого спостереження ефективності та безпеки ентректиніб протягом ≥ 6 місяців (504 лікованих пацієнтів), залишилась позитивною і узгоджується із загальною оцінкою співвідношення користь-ризик на основі первинного аналізу.

У дорослих пацієнтів із пухлинами, позитивними на злиття NTRK, регресія пухлини визначених цільових уражень спостерігалась практично у всіх пацієнтів із вимірюваним захворюванням та оцінкою після початкової під час лікування ентректинібом. VCR-ЧОВ становила 63,5%, включаючи п'ять пацієнтів, у яких була досягнута повна відповідь (6,8%) як найкраща загальна відповідь. Для тих пацієнтів, які не відповідали критеріям об'єктивної відповіді, додаткова користь була продемонстрована у вигляді клінічно значимої тривалої стабілізації захворювання (тобто щонайменше протягом 6 місяців), що включено в оцінену VCR частоту клінічної користі на рівні 67,6%. Медіана ТВ становила 12,9 місяця (95% ДІ: 9,3, NE), що демонструє тривалу персистенцію ефекту більше медіани ТВ 10,4 місяця (95% ДІ: 7,1, NE) за результатами первинного аналізу.

Ентректиніб продовжує демонструвати широку клінічну активність при різних типах пухлин, які є носіями різних типів злиття NTRK, таким чином представлених в розширеній

22. Висновок (заключення)

Ентректиніб
Dr. M. Masera T. V.

інтегральній популяції дорослих пацієнтів із NTRK, які оцінювались на предмет ефективності. Відповідь на лікування ентректинібом була клінічно значимою і тривалою у пацієнтів з вихідним метастатичним захворюванням ЦНС чи без нього.

Інтракраніальна об'єктивна відповідь була досягнута у 8 із 16 пацієнтів із вихідним захворюванням ЦНС за оцінкою BICR (50% [95% ДІ: 24,7%, 75,4%]), включаючи 4 інтракраніальні повні відповіді, що загалом узгоджувалось із результатами початкового аналізу.

Частота відповіді на ентректиніб, що спостерігалась у дорослих пацієнтів із первинними пухлинами головного мозку – носіїв злиття NTRK (1/7, 14,3%), не була такою ж високою як у пацієнтів із солідними екстракраніальними пухлинами, позитивними на злиття NTRK. Тим не менше, серед цих пацієнтів, яких важко лікувати і у яких спостерігається поганий прогноз, які вичерпали більшість або усі варіанти лікування, спостерігалась єдина об'єктивна відповідь (часткова відповідь) та стабілізація захворювання, що є підбадьорюючим моментом і співпадає з результатами доклінічних моделей активності ентректинібу при первинному захворюванні ЦНС та метастатичному захворюванні. Окрім того, дані, отримані у дітей, надають додаткову підтримку ефекту ентректинібу у пацієнтів із первинними пухлинами ЦНС.

Дані щодо ефективності, отримані у певної кількості дітей із пухлинами-носіями злиття гену NTRK1/2/3, є узгодженими з тими, що спостерігались в інтегральній популяції дорослих пацієнтів із NTRK, і наразі є неповними. Усі 7 пацієнтів із NTRK віком < 18 років (в діапазоні від 4 місяців до 9 років), які отримували ентректиніб, досягли об'єктивної відповіді (ЧОВ: 100%, включаючи 4 пацієнтів із первинними пухлинами ЦНС). Відповідь була підтверджена результатами засліпленого центрального аналізу знімків (3 повні відповіді і 4 часткові відповіді як найкраща загальна відповідь за оцінкою BICR).

Загалом результати ефективності, отримані в останньому аналізі в більш ширшій популяції 74 пацієнтів із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK, продовжують демонструвати здатність ентректинібу викликати тривалу відповідь у великій частки пацієнтів із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK, включаючи тривалу інтракраніальну відповідь у пацієнтів із вихідним захворюванням ЦНС.

Оцінка співвідношення користь/ризик на основі результатів оновлених аналізів ефективності ентректинібу у пацієнтів із ROS1 НДКРЛ (94 пацієнти, усі із періодом подальшого спостереження ефективності протягом ≥ 12 місяців; медіана 20,9 місяця) і безпеки ентректинібу (504 лікованих пацієнти) залишається позитивною і узгодженою із загальною оцінкою співвідношення користь-ризик на основі результатів первинного аналізу.

ЧОВ за оцінкою BICR (BICR-ЧОВ) в розширеній популяції ROS1 НДКРЛ (n=94) становила 73,4% (95% ДІ: 63,3%, 82,0%), включаючи 11 повних відповідей (11,7%) і була подібною такій,

*Джерело: Вісник
Доктор Мисюк Г.В.*

що спостерігалась в первинному аналізі ефективності (77,4% [95% ДІ: 63,8%, 87,7%]).

Відповідь була тривалою: 56,4% із 94 пацієнтів із ROS1 НДКРЛ, які оцінювались на предмет ефективності, досягли відповіді, що триває ≥ 6 місяців, і 42,6% усіх пацієнтів досягли відповіді, що триває ≥ 12 місяців. Медіана ТВ у пацієнтів, які відповіли на лікування, становила 16,5 місяця (95% ДІ: 14,6, 28,6), і ця тривала відповідь у високої частки пацієнтів була відображена у ВБП; медіана 16,8 місяця (95% ДІ: 12,0, 21,4).

Величина користі, що спостерігалась при застосуванні ентректинібу на сьогодні, у вигляді частки пацієнтів, що відповіли на лікування, і тривалості відповіді в цій популяції, вважається клінічно значимою. BICR-ЧОВ є чисельно вищою ніж повідомлена в реєстраційних дослідженнях кризотинібу, єдиним іншим інгібітором ROS1, схваленим для лікування дорослих пацієнтів із ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ (Звіт з оцінки в ЄС для Ксалкорі), або в інших проведених міжнародних дослідженнях кризотинібу при ROS1 НДКРЛ (Wu та співавтори, 2018; Michels та співавтори, 2019; Moro-Sibilot та співавтори, 2019). Що важливо, із 94 пацієнтів із ROS1 НДКРЛ, які оцінювались на предмет ефективності в дослідженнях ентректинібу, більше однієї третини (36,2%) мали вихідне захворювання ЦНС, яке є фактором, добре задокументованим в сприянні погіршення прогнозу, як спостерігалось для ентректинібу у пацієнтів із залученням ЦНС чи без нього на момент включення в дослідження. Це представляє одну із найвищих часток пацієнтів із ураженням ЦНС на момент включення в дослідження, повідомлених в дослідженнях з оцінки ROS1-таргетної терапії НДКРЛ, включаючи дослідження кризотинібу.

Останні результати досліджень продовжують демонструвати тривалу ІК активність у великої частки пацієнтів із ROS1 НДКРЛ та вихідним захворюванням ЦНС, в режимі монотерапії у пацієнтів, яким не потрібне проведення променевої терапії, і у пацієнтів, яким необхідно проводити променеву терапію з метою стабілізації деяких уражень. ІК-ЧОВ за оцінкою BICR у 34 із 94 пацієнтів із ROS1 НДКРЛ, які мали вихідне захворювання ЦНС, становила 50% (95% ДІ: 32,4%, 67,6%) і навіть вище у пацієнтів із вимірюваним вихідним захворюванням ЦНС (77,8% [95% ДІ: 52,4%, 93,6%]). Медіана ІК-ТВ, визначена методом К-М, становила 12,9 місяця (95% ДІ: 5,6, 22,1 і медіана ІК-ВБП становила 7,7 місяця (95% ДІ: 4,6, 15,7), що узгоджується із результатами, повідомленими в первинному аналізі ефективності.

Продемонстрована ІК активність і тривала ІК відповідь на лікування ентректинібом по відношенню до метастазів в ЦНС при обох показаннях ROS1 НДКРЛ та NTRK заслуговує уваги в цій популяції, що важко піддається лікуванню, особливо враховуючи, що немає опублікованої інформації стосовно ІК активності кризотинібу при ROS1-позитивному НДКРЛ із метастазами в ЦНС. Отримані дані є узгодженими із доклінічними даними, які

Тереза Віжес
Dr. Teresinha V. B.

демонструють, що по відношенню до кризотинібу ентректиніб є слабким субстратом Р-глікопротеїну *in vitro*, активного еффлоксного транспортеру, що експресується в гематоенцефалічному бар'єрі.

Одночасно із зменшенням розміру пухлини НДКРЛ, пацієнти повідомляли про швидке і тривале клінічне покращення симптомів, асоційованих із раком легень, включаючи кашель, задишку і біль в грудній клітці, під час лікування ентректинібом. Пацієнти були здатні підтримувати або покращувати щоденне функціонування, що призвело до покращення HRQoL (за оцінкою фізичної функції, рольової функції і загального стану здоров'я за результатами EORTC QLQ-C30).

Загалом результати ефективності в останньому аналізі в більш широкій популяції 94 пацієнтів із ROS1 НДКРЛ також демонструє обґрунтовану узгодженість із результатами, повідомленими для 53 пацієнтів на момент проведення першого аналізу ефективності. Отримані результати продовжують демонструвати здатність ентректинібу індукувати тривалу відповідь у великій частки пацієнтів із ROS1 НДКРЛ, включаючи тривалу ІК відповідь у пацієнтів із вихідним захворюванням ЦНС.

Користь щодо ефективності, описана вище, продовжується в контексті добре переносимого та керованого профілю безпеки із врахуванням попереднього лікування та поширеного характеру захворювання досліджуваної популяції пацієнтів із злоякісними новоутвореннями.

Друге оновлення з безпеки ентректинібу надає результати аналізу кумулятивних даних з безпеки, отриманих загалом у 504 дорослих та дітей з інтегральної популяції безпеки, включеної в три клінічні дослідження у дорослих (ALKA, STARTRK-1 та STARK-2) та одне клінічне дослідження у дітей (STARTRK-NG) із застосуванням ентректиніб на дату завершення збору клінічних даних 31 жовтня 2018 року.

В загальній розширеній інтегральній популяції безпеки за участю 504 пацієнтів, які оцінювались на предмет безпеки, медіана тривалості експозиції ентректинібу становила 5,5 місяця (діапазон: 0,0–42,1 місяця), що відповідало медіані 7,0 циклів (діапазон: 1–92). Медіана тривалості лікування в розширеній популяції безпеки, включаючи нещодавно включених пацієнтів, становила 6,4 місяця у дорослих пацієнтів із NTRK, 7,4 місяця у дорослих пацієнтів із ROS1 НДКРЛ і 3 місяці у дітей.

Загалом уся сукупність даних з безпеки продовжує свідчити, що ентректиніб добре переноситься із керованим профілем безпеки.

Із загального числа НЯ, повідомлених в інтегральній популяції безпеки, переважна більшість явищ були 1–2 ступеня і несерйозними. НЯ ≥ 3 ступеня виникали у 61,1% пацієнтів, і СНЯ – у 39,9% пацієнтів, що відображає поширений характер досліджуваного захворювання. Частота, тип і тяжкість НЯ узгоджувались із повідомленими раніше.

Три додаткові НЯ 5 ступеня (летальні) виникли в розширеній популяції безпеки у пацієнтів, включених в дослідження після

Сергей Васильевич
Иванов Т.В.

30 листопада 2017 року (4,8% загалом в розширеній популяції безпеки за участі 504 пацієнтів). Більшість НЯ з летальним наслідком в розширеній інтегральній популяції безпеки були НЯ з боку дихальної системи, які повідомлялись у пацієнтів із раком легень або метастазами в легені в контексті прогресування захворювання.

Переломи, найчастіше стегна або іншої частини нижньої кінцівки, спостерігались у 6,2% пацієнтів (2,4% 3 ступеня тяжкості) і частіше повідомлялись у дітей віком < 18 років, ніж у дорослих пацієнтів. Жодна з подій перелому не призвела до передчасного припинення лікування ентректинібом. В більшості випадків через переломи не було вжито жодних заходів щодо досліджуваного лікарського засобу; в інших випадках лікування ентректинібом переривалось, і пацієнт продовжував отримувати ентректиніб. На дату завершення збору клінічних даних, більшість переломів розрішились.

Не було інших нових або неочікуваних проблем з безпеки.

Переносимість ентректинібу була підтверджена відносно малою часткою пацієнтів, які передчасно припинили лікування через НЯ (9,1%). Незважаючи на виникнення явищ з боку шлунково-кишкового тракту, втрату маси тіла і неврологічні явища, більшість пацієнтів, які відповіли на запитання QLQ-C30 стосовно основних пов'язаних із лікуванням симптомів (тобто нудота, блювання, втрата апетиту, безсоння, закреп, діарея тощо), повідомили, що ці симптоми «взагалі» не були присутніми, що свідчить про те, що пацієнти переносили ці симптоми.

Більшість НЯ, які потребували втручання, продовжували бути достатньо керованими за допомогою переривання дози (призупинення дозування), зниження дози та/чи за допомогою підтримувального лікування. Переривання дози було транзиторним і загалом не перешкоджало продовженню отримання пацієнтами запланованої дози ентректинібу під час переважної частини тривалості лікування.

Небажані явища продовжували бути керованими за допомогою стандартної медичної допомоги та специфічного моніторингу подій застійної серцевої недостатності, подовження QT та когнітивних розладів. Ці заходи допомагали розрішенню явищ, а також дозволяли продовжити лікування ентректинібом в більшості випадків. На підставі наслідків цих явищ за допомогою даного типу стандартного зниження ризику, як описано в запропонованому ПУРі, загальна оцінка користь-ризик залишається позитивною.

Загальний висновок про користь-ризик

Ентректиніб продемонстрував суттєву та клінічно значущу користь у пацієнтів із солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK, та у дорослих пацієнтів із ROS1 НДКРЛ разом із доброю переносимістю та керованим профілем безпеки. На основі даних, отриманих у початкових пацієнтів, які отримували ентректиніб протягом більш тривалого часу, та досвіду лікування

Тереза Віршич
Тереза Віршич Т.В.

ентректинібом нових пацієнтів, співвідношення користь-ризик для ентректинібу є позитивним.

Ці дані підтримують застосування ентректинібу як варіанту лікування дорослих та дітей із місцево поширеними чи метастатичними солідними пухлинами, позитивними на злиття NTRK, у яких спостерігається прогресування після попередньої терапії, або як початкової терапії, коли немає прийнятних стандартних методів лікування. Ентректиніб також слід зробити варіантом лікування дорослих пацієнтів із ROS1-позитивним НДКРЛ.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис
Пітер Ліндінгер
Відділ із міжнародних регуляторних питань

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

Підпис
Еріка Екель
Відділ із міжнародних регуляторних питань

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Базель, Швейцарія

