

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:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. WO40977. Comparative Analysis Of ROS1-Positive Locally Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Between Patients Treated In Entrectinib Trials And Crizotinib Treated Patients From Real World Data.
6. Clinical trial phase	Study ALKA: Phase I. Study STARTRK-1: Phase I. Study STARTRK-2: Phase II.
7. Period of the clinical trial	Study ALKA: 19 December 2013 (enrollment date) to 2 November 2015 (enrollment end date); Clinical Data Cutoff date – 31st October 2018. STARTRK-1: 23 June 2015 (enrollment date) to 5 February 2016 (enrollment end date); Clinical Data Cutoff date – 31st October 2018. STARTRK-2: 10 March 2016 (enrollment date) to 30 April 2017 (enrollment end date); Clinical Data Cutoff date – 31st October 2018. Observational Arm (no enrollment period for the observational arm, dates represent first and last point when patient was considered for selection in the study): 1 January 2011 to 30 June 2018.
8. Countries where the clinical trial was conducted	Italy, South Korea, United States, Australia, United Kingdom, Netherlands, Belgium, Poland, Germany, France, Spain, Japan, Hong Kong, Singapore, and Taiwan
9. Number of study participants	Planned: N/A Actual: Entrectinib Arm: 53 patients from three open-label trials (ALKA, STARTRK-1, and STARTRK-2). Crizotinib Arm or the Observational Arm: 69 patients.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary To perform a comparative analysis between crizotinib and entrectinib among ROS1-positive NSCLC patients using time to treatment (TTD) discontinuation as the primary endpoint. Secondary

	- To characterize the demographics, clinical characteristics, and treatment sequences of ROS1-positive NSCLC patients in the real world including those who have been exposed to crizotinib. - To compare overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) between the crizotinib population and the entrectinib populations where appropriate. - To describe the demographics, clinical characteristics, and outcomes of the ROS1-positive NSCLC patients with and without central nervous system (CNS) metastases at baseline (including time to CNS progression).
11. Design of the clinical trial	This is a non-interventional study, with secondary use of observational and clinical trial data. Two arms of ROS 1-positive NSCLC patients were compared: - Patients who have received entrectinib integrated from three open-label single arm trials (ALKA, STARTRK-1, and STARTRK-2), called the entrectinib arm. - Patients who have received crizotinib, within the Flatiron Health Analytic Database, a United States (U.S.) real-world data (RWD) source based electronic medical record database of oncology community centers, called the crizotinib arm.
12. Main inclusion criteria	The entrectinib arm comprised of patients with advanced or metastatic NSCLC at time of enrollment, ≥ 18 years of age, and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0–2, treated with entrectinib. All patients had a documented ROS1-positive rearrangement, confirmed via next generation sequencing (NGS) or other nucleic acid based diagnostic tests. Prior anticancer therapy such as chemotherapy was allowed; however, the patients were to not have received previous treatment with another ROS1 inhibitor such as crizotinib. The crizotinib arm comprised of patients with advanced or metastatic NSCLC, ≥ 18 years of age, and ECOG performance status of 0–2 (if available), treated with crizotinib as monotherapy for the first time. All patients had a documented ROS1-positive rearrangement, confirmed via NGS, fluorescence in situ hybridization or immunohistochemistry, as per U.S. clinical practice. To match the trial arm, prior anticancer therapy was allowed, but patients exposed to other ROS1 inhibitor investigational compounds through clinical trials were excluded.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Non-interventional study.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Non-interventional study.
15. Concomitant therapy	No data available.
16. Efficacy evaluation criteria	The primary endpoint for this analysis was time to treatment discontinuation (TTD). In the entrectinib arm, TTD was defined as date from the initiation of entrectinib to treatment discontinuation

	which might have occurred due to the following reasons: death, toxicity, withdrawal of consent, documentation of radiographic progression or progressive disease. In the crizotinib arm, TTD was defined as the date of the initiation of crizotinib to treatment discontinuation, which was assumed to have occurred if there was a subsequent line of therapy, patient died within 7 days of the last administration of the treatment, had no subsequent line of therapy but the duration between the last drug episode date of crizotinib and the last visit date was ≥ 60 days, or disease progression (as per physician's documentation). Secondary Variables <u>Progression-Free Survival (PFS)</u> In the entrectinib arm, this was defined as the time (in months) from the first dose of entrectinib to the first documentation of radiographic disease progression per RECIST v1.1 assessed by blinded independent central review (BICR) or death due to any cause, whichever occurred first. In the real world, scans were performed at variable intervals and objective radiological review of the scans was not feasible. Therefore, the date of real-world progression (rwP) in the RWD arm was based on abstraction of the treating physician's assessment found within electronic health record (EHR) and was defined as a distinct episode in which the treating physician concluded that there was evidence of tumor growth by scans, pathology, and/or clinician determination, loss of clinical benefit, or both. <u>Overall Survival (OS)</u> Defined as the time from the date of initiation of treatment until death from any cause in both arms.
17. Safety evaluation criteria	Not applicable.
18. Statistical methods	The statistical approach included descriptive statistics to compare treatment groups, and evaluation of prognostic factors to be used for the development of a propensity score matched population to compare the entrectinib arm versus the RWD crizotinib arm. All time to event analyses were performed on a propensity score matched population, using Kaplan-Meier analyses and Cox regression models to compare the effect of entrectinib versus crizotinib on TTD, PFS, and OS. Different sensitivity and subgroups analyses were conducted to check the consistency of the primary analysis.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Prior to any adjustments, entrectinib patients were younger (median age: 53 years versus 65 years) and there were more Asian patients (36%) in the trial compared to the crizotinib arm. Other differences were noticeable, for instance, there were more males (49% vs. 36%) and higher reported smoking history (55% vs 42%), in the crizotinib arm.
20. Efficacy results	Key findings of the study are: - Treatment in the entrectinib arm resulted in longer median TTD (with progression in trial determined by BICR) of 14.6 months (95%

	CI: 8.3–21.1) compared with the crizotinib arm TTD of 8.8 months (95% CI: 8.2–9.9). These results showed evidence of a lower risk of treatment discontinuation compared with crizotinib (weighted hazard ratio [HR] = 0.65, 95% CI: 0.4–1.02). - Using a real-world PFS in the crizotinib arm (as a proxy for RECIST-based by BICR PFS in the entrectinib arm), the median PFS determined by BICR in the entrectinib arm of 19.0 months (95% CI: 13.6–Not Estimated) was longer than the crizotinib arm median PFS of 8.8 (95% CI: 8.2, 9.9). The analysis showed that entrectinib is associated with a longer median PFS compared with crizotinib (weighted HR = 0.4445, 95% CI: 0.2627–0.7377). - Although the OS data are preliminary (with only 22.6% events in the entrectinib arm and 47.8% events in the crizotinib arm), the median OS in the entrectinib arm was not yet reached (with median follow-up of 19.0 months), while the weighted median OS of the crizotinib arm was 18.5 months (95% CI: 15.1–19.9). Sensitivity analyses to assess the robustness of the primary analysis findings were consistent. These included restriction of crizotinib patients with varying follow-up times, analyzing exposure to targeted therapy only, treating age as a categorical variable, restricting to patients with non-missing ECOG values, and alternative method for matching patients. Subgroup, and subgroup analyses by Center-Nervous-system (CNS) metastasis status at baseline were inconclusive. Finally, the generalizability of the results from patients treated with crizotinib in the real world was demonstrated through a naïve comparison of crizotinib treated patients in the study arms with similar European and Asian arms.
21. Safety results	Not applicable.
22. Conclusion	This RWE study compares patients with ROS1-positive NSCLC who had been treated with entrectinib within a trial and crizotinib from the real world by applying TTD as the primary endpoint. In this analysis, the entrectinib arm had a lower risk for discontinuing treatment compared to crizotinib, and PFS was longer in entrectinib compared with crizotinib. The PFS median estimates were similar between crizotinib from the US-derived Flatiron population, with studies from the real world, supporting the generalizability of the crizotinib RWD arm in this study and also the plausibility of the results reported in this study.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd



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



F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Xavier Prugnard

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 :	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № WO40977. Порівняльний аналіз ROS1-позитивного місцево поширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легень у пацієнтів, які отримували лікування ентректинібом у дослідженнях, та у пацієнтів, які отримували лікування кризотинібом за даними з реальної практики.
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження ALKA: Фаза I. Дослідження STARTRK-1: Фаза I. Дослідження STARTRK-2: Фаза II.
7. Період проведення клінічного випробування	Дослідження ALKA: з 19 грудня 2013 року (дата включення) до 2 листопада 2015 року (дата завершення включення); дата завершення збору клінічних даних – 31 жовтня 2018 року. STARTRK-1: з 23 червня 2015 року (дата включення) до 5 лютого 2016 року (дата завершення включення); дата завершення збору клінічних даних – 31 жовтня 2018 року. STARTRK-2: з 10 березня 2016 року (дата включення) до 30 квітня 2017 року (дата завершення включення); дата завершення збору клінічних даних – 31 жовтня 2018 року. Обсерваційна група (період включення відсутній для обсерваційної групи, дані представляють першу і останню точку, коли пацієнт розглядався для вибору для цього дослідження): 1 січня 2011 року – 30 червня 2018 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія, Південна Корея, США, Австралія, Велика Британія, Нідерланди, Бельгія, Польща, Німеччина, Франція, Іспанія, Японія, Гонконг, Сінгапур та Тайвань
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: не застосовно. Фактично: Група ентректинібу: 53 пацієнти з трьох відкритих досліджень (ALKA, STARTRK-1 і STARTRK-2). Група кризотинібу або обсерваційна група: 69 пацієнтів.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

ГОЛОВАЧ І.Є.



10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна Виконати порівняльний аналіз між кризотинібом та ентректинібом у пацієнтів із ROS1-позитивним НДКРЛ, використовуючи час до припинення лікування (TTD) як первинну кінцеву точку. Вторинна - Охарактеризувати демографічні й клінічні характеристики та результати лікування у пацієнтів із ROS1-позитивним НДКРЛ у реальній практиці, включаючи пацієнтів, які отримували кризотиніб. - Порівняти показник загальної виживаності (ЗВ) і виживаності без прогресування (ВБП) між пацієнтами, які отримували кризотиніб, і пацієнтами, які отримували ентректиніб, де застосовно. - Охарактеризувати демографічні й клінічні характеристики та результати лікування у пацієнтів із ROS1-позитивним НДКРЛ з чи без метастазів у центральну нервову систему (ЦНС) на початку включення до дослідження (включаючи час до прогресування в ЦНС).
11. Дизайн клінічного випробування	Це було неінтервенційне дослідження, із вторинним застосуванням обсерваційних даних та даних клінічного дослідження. Порівнювались дві групи пацієнтів із ROS 1-позитивним НДКРЛ: - Пацієнти, які отримували ентректиніб, інтегровані з трьох відкритих одноступових досліджень (ALKA, STARTRK-1 та STARTRK-2), та називаються група ентректинібу. - Пацієнти, які отримували кризотиніб у реальній клінічній практиці (RWD) за даними аналітичної бази даних Flatiron Health, США, на основі бази даних електронних медичних карт суспільних онкологічних центрів, та називаються група кризотинібу.
12. Основні критерії включення	До групи ентректинібу увійшли пацієнти із поширеним або метастатичним НДКРЛ на момент включення до дослідження, віком ≥ 18 років та показником 0–2 загального стану за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG), які отримували лікування ентректинібом. Усі пацієнти мали задокументоване ROS1-позитивне реаранжування, підтверджене методом секвенування нового покоління (NGS) або іншими діагностичними тестами на основі нуклеїнових кислот. Дозволялось попереднє застосування протипухлинної терапії, зокрема хіміотерапії; однак пацієнти не повинні були отримувати попереднє лікування іншими інгібіторами ROS1, такими як кризотиніб. До групи кризотинібу увійшли пацієнти з поширеним або метастатичним НДКРЛ, віком ≥ 18 років та показником 0-2 функціонального стану за шкалою ECOG (якщо інформація наявна), які отримували лікування кризотинібом як монотерапію.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
Головач І.Є.



	вперше. Усі пацієнти мали задокументоване ROS1-позитивне реаранжування, підтверджене методом NGS, флюоресцентної гібридизації <i>in situ</i> або імунохімії, відповідно до клінічної практики США. З метою відповідності групі клінічного дослідження дозволялась попередня протипухлинна терапія, однак були виключені пацієнти, які в клінічних дослідженнях отримували інші досліджувані інгібітори ROS1.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Неінтервенційне дослідження.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Неінтервенційне дослідження .
15. Супутня терапія	Дані відсутні.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною кінцевою точкою в цьому аналізі був час до припинення лікування (TTD). У групі ентректинібу TTD був визначений як дата від початку лікування ентректинібом до припинення лікування, що могло відбутися з наступних причин: смерть, токсичність, відкликання згоди, задокументоване рентгенологічне прогресування або прогресування захворювання. У групі кризотинібу TTD був визначений як дата від початку лікування кризотинібом до припинення лікування, що за припущенням могло відбутися через наступні причини: існування наступної лінії терапії, пацієнт помер протягом 7 днів із дати останнього прийому лікарського засобу, відсутність наступної лінії терапії, однак тривалість між датою останнього епізоду кризотинібу та датою останнього візиту становила ≥ 60 днів або прогресування захворювання (за документацією лікаря). Вторинні змінні <u>Вживаність без прогресування (ВБП)</u> У групі ентректинібу це було визначено як час (у місяцях) від отримання першої дози ентректинібу до першого документування рентгенологічного прогресування захворювання за RECIST версії 1.1 за незалежною централізованою оцінкою в сліпому режимі (BICR) або смерті з будь-якої причини, залежно від того, що відбудеться раніше. У реальній практиці дослідження методом візуалізації (сканування) проводилося з різними інтервалами і об'єктивний рентгенологічний аналіз результатів сканування був неможливим. Тому дата прогресування в реальній практиці (rwP) у групі RWD ґрунтувалась на абстрактній оцінці лікуючого лікаря в електронній медичній карті (ЕВР) та була визначена як чіткий епізод, коли лікуючий лікар зробив висновок, що існували докази пухлинного росту за результатами сканування, патогістологічного обстеження та/або оцінкою клініциста, втрата клінічної користі чи обох. <u>Загальна виживаність (ЗВ)</u> Визначена як час від дати початку лікування до смерті з будь-якої причини в обох групах.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



17. Критерії оцінки безпеки	Не застосовно.
18. Статистичні методи	Статистичний підхід включав описову статистику з метою порівняння груп лікування та оцінки прогностичних факторів, які будуть застосовуватись для розробки популяції, підбраної за показником схильності, для порівняння групи ентректинібу з групою RWD кризотинібу. Усі аналізи часу до події проводилися у популяції, підбраній за показником схильності, із застосуванням аналізу Каплана-Майєра та регресійної моделі Кокса для порівняння впливу ентректинібу порівняно з кризотинібом на TTD, ВБП та ЗВ. Для перевірки узгодженості первинного аналізу були проведені різні аналізи чутливості та аналізи по підгрупах.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	До будь-якого коригування пацієнти, які отримували ентректиніб, були молодшого віку (середній вік: 53 роки проти 65 років) і спостерігалось більше число пацієнтів азіатського походження (36 %) у дослідженні порівняно з групою кризотинібу. Були помітні й інші відмінності, наприклад, чоловіків було більше (49 % проти 36 %) та вища частота повідомленого паління в анамнезі (55 % проти 42 %) у групі кризотинібу.
20. Результати ефективності	Основні результати цього дослідження: - лікування у групі ентректинібу призвело до більш тривалої медіани TTD (із прогресуванням у дослідженні за оцінкою BICR) 14,6 місяця (95 % ДІ: 8,3–21,1) порівняно з групою кризотинібу, де TTD становив 8,8 місяця (95 % ДІ: 8,2–9,9). Ці результати свідчать про докази більш низького ризику передчасної відміни лікування порівняно з кризотинібом (зважене відношення ризику [BP] = 0,65, 95 % ДІ: 0,4–1,02). - При застосуванні ВБП на основі даних у реальній клінічній практиці у групі кризотинібу (як показник для ВБП BICR на основі RECIST у групі ентректинібу), медіана ВБП, визначена BICR у групі ентректинібу 19,0 місяця (95 % ДІ: 13,6–не встановлено), був довшою ніж медіана ВБП у групі кризотинібу 8,8 (95 % ДІ: 8,2, 9,9). Аналіз показав, що ентректиніб асоціюється з тривалішою медіаною ВБП порівняно з кризотинібом (зважене BP = 0,4445, 95 % ДІ: 0,2627–0,7377). - Хоча дані щодо ЗВ є попередніми (лише 22,6 % явищ у групі ентректинібу та 47,8 % явищ у групі кризотинібу), медіана ЗВ у групі ентректинібу ще не була досягнута (із медіаною спостереження 19 місяців), у той час як зважена медіана ЗВ у групі кризотинібу становила 18,5 місяця (95 % ДІ: 15,1–19,9). Аналіз чутливості для оцінки надійності результатів первинного аналізу був однорідним. Це включало наступні обмеження пацієнтів, які отримували кризотиніб: різний час подальшого спостереження, аналіз експозиції лише таргетною терапією, вік лікування як категорійна змінна, обмеження пацієнтами з невідсутніми значеннями ECOG та альтернативний метод для відповідних пацієнтів. Результати аналізів підгруп та аналізу

ПЕРЕГЛЯД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	підгруп, виконаного за статусом метастазів у центральну нервову систему (ЦНС) на момент початку дослідження, були непереконливі. Загалом узагальнюваність результатів від пацієнтів, які отримували лікування кризотинібом в умовах реальної клінічної практики, була продемонстрована шляхом простого порівняння пацієнтів, які отримували лікування кризотинібом у групах дослідження з подібними європейськими та азіатськими групами.
21. Результати безпеки	Не застосовно.
22. Висновок (заклучення)	У цьому дослідженні даних реальної клінічної практики порівнюються пацієнти з ROS1-позитивним НДКРЛ, які отримували лікування ентректинібом у дослідженні, та кризотинібом в реальній клінічній практиці із застосуванням показника «час до припинення лікування» як первинної кінцевої точки. У цьому аналізі у групі ентректинібу спостерігався менший ризик припинення лікування порівняно з кризотинібом, а ВБП була тривалішою при прийомі ентректинібу порівняно з кризотинібом. Оцінки медіани ВБП були подібними у популяції лікування кризотинібом на основі даних Flatiron США та у дослідженнях в реальній клінічній практиці, що підтримує узагальненість групи RWD кризотинібу в цьому дослідженні, а також достовірність результатів, отриманих в цьому дослідженні.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис

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

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Хав'єр Пругнард

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
Головач І.Є.



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:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. GP41341 (CPET). A Randomized, Open-Label, Two Part Study to Explore the Performance of Entrectinib Prototype Mini-Tablet Formulations and the Effect of Drug Substance Particle Size on Entrectinib Bioavailability in Healthy Volunteers.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From 23 May 2019 (first subject enrolled) till 09 Aug 2019 (last subject last visit).
8. Countries where the clinical trial was conducted	United Kingdom
9. Number of study participants	Planned: Part 2: 16 subjects. Actual: Part 2: 16 subjects enrolled and completed; 8 subjects to each of 2 treatment sequences TR and RT.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary objective To explore the relative bioavailability of two entrectinib F06 capsule formulations under fasted conditions (Part 2). Safety (secondary) objective To explore the safety and tolerability of a single oral dose of entrectinib in healthy volunteers.
11. Design of the clinical trial	This was a randomized, open-label, single-center, two-part study in healthy volunteers to explore the performance of entrectinib multi-particulate formulations (Part 1) and the effect of drug substance particle size on entrectinib bioavailability (Part 2). Part 2 was a randomized, open-label, two-treatment, two-period, two-sequence, two-way crossover design.
12. Main inclusion criteria	Healthy male or female (of non-childbearing potential) subjects between 18 and 60 years of age, inclusive, with a body mass index range of 18.0 to 32.0 kg/m ² .

13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Entrectinib F06 HPMC Capsules 200 mg (coarse [unmilled] API); <u>Dose/Route</u> : oral dose, 200 mg (test formulation; T), single dose.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Entrectinib (RXDX-101) F06 hard capsules, 200 mg (fine [milled] API) capsules (reference formulation); <u>Dose/Route</u> : oral dose, 200 mg (1 × 200 mg) (reference formulation; R), single dose.
15. Concomitant therapy	Subjects were not permitted to take any concomitant medications with the exception of paracetamol (up to 4 g per day), medications to treat AEs, vitamins and minerals, hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. Other medications for chronic, non-clinically significant, conditions (e.g., thyroid hormone replacement medication) were to be permitted providing the subject was on a stable dose and dosing regimen for at least 3 months preceding screening. No subjects reported any concomitant medication in part 2.
16. Efficacy evaluation criteria	Pharmacokinetics The geometric mean ratio (GMR) and associated 90% confidence intervals (CI) of entrectinib and M5 pharmacokinetic (PK) parameter estimates of C_{max} , AUC_{0-t} , and AUC_{0-inf} .
17. Safety evaluation criteria	Incidence and severity of adverse events (AEs). Incidence of abnormalities in physical examination, vital signs, 12-lead ECGs and clinical laboratory test results.
18. Statistical methods	For Part 2, to evaluate the effect of API particle size distribution (coarse vs fine), the log transformed PK parameters maximum plasma concentration observed (C_{max}), area under the concentration–time curve from time 0 to time t (AUC_{0-t}), and area under the concentration–time curve from time 0 to infinity (AUC_{0-inf}) were analyzed using a mixed effects modelling technique, including terms for treatment, period and sequence fitted as fixed effects and subject nested within sequence as a random effect. The adjusted means including differences from the pairwise comparisons and their associated 90% CIs obtained from the model were back transformed on the log scale to obtain adjusted GMRs and 90% CIs of the ratios.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Sixteen subjects aged between 22 and 60 years were treated in Part 2 of the study; the age range of subjects assigned to each treatment sequence was similar, although the mean age of subjects assigned to treatment sequence RT was slightly higher (6.2 years) than for treatment sequence TR. Most (10; 62.5%) subjects were male, and 6 (37.5%) were female. Most (14; 87.5%) subjects were White, 1 (6.3%) subject was black or African American and 1 (6.3%) subject was Asian. The ethnicity of all subjects was Not Hispanic or Latino. The BMI for each subject was within the required range specified in the protocol. No subjects were current smokers or regularly consumed >21 units (male) or >14 units (female) of alcohol per week.
20. Efficacy results	Pharmacokinetic Results of Part 2 Entrectinib PK parameters were comparable between the two API formulations (coarse [unmilled] vs fine [milled]) following

	administration of a single oral dose of 200 mg entrectinib while fasted. Entrectinib plasma concentration vs time profiles and peak and total entrectinib exposure parameters were similar between the two formulations. The formal statistical analysis showed that the two formulations gave similar exposure, with the 90% CI for the GMR including 100% in each case. However, high intra-subject variability was observed in Part 2, which is reflected in the width of the 90% CIs. Variability in peak exposure also tended to be higher for the capsules containing coarse (unmilled) API, although variability in total exposure was not clearly different between formulations). M5 pharmacokinetics were comparable between the two F06 API formulations following administration of a single oral dose of 200 mg entrectinib while fasted. M5 plasma concentration vs time profiles were broadly similar between the two test formulations, and derived pharmacokinetic parameters were similar for both the F06 coarse (unmilled) API and the F06 fine (milled) API tablet formulations. M5 exposure was generally similar between treatments with the 90% CIs for the GMRs all encompassing unity.
21. Safety results	In Part 2, there were no SAEs, severe or life-threatening TEAEs or TEAEs leading to death and no adverse events of special interest were reported. A total of 15 TEAEs were reported during the 2 study periods and the incidence and frequency of TEAEs reported was similar for both API formulations. All TEAEs were mild in intensity. The only TEAEs reported by more than 1 subject per treatment were paraesthesia oral, dysgeusia and headache. The number of treatment-related TEAEs reported was higher for the coarse (unmilled) API formulation (6 events; most commonly paraesthesia oral and dysgeusia) than the fine (milled) API formulation (1 event of paraesthesia oral).
22. Conclusion	In vivo PK performances of F06 capsule formulations containing coarse (unmilled) and fine (milled) API with different particle size distributions were similar in healthy adult volunteers following dosing while fasted. - Entrectinib peak and total exposures from capsules containing coarse (unmilled) API were similar to the corresponding exposures from the reference capsules containing fine (milled) API. - M5 peak and total exposures were also similar between the capsule formulations containing coarse (unmilled) and fine (milled) API. - Variability in entrectinib and M5 exposures were higher than anticipated, meaning estimates of the difference between formulations were less precise than expected. In Part 2, an oral dose of 200 mg entrectinib administered in the fasted state as capsule formulations containing coarse (unmilled) and fine (milled) API was generally well tolerated by healthy subjects. There were no changes from baseline in any safety assessments that were considered clinically significant or that represented a cause for concern. The overall number of TEAEs reported was similar for both

	formulations, however, the number of treatment-related TEAEs reported was higher for the coarse (unmilled) API formulation (6 events) than the fine (milled) API formulation (1 event).
--	---

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd


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


F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Xavier Prugnard

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:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьом (автономне досьом), 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 № GP41341 (CPET). Рандомізоване відкрите дослідження з двох частин для оцінки активності прототипу форми випуску міні-таблеток ентректинібу та впливу розміру часток діючої речовини на біодоступність ентректинібу у здорових добровольців.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 23 травня 2019 року (включення першого суб'єкта) до 09 серпня 2019 року (останній візит останнього суб'єкта).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: Частина 2: 16 суб'єктів. Фактично: Частина 2: 16 суб'єктів включені та завершили участь у дослідженні; 8 суб'єктів у кожній із 2 послідовностей лікування TR і RT.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета Вивчити відносну біодоступність двох форм випуску ентректинібу F06 в капсулах натще (Частина 2). Цілі з безпеки (вторинні) Вивчити безпеку та переносимість одноразової пероральної дози ентректинібу у здорових добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було рандомізоване, відкрите, одноцентрове дослідження з двох частин у здорових добровольців з вивчення активності ентректинібу в багаточасткових формах випуску (Частина 1) та впливу розміру часток діючої речовини на біодоступність ентректинібу (Частина 2). Частина 2 була рандомізованим, відкритим дослідженням з двома лікуваннями, двома періодами, двома

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.С.



	послідовностями та перехресним дизайном із двома варіантами лікування.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки (без здатності до зачаття (народження) дитини) віком від 18 до 60 років включно з індексом маси тіла від 18,0 до 32,0 кг/м ² .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ентректиніб F06 ГПМЦ капсули 200 мг (крупнодисперсна [неподрібнена] фармакологічна субстанція); <u>Доза/спосіб введення</u> : пероральна доза, 200 мг (випробовувана форма випуску; T), одноразова доза.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ентректиніб (RXDX-101) F06 капсули тверді, 200 мг (дрібнодисперсна [подрібнена] фармакологічна субстанція) капсули (референтна форма випуску); <u>Доза/спосіб введення</u> : пероральна доза, 200 мг (1 × 200 мг) (референтна форма випуску; R), одноразова доза.
15. Супутня терапія	Суб'єктам не дозволялося приймати будь-яке супутнє лікування за винятком парацетамолу (до 4 г на добу), лікарські засоби для лікування небажаних явищ, вітаміни та мінеральні речовини, гормональні контрацептиви та гормональну замісну терапію. Інші ліки для хронічних, клінічно незначущих станів (наприклад, препарати для замісної терапії гормонами щитовидної залози) могли бути дозволені за умови, що суб'єкт отримував стабільну дозу та режим дозування протягом принаймні 3 місяців перед скринінгом. Жоден суб'єкт не повідомляв про будь-яке супутнє лікування в частині 2.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика Співвідношення середньгеометричних величин (GMR) і пов'язані 90 % довірчі інтервали (ДІ) для фармакокінетичних параметрів ентректинібу та M5 C _{max} , AUC _{0-t} та AUC _{0-inf} .
17. Критерії оцінки безпеки	Частота та тяжкість небажаних явищ (НЯ). Частота відхилень при фізикальному обстеженні, в основних показниках життєдіяльності організму, ЕКГ у 12 відведеннях та результатах клінічних лабораторних тестах.
18. Статистичні методи	У частині 2 з метою оцінки впливу на розподіл розміру часток фармакологічної субстанції (крупнодисперсна проти дрібнодисперсної), аналізувались логарифмічно трансформовані ФК параметри максимальна спостережувана концентрація в плазмі крові (C _{max}), площа під кривою «концентрація-час» від часу 0 до часу t (AUC _{0-t}), площа під кривою «концентрація-час» від часу 0 до нескінченності (AUC _{0-inf}) за допомогою моделі зі змішаними ефектами, включаючи терміни лікування, період і послідовність, встановлені як фіксовані ефекти, а суб'єкт вкладений у послідовність як випадковий ефект. Скориговані середні, включаючи відмінність від парного порівняння та їх асоційованих 90 % ДІ, отримані у моделі.

ПЕРЕКЛАД В
ГОЛОВАЧ І.Є.



	були знову перетворені на логарифмічній шкалі для отримання коригованих GMR та 90 % ДІ співвідношень.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	16 суб'єктів віком від 22 до 60 років отримували лікування в частині 2 дослідження; діапазон віку суб'єктів, віднесених до кожної послідовності лікування, була подібною, хоча середній вік суб'єктів, віднесених до послідовності лікування RT, був дещо вищим (6,2 року) ніж віднесених до послідовності лікування TR. Більшість (10; 62,5 %) суб'єктів були чоловіками і 6 (37,5 %) були жінками. Більшість (14; 87,5 %) суб'єктів були європеїдної раси, 1 (6,3 %) суб'єкт був негроїдної раси або афроамериканцем і 1 (6,3 %) суб'єкт був азіатом. Етнічна належність усіх суб'єктів була не латиноамериканці. ІМТ для кожного суб'єкта був у межах необхідного діапазону, зазначеного в протоколі. Жоден суб'єкт на даний не курив час та не споживав регулярно алкоголь > 21 одиниці (чоловіки) або >14 одиниць (жінки) на тиждень.
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати частини 2 ФК параметри ентректинібу були порівняльними між двома формами випуску фармакологічної субстанції (крупнодисперсна [неподрібнена] проти дрібнодисперсної [подрібненої]) після прийому одноразової пероральної дози 200 мг ентректинібу натще. Концентрації ентректинібу в плазмі порівняно з профілем часу і максимальна та загальна експозиція ентректинібу були подібними між двома формами випуску. Формальний статистичний аналіз показав, що дві форми випуску забезпечують подібну експозицію з 90 % ДІ для GMR, включаючи 100 % в кожному випадку. Однак, спостерігалась висока міжсуб'єктна варіабельність у частині 2, що відображено в ширині 90 % ДІ. Варіабельність максимальної експозиції також мала тенденцію до збільшення для капсул, що містять крупнодисперсну (неподрібнену) фармакологічну субстанцію, хоча варіабельність у загальній експозиції чітко не відрізнялась між формами випуску). Фармакокінетика M5 була порівняльною між двома формами випуску фармакологічної субстанції F06 після прийому одноразової пероральної дози 200 мг ентректинібу натще. Концентрації M5 у плазмі крові порівняно з профілем часу були в цілому подібними між двома випробовуваними формами випуску та отримані фармакокінетичні параметри були подібними для крупнодисперсної (неподрібненої) фармакологічної субстанції F06 і дрібнодисперсної (подрібненої) фармакологічної субстанції F06 у формі випуску таблетки. Експозиція M5 загалом була подібною між групами лікування із 90 % ДІ для GMR всеєдності.

ПЕРЕКЛАД ВІРАНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



21. Результати безпеки	У частині 2 не було СНЯ, тяжких або загрозливих для життя небажаних явищ, що виникли під час лікування (TEAE), або TEAE, що призвели до смерті, та не повідомлялось про небажані явища, що становлять особливий інтерес. Загалом було повідомлено про 15 TEAE під час 2 періодів дослідження; поширеність та частота повідомлених TEAE була подібною для обох форм випуску фармакологічної субстанції. Усі TEAE були легкого ступеня тяжкості. TEAE, повідомленим більше ніж 1 суб'єктом на лікування, були парестезія ротової порожнини, спотворення смаку та головний біль. Число повідомлених пов'язаних із лікуванням TEAE було більшим для крупнодисперсної (неподрібненої) форми випуску фармакологічної субстанції (6 явищ; найчастіше парестезія ротової порожнини та спотворення смаку) ніж для дрібнодисперсної (подрібненої) фармакологічної субстанції (1 явище парестезії ротової порожнини).
22. Висновок (заключення)	ФК характеристики <i>in vivo</i> форм випуску F06 у капсулах, що містять крупнодисперсну (неподрібнену) та дрібнодисперсну (подрібнену) фармакологічну субстанцію з різним розподілом розміру часток, були подібними у здорових дорослих добровольців після дозування натще. - Максимальна та загальна експозиція ентректинібу капсул, що містять крупнодисперсну (неподрібнену) фармакологічну субстанцію, були подібними до відповідної експозиції референтних капсул, що містять дрібнодисперсну (подрібнену) фармакологічну субстанцію. - Максимальна та загальна експозиція M5 також були подібними між формами випуску капсул, що містить крупнодисперсну (неподрібнену) фармакологічну субстанцію та дрібнодисперсну (подрібнену) фармакологічну субстанцію. - Варіабельність в експозиції ентректинібу та M5 була вищою ніж очікувалась, що значить, що оцінки різниці між формами випуску були менш точними, ніж очікувалось. У частині 2 пероральна доза 200 мг ентректинібу при прийомі натще в формі капсули, що містить крупнодисперсну (неподрібнену) фармакологічну субстанцію та дрібнодисперсну (подрібнену) фармакологічну субстанцію загалом добре переносилась здоровими суб'єктами. Не спостерігалось змін від вихідного рівня в будь-яких оцінках з безпеки, які вважались клінічно значимими або такими, що представляють причину для занепокоєння. Загальне число повідомлених TEAE було подібне для обох форм випуску, однак число пов'язаних із лікуванням TEAE було вищим для крупнодисперсної (неподрібненої) форми випуску фармакологічної субстанції.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	(6 явищ) ніж для дрібнодисперсної (подрібненої) форми випуску фармакологічної субстанції (1 явище).
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис

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

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Хав'єр Пругнард



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:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. GP41049. A Randomized, Open-Label, Two-Treatment, Two-Period, Two-Way Crossover Study to Investigate the Bioequivalence of Entrectinib Polymorph Forms A and C under Fasted Conditions in Healthy Subjects.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From 13 December 2018 (first informed consent) to 08 February 2019 (final post-study observation).
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 28 subjects in two periods. Actual: 28 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary To demonstrate bioequivalence between entrectinib polymorph Forms A and C under fasted conditions in healthy adult male and female subjects. Secondary To explore the safety and tolerability of a single 200-mg oral dose of entrectinib polymorph Forms A and C in healthy adult male and female subjects.
11. Design of the clinical trial	This was a randomized, open-label, two-treatment, two-period, two-way crossover study to demonstrate bioequivalence between entrectinib polymorph Forms A and C administered under fasted conditions in healthy male and female subjects.
12. Main inclusion criteria	Healthy male and female subjects aged between 18 and 60 years of age, inclusive, within body mass index range 18.0 to 32.0 kg/m ² , inclusive, and in good health based upon results of medical history, physical examination, vital signs, 12-lead electrocardiogram (ECG), and laboratory test results.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	The oral dose of entrectinib was 200 mg administered as one 200-mg capsule of F06 formulation Form C.

	The dose was administered orally with approximately 240 mL of room temperature water after an overnight fast (minimum 8 hours).
14. Comparator, dose, method of administration, strength	The oral dose of entrectinib was 200 mg administered as one 200-mg capsule of F06 formulation Form A. The dose was administered orally with approximately 240 mL of room temperature water after an overnight fast (minimum 8 hours).
15. Concomitant therapy	Subjects should not have taken any prescription or over-the-counter medication, vitamins, or minerals from 14 days prior to Screening and during the study, unless the Investigator had given prior consent. Acetaminophen (paracetamol) up to 2 g per day, medications to treat AEs, hormonal contraceptives, and hormone replacement therapy were allowed throughout the study. Ondansetron was permitted as a treatment for nausea for individual subjects at the discretion of the Investigator. Other medications for chronic, non-clinically significant, conditions (e.g., thyroid hormone replacement medication) may have been permitted provided the subject had been on a stable dose and dosing regimen for at least 3 months prior to Screening. Two subjects were administered concomitant medication of hydrocortisone due to three TEAEs of arthropod bite, and one subject was administered concomitant medication of bacitracin zinc, neomycin sulfate, polymyxin B sulfate due to one TEAE of arthropod bite.
16. Efficacy evaluation criteria	Pharmacokinetics The following pharmacokinetic parameters were derived from the plasma concentrations of entrectinib and M5 using noncompartmental methods: maximum observed concentration (C_{max}), time to C_{max} (t_{max}), time of last measurable concentration (t_{last}), area under the concentration-time curve (AUC) from Hour 0 to the last measurable concentration (AUC_{0-t}), AUC extrapolated to infinity ($AUC_{0-\infty}$), apparent terminal elimination rate constant (λ_z), apparent terminal elimination half-life ($t_{1/2}$), apparent systemic clearance (CL/F, entrectinib only), apparent volume of distribution during the terminal elimination phase (V_z/F, entrectinib only), and metabolite:parent ratio based on $AUC_{0-\infty}$ (MR_{AUC}).
17. Safety evaluation criteria	Safety and tolerability assessments included recording of adverse events (AEs), clinical laboratory evaluations, vital signs measurements, 12-lead ECGs, and physical examinations.
18. Statistical methods	Safety No formal inferential statistical analyses were planned or performed for the safety data. Pharmacokinetics Descriptive statistics (mean, median, minimum, maximum, standard deviation, geometric mean, and geometric coefficient of variation) were calculated for all pharmacokinetic parameters and pharmacokinetic concentration data. The primary parameters for bioequivalence testing were C_{max} and AUC_{0-t} of entrectinib. Statistical analysis for M5 primary parameters, C_{max} and AUC_{0-t}, was provided as supportive evidence. The $AUC_{0-\infty}$ was also calculated and analyzed. A linear mixed model was applied to analyze the log-transformed primary pharmacokinetic parameters with fixed effects

	for treatment, period, and sequence, and a random effect for subject within sequence. Bioequivalence was concluded if the 90% confidence intervals (CIs) for the entrectinib $C_{\max}$ and AUC_{0-t} treatment ratios fell within the no-effect boundaries of 0.80 and 1.25.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	The subjects were healthy males (17) and females (11) between 21 and 57 years of age, inclusive, overall. The majority of subjects were White (57.1%) and not Hispanic or Latino (71.4%). The mean BMI for all subjects was 27.1 kg/m².
20. Efficacy results	Pharmacokinetic Results Entrectinib pharmacokinetics were comparable between Form A and Form C F06 capsule formulations following administration of a single 200-mg entrectinib dose while fasted. The plasma concentration versus time profiles as well as the peak and total exposure parameters were similar between the two polymorphs. While entrectinib exposures were approximately 10% lower on average from Form C than Form A, the 90% CIs of the ratio between treatment means lay within the range 80% to 125% for $C_{\max}$, AUC_{0-t}, and $AUC_{0-\infty}$ and thereby met the standard criteria for bioequivalence. Entrectinib exposures in Period 1 were lower on average than corresponding exposures in Period 2, which was reflected as a statistically significant period effect in analyses of $AUC_{0-\infty}$ and AUC_{0-t} (e.g., $AUC_{0-\infty}$ was approximately 23% lower on average in Period 1 than Period 2). Overall variability was similar for both formulations, with geometric CV% for AUCs and $C_{\max}$ ranging from 30.7% to 39.4% and 28.9% to 35.6%, respectively. Within-subject variability was also similar, with geometric CV% for AUCs and $C_{\max}$ from 24.6% to 24.9% and 26.9%, respectively. M5 exposure following administration of a single 200-mg entrectinib dose while fasted using the F06 capsule formulation was lower from Form C than Form A. Although the plasma concentration versus time profiles were broadly similar between the two polymorphs, average M5 peak and total exposures were approximately 15% lower from Form C and the 90% CIs for $C_{\max}$, AUC_{0-t}, and $AUC_{0-\infty}$ did not encompass unity. There was no significant period effect in M5 exposures. Overall variability was similar for both formulations.
21. Safety results	Single oral doses of entrectinib F06 capsule formulations Forms A and C were well tolerated when given to healthy male and female subjects in this study. There were no SAEs, no AESIs, and no severe (Grade ≥ 3) AEs. The severity of all reported TEAEs was mild (Grade 1). No subjects discontinued due to an AE. Two subjects (7.1%) experienced a TEAE during this study. All reported TEAEs occurred following entrectinib Form A, though all TEAEs were considered by the Investigator not to be related to study drug. The only TEAE preferred term reported by >1 subject was arthropod bite, which was reported by 2 subjects (7.1%) overall. No clinically significant findings were noted from clinical laboratory evaluations, vital signs measurements, or 12-lead ECGs for this study.

22. Conclusion	• Form C was bioequivalent to Form A. Although entrectinib exposures were approximately 10% lower on average from Form C than Form A, the 90% CIs of the ratio between treatment means lay within the range 80% to 125% for entrectinib C_{max}, AUC_{0-t}, and $AUC_{0-\infty}$. • A statistically significant period effect on entrectinib exposure was observed, but is not considered to affect the comparisons between the two formulations. • Single 200-mg oral doses of entrectinib were well tolerated when administered to healthy male and female subjects in this study, and the F06 capsule formulations containing polymorph Forms A and C had comparable safety profiles.
----------------	---

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd



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



F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Xavier Prugnard

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: ☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № GP41049. Рандомізоване відкрите перехресне дослідження з двома послідовностями, двома періодами, двома лікуваннями з вивчення біоеквівалентності поліформних форм А і С ентректинібу при прийомі натще у здорових суб'єктів.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 13 грудня 2018 року (перша інформована згода) до 8 лютого 2019 року (заключне спостереження після дослідження).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 28 суб'єктів в двох періодах, фактична: 28 суб'єктів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна Продемонструвати біоеквівалентність між поліморфними формами А і С ентректинібу при прийомі натще у здорових дорослих чоловіків та жінок. Вторинна Вивчити безпеку і переносимість однократної оральної дози 200 мг поліморфних форм А і С ентректинібу у здорових дорослих чоловіків та жінок.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було рандомізоване відкрите перехресне дослідження з двома послідовностями, двома періодами, двома лікуваннями з вивчення біоеквівалентності поліформних форм А і С ентректинібу при прийомі натще у здорових чоловіків та жінок.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 60 років включно із індексом маси тіла від 18 до 32 кг/м ² включно та задовільним станом здоров'я на підставі даних медичного анамнезу, фізикального обстеження, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ в 12 відведеннях та результатів лабораторних обстежень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Оральна доза ентректинібу становила 200 мг і застосовувалась як одна капсула по 200 мг форми випуску С Р06

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

Головач І.Є.



	Дозу приймали орально приблизно з 240 мл води кімнатної температури вранці натще (мінімум 8 годин після їжі).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Оральна доза ентректинібу становила 200 мг і застосовувалась як одна капсула по 200 мг форми випуску А F06. Дозу приймали орально приблизно з 240 мл води кімнатної температури вранці натще (мінімум 8 годин після їжі).
15. Супутня терапія	Суб'єкти не повинні були приймати будь-які рецептурні або безрецептурні лікарські засоби, вітаміни або мінеральні речовини, починаючи з 14 дня до скринінгу і впродовж дослідження, за винятком випадків, коли дослідник надав попередню згоду. Впродовж дослідження дозволялось застосовувати ацетамінофен (парацетамол) до 2 г на добу, препарати для лікування НЯ, гормональні контрацептиви та замісну гормональну терапію. Ондансетрон був дозволений для лікування нудоти у окремих суб'єктів за рішенням дослідника. Інші ліки для хронічних, клінічно незначущих станів (наприклад, препарати для замісної терапії гормонами щитовидної залози) могли бути дозволені за умови, що суб'єкт отримував стабільну дозу та режим дозування принаймні 3 місяці до скринінгу. Два суб'єкти отримували супутню терапію гідрокортизоном через три ТЕАЕ укус членистоногих, і один суб'єкт отримував супутні ліки: цинку бацитрацин, неоміцину сульфат, поліміксину В сульфат – через один ТЕАЕ укус членистоногих.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика Наступні фармакокінетичні параметри були обчислені на основі концентрації ентректинібу та М5 в плазмі за допомогою некомпартментних методів: максимальна спостережувана концентрація (C_{max}), час до C_{max} (t_{max}), час до останньої спостережуваної кількісно вимірюваної концентрації (t_{last}), площа під кривою «концентрація-час» від години 0 до останньої вимірюваної концентрації (AUC_{0-t}), AUC, екстрапольована до безкінечності ($AUC_{0-\infty}$), очевидна константа швидкості термінальної елімінації (λ_z), очевидний термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$), очевидний системний кліренс (CL/F ; лише ентректиніб), очевидний об'єм розподілу під час термінальної фази виведення (V_z/F ; лише ентректиніб) і співвідношення метаболіт:вихідний лікарський засіб (MR_{AUC}) на основі $AUC_{0-\infty}$.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки та переносимості включала документування небажаних явищ (НЯ), клінічні лабораторні обстеження, оцінку основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ в 12 відведеннях та фізикальне обстеження.
18. Статистичні методи	Безпека Формальний інференціальний статистичний аналіз не планувався та не проводився для даних з безпеки. Фармакокінетика Описові статистичні дані (середнє, медіана, мінімум, максимум, стандартне відхилення, середнє геометричне та геометричний



	коефіцієнт варіації) були розраховані для всіх фармакокінетичних параметрів та даних фармакокінетичної концентрації. Первинними параметрами для аналізу біоеквівалентності були $C_{\max}$ і AUC_{0-t} ентректинібу. Статистичний аналіз первинних параметрів $M5$, $C_{\max}$ і AUC_{0-t} був наданий як додаткові підтверджувальні дані. Також був обчислений та проаналізований $AUC_{0-\infty}$. Лінійна модель зі змішаними ефектами була застосована для аналізу логарифмічно трансформованих первинних параметрів фармакокінетики. Модель передбачала фіксовані ефекти для лікування, періоду та послідовності, а також випадковий ефект для суб'єкта всередині послідовності. Біоеквівалентність була підтверджена, якщо 90% довірчий інтервал (ДІ) для відношення $C_{\max}$ та AUC_{0-t} ентректинібу знаходився в межах без впливу 0,80 і 1,25.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Суб'єктами були здорові чоловіки (17) і жінки (11) віком від 21 до 57 років включно. Більшість суб'єктів були європеоїдної раси (57,1%) і не латиноамериканцями (71,4%). Середній ІМТ в усіх суб'єктів становив 27,1 кг/м².
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати Фармакокінетика ентректинібу була порівнюваною між формами випуску А і С F06 в капсулах після прийому однократної дози 200 мг ентректинібу натще. Концентрації в плазмі порівняно з профілем часу, а також параметри максимальної та загальної експозиції були подібними між двома поліморфами. У той час, як експозиція ентректинібу була приблизно на 10% меншою в середньому для форми С порівняно з формою А, 90% ДІ для співвідношення між середніми за умовами випробування був в межах від 80% до 125% для $C_{\max}$, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$ і таким чином відповідав стандартним критеріям для біоеквівалентності. Експозиція ентректинібу в період 1 була нижче середньої порівняно з відповідною експозицією в період 2, що було відображено як статистично значимий ефект періоду в аналізі $AUC_{0-\infty}$ та AUC_{0-t} (зокрема, показник $AUC_{0-\infty}$ був приблизно на 23% меншим в період 1 ніж в період 2). Загальна варіабельність була подібною для обох форм випуску, із геометричним CV% для AUC та $C_{\max}$ в діапазоні від 30,7% до 39,4% та від 28,9% до 35,6% відповідно. Внутрішньоіндивідуальна варіабельність також була подібною із геометричним CV% для AUC та $C_{\max}$ від 24,6% до 24,9% і 26,9%, відповідно. Експозиція M5 після прийому однократної дози 200 мг ентректинібу натще із застосуванням форми F06 в капсулах була меншою для форми С ніж для форми А. Хоча концентрації в плазмі порівняно з профілем часу були в цілому схожі між двома поліморфами, середня максимальна та загальна експозиція M5 були приблизно на 15% меншими для форми С і 90% ДІ для $C_{\max}$, AUC_{0-t}, та $AUC_{0-\infty}$ не охоплював одиницю. Не спостерігалось суттєвого ефекту періоду в експозиції M5. Загальна варіабельність була подібною для обох форм випуску.
21. Результати безпеки	Однократні оральні дози ентректинібу F06 форми випуску А і С в капсулах добре переносились у здорових чоловіків та жінок в цьому дослідженні.

ПЕРЕКЛАД ВІД
ГОЛОВАЧ І.Є.



	Не було СНЯ, небажаних явищ, що представляють особливий інтерес та тяжких (ступеня ≥ 3) НЯ. Тяжкість усіх повідомлених ТЕАЕ була легкого ступеня (ступеня 1). Жоден суб'єкт не вибув з дослідження через НЯ. У двох суб'єктів (7,1%) виникло ТЕАЕ під час дослідження. Усі повідомлені ТЕАЕ виникли після прийому форми А ентректинібу, хоча усі ТЕАЕ були розцінені дослідником як не пов'язані із досліджуваним препаратом. Єдиним терміном переважного застосування ТЕАЕ, повідомленим >1 суб'єктом, був укус членистоногих, про який повідомлялось 2 суб'єктами (7,1%) загалом. В цьому дослідженні не спостерігались жодні клінічно значимі зміни за результатами клінічного лабораторного обстеження, основних показників життєдіяльності організму чи ЕКГ в 12 відведеннях.
22. Висновок (заклучення)	• Форма С була біоеквівалентною по відношенню до форми А. Хоча експозиція ентректинібу була приблизно на 10% меншою у середньому для форми С порівняно з формою А, 90% ДІ співвідношення між середніми за умовами випробування знаходилась в межах від 80% до 125% для ентректинібу C_{max}, AUC_{0-t} і $AUC_{0-\infty}$. • Спостерігався статистично значимий ефект періоду на експозицію ентректинібу, однак вважається, що не впливає на порівняння між двома формами. • Однократні оральні дози 200 мг ентректинібу добре переносились при застосуванні здоровими чоловіками та жінками в цьому дослідженні, і форми випуску в капсулах F06, що містять поліморфні форми А і С, мали порівнювані профілі безпеки.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис

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

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Хав'єр Пругнард



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:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. GP41048. A Randomized, Open-label, Two-treatment, Two-period, Two-way Crossover Study to Investigate the Relative Bioavailability of Entrectinib Capsule Formulations F1 and F06 Under Fed Conditions in Healthy Subjects.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From 12 December 2018 (first informed consent) to 04 February 2019 (final post-study observation).
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 14 subjects in 2 treatments periods. Actual: 14 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary To investigate the relative bioavailability of entrectinib F1 and F06 capsule formulations under fed conditions in healthy adult male and female subjects. Secondary To explore the safety and tolerability of a single 600-mg oral dose of entrectinib F1 and F06 capsule formulations in healthy adult male and female subjects.
11. Design of the clinical trial	This was a randomized, open-label, 2-treatment, 2-period, 2-way crossover study to investigate the relative bioavailability of entrectinib F1 and F06 capsule formulations under fed conditions in healthy male and female subjects.
12. Main inclusion criteria	Healthy male and female subjects aged between 18 and 60 years of age, inclusive, within body mass index range 18.0 to 32.0 kg/m ² , inclusive, and in good health based upon results of medical history, physical examination, vital signs, 12-lead electrocardiogram (ECG), and laboratory test results.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	The oral dose of entrectinib was 600 mg administered as 3 × 200-mg capsules of F1 capsule formulation.

	In each treatment period, subjects received a single oral dose of entrectinib after a standardized light meal, which contained 250 Kcal, 12 g of protein, 37 g of carbohydrate, and 7 g of fat; approximately 25% of the calories were from fat.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	The oral dose level of entrectinib was 600 mg administered as 3×200-mg capsules of F06 capsule formulation. Subjects received this treatment after a standardized light meal (as described in section 13).
15. Concomitant therapy	Subjects should not have taken any prescription or over-the-counter medication, vitamins, or minerals from 14 days prior to Screening and during the study, unless the Investigator had given prior consent. Acetaminophen (paracetamol) up to 2 g per day, medications to treat AEs, hormonal contraceptives, and hormone replacement therapy were allowed throughout the study. Ondansetron was permitted as a treatment for nausea for individual subjects at the discretion of the Investigator. Other medications for chronic, non-clinically significant, conditions (e.g., thyroid hormone replacement medication) may have been permitted provided the subject had been on a stable dose and dosing regimen for at least 3 months prior to Screening. Two subjects received concomitant medications. One subject received Benadryl (25 mg, once) for the treatment of an AE (paresthesia oral) and another subject received Levonorgestrel (intrauterine device) prophylactically as contraception.
16. Efficacy evaluation criteria	Pharmacokinetics The following pharmacokinetic parameters were derived from the plasma concentrations of entrectinib and M5 using noncompartmental methods: maximum observed concentration (C_{max}), time to C_{max} (t_{max}), area under the concentration-time curve (AUC) from Hour 0 to the last measurable concentration (AUC_{0-t}), AUC extrapolated to infinity ($AUC_{0-\infty}$), apparent terminal elimination rate constant (λ_z), apparent terminal elimination half-life ($t_{1/2}$), apparent systemic clearance (CL/F; entrectinib only), apparent volume of distribution during the terminal elimination phase (V_z/F; entrectinib only), and metabolite:parent ratio (MR_{AUC}) based on $AUC_{0-\infty}$.
17. Safety evaluation criteria	Safety and tolerability assessments included recording of adverse events (AEs), clinical laboratory evaluations, vital signs measurements, 12-lead ECGs, and physical examinations.
18. Statistical methods	Safety Descriptive statistics were calculated on the safety parameters. No formal inferential statistical analyses were planned or performed for the safety data. Pharmacokinetics Descriptive statistics (mean, median, minimum, maximum, standard deviation, geometric mean, and geometric coefficient of variation) were calculated for all pharmacokinetic parameters and pharmacokinetic concentration data. The primary parameters for analysis were C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of entrectinib and M5; AUC_{0-t} was also calculated and analyzed. A linear

	mixed model was applied to analyze the log-transformed primary pharmacokinetic parameters. The model assumed fixed effects for treatment, period, and sequence, and a random effect for subject within sequence. Estimates of geometric mean ratios on the original scale, together with the corresponding 90% confidence intervals (CIs), were derived for the comparisons between Test and Reference treatments.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	The subjects were healthy males (7) and females (7) between the ages of 23 and 56 years of age, inclusive, in each treatment sequence. The majority of subjects were White (85.7%) and Hispanic or Latino (71.4%). The mean BMI for all subjects was 26.6 kg/m².
20. Efficacy results	Pharmacokinetic Results Entrectinib pharmacokinetics were comparable between the F1 and F06 capsule formulations following administration of a single 600-mg entrectinib dose with a light meal. The plasma concentration versus time profiles were similar for both capsule formulations. Although entrectinib absorption from the F06 capsules appeared to be slightly slower compared with the F1 capsules (median time to last observed concentration [t_{lag}] of 0.5 versus 0.0 hours; median t_{max} of 5.0 versus 4.0 hours), plasma concentration versus time profiles were otherwise similar between the two formulations. Entrectinib peak and total exposures were similar between the F1 and F06 capsule formulations and, although this study was not designed to demonstrate bioequivalence between the two formulations, the 90% CIs of the ratio between treatment means were within the range 80% to 125% for both C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ and thereby met the standard criteria for bioequivalence. Entrectinib exposures in Period 1 were lower on average than corresponding exposures in Period 2, which was reflected as a statistically significant period effect in analyses of $AUC_{0-\infty}$ and AUC_{0-t} (e.g., $AUC_{0-\infty}$ was 16% lower in Period 1 than in Period 2). Overall variability was similar for both formulations, with geometric CV% for AUCs and C_{max} values ranging from 48.5% to 52.0% and 37.6% to 49.4%, respectively. Within-subject variability was also similar, with geometric CV% AUCs and C_{max} values of 14.7% to 15.4% and 18.8%, respectively. M5 pharmacokinetics were similar between the F1 and F06 capsule formulations following administration of a single 600-mg entrectinib dose with a light meal. Plasma concentration versus time profiles of M5 were comparable between the two formulations with a median t_{max} of 5.0 hours observed for both formulations and exposures were similar between the F1 and F06 formulations based on the statistical analysis results. Overall variability was similar for both formulations, with geometric CV% for AUCs and C_{max} ranging from 48.2% to 51.9% and 50.6% to 60.8%, respectively. Within-subject variability was also similar, with geometric CV% for AUCs and C_{max} from 18.1% to 21.0% and 23.1%, respectively.
21. Safety results	Single oral doses of entrectinib formulations F1 and F06 were well tolerated when given to healthy male and female subjects in this study.

	All treatment-emergent AEs (TEAEs) were mild in severity and were considered related to the study drug by the Investigator. The only TEAE preferred terms reported by >1 subject were headache, paraesthesia, and paraesthesia oral, which were reported by 2 subjects each. No clinically significant findings were noted from clinical laboratory evaluations, vital signs measurements, or 12-lead ECGs for this study.
22. Conclusion	• Entrectinib peak and total exposures were similar between the F1 and F06 capsule formulations. • Although this study was not designed to demonstrate bioequivalence between the two formulations, the 90% CIs of the ratio between treatment means lay within the range 80% to 125% for both C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ and thereby met the standard criteria for bioequivalence. • A statistically significant period effect on entrectinib AUCs was observed but is not considered to affect the comparisons between the two formulations. • M5 peak and total exposures were also similar between the F1 and F06 capsule formulations. • Single 600-mg oral doses of entrectinib were well tolerated when administered to healthy male and female subjects in this study, and the F1 and F06 formulations had comparable safety profiles with regards to frequency, relationship, and intensity of adverse events.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd


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


 F. Hoffmann-La Roche Ltd
 International Regulatory
 Basel, Switzerland
 Xavier Prugnard

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: ☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № GP41048. Рандомізоване відкрите перехресне дослідження з двома послідовностями, двома періодами, двома лікуваннями з вивчення відносної біодоступності ентректинібу в капсулах у формах випуску F1 і F06 після прийому їжі у здорових суб'єктів.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 12 грудня 2018 року (перша інформована згода) до 4 лютого 2019 року (заключне спостереження після дослідження).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 14 суб'єктів і 2 періоди лікування, фактична: 14 суб'єктів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна Вивчити відносну біодоступність ентректинібу в капсулах у формах випуску F1 та F06 після прийому їжі у здорових дорослих чоловіків та жінок. Вторинна Вивчити безпеку і переносимість однократної оральної дози 600 мг ентректинібу в капсулах у формах випуску F1 та F06 у здорових дорослих чоловіків та жінок.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було рандомізоване відкрите перехресне дослідження з двома послідовностями, двома періодами, двома лікуваннями з вивчення відносної біодоступності ентректинібу в капсулах у формах випуску F1 і F06 після прийому їжі у здорових дорослих чоловіків та жінок.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 60 років включно із індексом маси тіла від 18 до 32 кг/м ² включно та задовільним станом здоров'я на підставі даних медичного анамнезу, фізикального обстеження, основних показників

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

Головач І.Є.



	життєдіяльності організму, ЕКГ в 12 відведеннях та результатів лабораторних обстежень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Оральна доза ентректинібу становила 600 мг і застосовувалась як 3 капсули $\times$ 200 мг форми випуску F1 в капсулах. У кожен період лікування суб'єкти отримували однократну оральну дозу ентректинібу після стандартної легкої їжі з вмістом 250 Ккал, 12 г білку, 37 г вуглеводів і 7 г жиру; жир був джерелом приблизно 25% калорій.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Оральна доза ентректинібу становила 600 мг і застосовувалась як 3 капсули $\times$ 200 мг форми випуску F1 в капсулах. Суб'єкти отримували це лікування після стандартної легкої їжі (як описано у розділі 13).
15. Супутня терапія	Суб'єкти не повинні були приймати будь-які рецептурні або безрецептурні лікарські засоби, вітаміни або мінеральні речовини, починаючи з 14 дня до скринінгу і впродовж дослідження, за винятком випадків, коли дослідник надав попередню згоду. Впродовж дослідження дозволялось застосовувати ацетамінофен (парацетамол) до 2 г на добу, препарати для лікування НЯ, гормональні контрацептиви та замісну гормональну терапію. Ондансетрон був дозволений для лікування нудоти у окремих суб'єктів за рішенням дослідника. Інші ліки для хронічних, клінічно незначущих станів (наприклад, препарати для замісної терапії гормонами щитовидної залози) могли бути дозволені за умови, що суб'єкт отримував стабільну дозу та режим дозування принаймні 3 місяці до скринінгу. Два суб'єкти отримували супутнє лікування. Один суб'єкт отримував Бенадріл (25 мг, один раз в день) для лікування НЯ (парестезія ротової порожнини), а інший суб'єкт отримував Левоноргестрель (внутрішньоматкова спіраль) профілактично як контрацепцію.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетика Наступні фармакокінетичні параметри були обчислені на основі концентрації ентректинібу та M5 в плазмі за допомогою некомпартментних методів: максимальна спостережувана концентрація ($C_{\max}$), час до $C_{\max}$ ($t_{\max}$), площа під кривою «концентрація-час» від години 0 до останньої вимірюваної концентрації (AUC_{0-t}), AUC, екстрапольована до безкінечності ($AUC_{0-\infty}$), очевидна константа швидкості термінальної елімінації (λ_z), очевидний термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$), очевидний системний кліренс (CL/F; лише ентректиніб), очевидний об'єм розподілу під час термінальної фази виведення (V_z/F; лише ентректиніб) і співвідношення метаболіт:вихідний лікарський засіб (MR_{AUC}) на основі $AUC_{0-\infty}$.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
Головач І.Є.



17. Критерії оцінки безпеки	Оцінка безпеки та переносимості включала документування небажаних явищ (НЯ), клінічні лабораторні обстеження, оцінку основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ в 12 відведеннях та фізикальне обстеження.
18. Статистичні методи	Безпека За параметрами безпеки розраховано описову статистику. Формальний інференціальний статистичний аналіз не планувався та не проводився для даних з безпеки. Фармакокінетика Описові статистичні дані (середнє, медіана, мінімум, максимум, стандартне відхилення, середнє геометричне та геометричний коефіцієнт варіації) були розраховані для всіх фармакокінетичних параметрів та даних фармакокінетичної концентрації. Первинними параметрами для аналізу були C_{max} і $AUC_{0-\infty}$ ентректинібу та M5; також був обчислений та проаналізований показник AUC_{0-t}. Лінійна модель зі змішаними ефектами була застосована для аналізу логарифмічно трансформованих первинних параметрів фармакокінетики. Модель передбачала фіксовані ефекти для лікування, періоду та послідовності, а також випадковий ефект для суб'єкта всередині послідовності. Оцінки середніх геометричних коефіцієнтів у вихідній шкалі разом із відповідними 90% довірчими інтервалами (ДІ) були отримані для порівняння між випробовуваним та референтним лікуванням.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Суб'єкти були здоровими чоловіками (7) та жінками (7) віком від 23 до 56 років включно в кожній послідовності лікування. Більшість суб'єктів були європеїдної раси (85,7%) і латиноамериканцями (71,4%). Середній ІМТ для усіх суб'єктів становив 26,6 кг/м ² .
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати Фармакокінетика ентректинібу була порівнюваною між формами випуску в капсулах F1 і F06 після прийому однократної дози 600 мг ентректинібу із легкою їжею. Концентрації в плазмі порівняно з профілем часу були подібними для обох форм випуску в капсулах. Хоча абсорбція ентректинібу з капсул F06 була дещо повільнішою порівняно з капсулами F1 (медіана часу до останньої спостережуваної концентрації [t_{lag}] 0,5 проти 0 годин; медіана t_{max} 5 проти 4 годин), концентрації в плазмі порівняно з профілем часу в іншому були подібними між двома групами випуску. Максимальна та загальна експозиція ентректинібу були подібними між формами випуску в капсулах F1 та F06 і, хоча це дослідження не було розроблене для демонстрації біоеквівалентності між двома формами випуску, 90% ДІ для співвідношення між середніми за умовами випробування був

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
Головач І.Є.



	в межах від 80% до 125% для $C_{\max}$ і $AUC_{0-\infty}$ і тому відповідав стандартним критеріям для біоеквівалентності. Експозиція ентректинібу в період 1 була в середньому нижчою ніж відповідна експозиція в період 2, що було відображено як статистично значимий ефект періоду при аналізі $AUC_{0-\infty}$ і AUC_{0-1} (зокрема, показник $AUC_{0-\infty}$ був на 16% меншим в період 1 ніж в період 2). Загалом варіабельність була подібною для обох форм випуску, при цьому геометричний CV% для показників AUC і $C_{\max}$ варіював від 48,5% до 52% і від 37,6% до 49,4% відповідно. Внутрішньоіндивідуальна варіабельність також була подібною, із геометричним CV% для показників AUC та $C_{\max}$ від 14,7% до 15,4% і 18,8% відповідно. Фармакокінетика M5 була подібною між формами випуску в капсулах F1 і F06 після прийому однократної дози 600 мг ентректинібу із легкою їжею. Концентрації в плазмі порівняно з профілем часу для M5 були подібними між двома формами випуску із медіаною $t_{\max}$ 5 годин, що спостерігався для обох форм випуску, та експозиція була подібною між формами випуску F1 та F06 на основі результатів статистичного аналізу. Загалом варіабельність була подібною для обох форм випуску, при цьому геометричний CV% для показників AUC та $C_{\max}$ варіював від 48,2% до 51,9% та від 50,6% до 60,8%, відповідно. Внутрішньоіндивідуальна варіабельність також була подібною, із геометричним CV% для AUC та $C_{\max}$ від 18,1% до 21% і 23,1% відповідно.
21. Результати безпеки	Однократні оральні дози форм випуску ентректинібу F1 та F06 добре переносились при прийомі здоровими чоловіками та жінками в цьому дослідженні. Усі НЯ, які виникали під час лікування (TEAE), були легкого ступеня тяжкості і вважались дослідником пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом. Єдиними термінами переважного використання TEAE, повідомленими >1 суб'єктом, були головний біль, парестезія і парестезія ротової порожнини, про кожне з яких повідомляли 2 суб'єкти. В цьому дослідженні не спостерігались жодні клінічно значимі зміни за результатами клінічного лабораторного обстеження, основних показників життєдіяльності організму чи ЕКГ в 12 відведеннях.
22. Висновок (заклучення)	- Максимальна та загальна експозиції ентректинібу були подібними між формами випуску в капсулах F1 та F06. - Хоча це дослідження не було розроблене для демонстрації біоеквівалентності між двома формами випуску, 90% ДІ співвідношення між середніми за умовами випробування знаходився в межах від 80% до 125% для $C_{\max}$ та $AUC_{0-\infty}$ і тому відповідає стандартним критеріям для біоеквівалентності.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
Головач І.Є.



	• Спостерігався статистично значимий ефект періоду на AUC ентректинібу, однак не впливав на порівняння між двома формами випуску. • Максимальна та загальна експозиція M5 також були подібними між формами випуску в капсулах F1 та F06. • Однократні оральні дози 600 мг ентректинібу добре переносились при прийомі здоровими чоловіками та жінками в цьому дослідженні, і форми випуску F1 та F06 мали порівнювані профілі безпеки щодо частоти, зв'язку та інтенсивності небажаних явищ.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Підпис

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

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Хав'єр Пругнард

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
Головач І.Є.



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:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. RXDX-101-15. A 2-Part, Open-Label, Randomized, 2-Period, Single-Dose Study to Assess the Relative Bioavailability of 2 Entrectinib Formulations Under Fasting Conditions and the Effect of Food on the Entrectinib F06 Formulation in Healthy Adult Male Subjects.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From 16 Feb 2018 (first screening) till 06 Jun 2018 (date of last completed).
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 96 subjects (48 per part; 24 per treatment sequence). Actual: 83 subjects (48 per study part; 13 subjects from part 1 enrolled into part 2).
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary <u>Part 1:</u> to assess the relative bioavailability of a single oral dose of entrectinib F06 versus entrectinib F2A under fasting conditions in healthy adult male subjects. <u>Part 2:</u> to assess the effect of a high-fat meal on the PK of a single oral dose of entrectinib F06 in healthy adult male subjects. Secondary <u>Part 1:</u> to evaluate the safety and tolerability of a single oral dose of entrectinib F06 and entrectinib F2A under fasting conditions in healthy adult male subjects. <u>Part 2:</u> to evaluate the safety and tolerability of a single oral dose of entrectinib F06 under fed and fasting conditions in healthy adult male subjects.
11. Design of the clinical trial	This study was a phase 1, 2-part, 2-way crossover study conducted to assess the relative bioavailability of entrectinib F06 commercial formulation (hereafter referred to as entrectinib F06) compared with the entrectinib F2A clinical-use formulation (hereafter referred to as entrectinib F2A) (part 1) and to assess the effects of a high-fat, high-

	calorie meal on the PK profile of entrectinib F06 (part 2). Each part was conducted as an individual, 2-period, open-label, randomized study. Study parts were conducted sequentially.
12. Main inclusion criteria	The main criteria for inclusion were that subjects be healthy, nonsmoking adult males, 18 to 55 years of age inclusive, and able to swallow multiple capsules.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	The entrectinib formulations tested in this study were F06 oral capsules, 200 mg each and F2A oral capsules, 200 mg each. All entrectinib was administered orally with approximately 240 mL of water. Part 1 (Entrectinib Formulation Comparison) Treatment A: Entrectinib 600 mg (3 × 200 mg F06 capsules) at hour 0 on day 1 following an overnight fast. Treatment B: Entrectinib 600 mg (3 × 200 mg F2A capsules) at hour 0 on day 1 following an overnight fast. Part 2 (Food Effect Assessment) Treatment C: Entrectinib 600 mg (3 × 200 mg F06 capsules) at hour 0 on day 1 following an overnight fast. Treatment D: Entrectinib 600 mg (3 × 200 mg F06 capsules) at hour 0 on day 1, administered 30 minutes after the start of a high-fat, high-calorie breakfast. <u>Ondansetron</u> Ondansetron as Zofran® (or generic equivalent) was supplied as 8 mg orally disintegrating tablets On day 1 of each period, a single dose of 16 mg ondansetron was to be administered without water approximately 30 minutes prior to entrectinib administration as a prophylactic antiemetic agent. An additional dose of ondansetron may also be administered approximately 8 to 12 hours post-entrectinib dosing at the principal investigator (PI) or designee's discretion.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not Applicable
15. Concomitant therapy	Concomitant medications were prohibited as listed in the exclusion criteria. After randomization, acetaminophen (up to 2g per 24 hours) may have been administered at the discretion of the PI or designee. Thyroid hormone replacement medication may have been permitted if the subject had been on the same stable dose for the last 3 months prior to day 1 of period 1. In Part 1, two subjects received concomitant therapy. One subject received acetaminophen, and the other received acetaminophen, ondansetron, diphenhydramine, metoclopramide, and ibuprofen,. In Part 2, a total of 4 subjects received concomitant medications: one subject received topical tolnaftate, one subject received cannabidiol oil and whey protein, one subject received acetaminophen, and one subject received a combination cold and flu medication.
16. Efficacy evaluation criteria	Endpoints for Evaluation: Pharmacokinetics

	The following PK parameters were evaluated for entrectinib in plasma, as appropriate: area under the concentration-time curve from time 0 to up to 24 hours postdose (AUC_{0-24}), area under the concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration (AUC_{last}), area under the concentration-time curve from time zero to infinity (AUC_{INF}), apparent total clearance (CL/F), maximum plasma drug concentration (C_{max}), analyte concentration in the plasma measured at 24 hours postdose (C_{24h}), time to last observed quantifiable plasma concentration (T_{last}), time to reach maximum plasma concentration (T_{max}), half-life ($t_{1/2}$), apparent volume of distribution (V_z/F), apparent first order terminal elimination rate constant (λ_z), and percent AUC_{INF} that is calculated by extrapolation from AUC_{last} ($\%AUC_{extrap}$). In order to assess the bioequivalence of a single oral dose of entrectinib F06 versus entrectinib F2A under fasting conditions (part 1) and the impact of a high-fat, high-calorie meal on F06 exposures (part 2), comparisons of treatments in each respective study part were conducted. Bioequivalence assessment was performed on C_{max}, AUC_{last}, and AUC_{INF} parameters of entrectinib for each study part.
17. Safety evaluation criteria	The safety variables evaluated included adverse events (AEs), clinical laboratory tests, vital signs, 12-lead electrocardiograms (ECGs), and ophthalmic examinations.
18. Statistical methods	Analysis Populations <i>PK Population:</i> All subjects with evaluable PK profiles were included in the PK population. <i>Safety Population:</i> All subjects who received at least one dose of entrectinib were included in the safety evaluations. Statistical Analysis <u>PK Analysis</u> PK parameters were evaluated and reported in a separate PK report by Ignyta according to a separate PK statistical analysis plan (SAP). The plasma PK parameters were derived using validated Phoenix WinNonlin[®] software version 6.4.0.768 (Pharsight Corp., CA). The PK parameters C_{max}, AUC_{last}, and AUC_{INF} for entrectinib were analyzed using a linear mixed effects model to calculate the geometric least-squares mean (LSM) ratio using natural log (ln)-transformed data. A 90% confidence interval (CI) was constructed around the ratio of the geometric LSM for the PK parameters. Bioequivalence criteria were met if the 90% CIs for the ratios of LSM of the ln-transformed C_{max}, AUC_{last}, and AUC_{INF} of entrectinib fell within 80% and 125%. PK data on the metabolite, M5, were provided as supportive information only. <u>Safety Analysis</u> All clinical safety and tolerability data collected on enrolled subjects were listed by subject and chronologically by assessment time points. This included rechecks, unscheduled assessments, and early termination. Subjects in the safety population were included in safety summarization. No inferential statistics were performed.

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	All 83 subjects were male. In part 1, the majority of subjects were white (88%) and Hispanic or Latino (73%). In part 2, the majority of subjects were white (88%) and Hispanic or Latino (71%). In part 1, the mean age of subjects was 37.8 years and the mean body mass index (BMI) was 26.680 kg/m². In part 2, the mean age of subjects was 39.1 years and the mean BMI was 26.938 kg/m².
20. Efficacy results	Pharmacokinetics Both entrectinib F06 and entrectinib F2A formulations were readily absorbed with detectable entrectinib at 0.5 hour postdose following a single oral 600 mg dose of entrectinib F06 and entrectinib F2A under the fasted condition in part 1 and entrectinib F06 under fasted and fed conditions in part 2. The median T_{max} of entrectinib ranged from 3 to 5 hours postdose across treatments. Entrectinib declined with an average half-life ranging from 18 to 19 hours, supporting a once daily dose regimen. In both parts 1 and 2, entrectinib was partially converted to its active metabolite (M5), with M5 exposures measuring approximately 30% of entrectinib exposures following a single oral entrectinib dose. In part 1, entrectinib F06 was determined to be bioequivalent to entrectinib F2A with geometric mean ratios and 90% C_{is} within 80% to 125%. In part 2, the statistical assessments of C_{max}, AUC_{last}, and AUC_{INF} showed that food had no impact on entrectinib F06 exposures with geometric mean ratio and 90% CI bounds of geometric mean ratio within 80% to 125% when entrectinib F06 was administered in a fasted state and following a high-fat, high-calorie meal.
21. Safety results	No deaths or SAEs occurred in this study. Overall, a total of 108 treatment-emergent adverse events (TEAEs) (105 mild [grade 1], 2 moderate [grade 2] and 1 severe [grade 3]) were reported by 33 of 48 (69%) subjects in part 1 of this study. A total of 60 TEAEs (58 mild [grade 1] and 2 moderate [grade 2]) were reported by 31 of 48 (65%) subjects in part 2. The majority of TEAEs in both study parts were mild in severity. Two subjects were discontinued due to laboratory TEAEs associated with out-of-range laboratory values in part 2 including mild (grade 1) increased blood creatine kinase (CK) in 1 subject and mild (grade 1) increased blood CK and increased aspartate aminotransferase (AST) in 1 subject. No clinically significant trends were noted in laboratory assessments, vital signs, or ECGs following treatments in either part 1 or part 2.
22. Conclusion	- Entrectinib F06 was determined to be bioequivalent to entrectinib F2A with geometric mean ratios and 90% CI within 80% to 125%. - Food had no impact on entrectinib F06 exposures with geometric mean ratio and 90% CI bounds of geometric mean ratios for C_{max} and AUC within 80% to 125% when entrectinib F06 was administered in a fasted state versus following a high-fat, high-calorie meal. - A single oral dose of entrectinib F06 and entrectinib F2A under fasting conditions, and a single oral dose of entrectinib F06 under fed

	and fasted conditions, were generally safe and well tolerated by the healthy adult male subjects in this study.
--	---

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd



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



F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Xavier Prugnard

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:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № RXDX-101-15. Відкрите, рандомізоване дослідження однократної дози з 2 частин та 2 періодів з оцінки відносної біодоступності 2 форм випуску ентректинібу натще та впливу їжі на форму випуску F06 ентректинібу у здорових дорослих чоловіків.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 16 лютого 2018 року (перший скринінг) до 6 червня 2018 року (дата завершення участі в дослідженні останнього суб'єкта).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 96 суб'єктів (48 на частину дослідження; 24 на послідовність лікування), фактична: 83 суб'єкти (48 на частину дослідження; 13 суб'єктів з частини 1 включені в частину 2).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна <u>Частина 1:</u> оцінити відносну біодоступність однократної оральної дози ентректинібу F06 порівняно з ентректинібом F2A при прийомі натще у здорових дорослих чоловіків. <u>Частина 2:</u> оцінити вплив їжі з високим вмістом жиру на ФК однократної оральної дози ентректинібу F06 у здорових дорослих чоловіків. Вторинна <u>Частина 1:</u> оцінити безпеку і переносимість однократної оральної дози ентректинібу F06 та ентректинібу F2A при прийомі натще у здорових дорослих чоловіків. <u>Частина 2:</u> оцінити безпеку і переносимість однократної оральної дози ентректинібу F06 при прийомі після їжі та натще у здорових дорослих чоловіків.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було перехресним двостороннім дослідженням 1 фази, із 2 частин, яке проводилось з метою оцінки відносної біодоступності комерційної форми випуску ентректинібу F06

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

ГОЛОВАЧ І.Є.



	(далі під назвою ентректиніб F06) порівняно із формою випуску ентректинібу для застосування в клінічних дослідженнях F2A (далі під назвою ентректиніб F2A) (частина 1) і оцінки впливу висококалорійної їжі з високим вмістом жиру на ФК профіль ентректинібу F06 (частина 2). Кожна частина проводилась як окреме відкрите рандомізоване дослідження з 2 періодів. Частини дослідження проводились послідовно.
12. Основні критерії включення	Основні критерії включення: здорові дорослі чоловіки, які не курять, віком від 18 до 55 років включно, і які здатні проковтнути кілька капсул.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Випробовуваними формами випуску ентректинібу в цьому дослідженні були оральні капсули F06, по 200 мг кожна і оральні капсули F2A по 200 мг. Увесь ентректиніб застосовувався орально із приблизно 240 мл води. Частина 1 (порівняння форм випуску ентректинібу) Лікування А: ентректиніб 600 мг (3 капсули × 200 мг F06) в годину 0 дня 1 вранці натще. Лікування В: ентректиніб 600 мг (3 капсули × 200 мг F2A) в годину 0 дня 1 вранці натще. Частина 2 (оцінка впливу їжі) Лікування С: ентректиніб 600 мг (3 капсули × 200 мг F06) в годину 0 дня 1 вранці натще. Лікування D: ентректиніб 600 мг (3 капсули × 200 мг F06) в годину 0 дня 1, що застосовували через 30 хвилин після початку висококалорійного сніданку з високим вмістом жиру. <u>Ондансетрон</u> Ондансетрон як препарат Zofran® (або еквівалентний генерик) постачався у вигляді таблеток для розсмоктування по 8 мг. У день 1 кожного періоду однократна доза 16 мг ондансетрону застосовувалась без води приблизно за 30 хвилин до прийому ентректинібу у якості профілактичного протиблювотного засобу. Додаткову дозу ондансетрону також могли застосовувати приблизно через 8–12 годин після прийому ентректинібу за рішенням головного дослідника або уповноваженої особи.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Супутня терапія була заборонена, оскільки зазначена в критеріях виключення. Після рандомізації ацетамінофен (до 2 г впродовж 24 годин) міг застосовуватись за рішенням головного дослідника або уповноваженої особи. Препарати для заміни гормонів щитовидної залози могли бути дозволені, якщо суб'єкт отримував аналогічну стабільну дозу протягом останніх 3 місяців до дня 1 періоду 1. У частині 1 два суб'єкти отримували супутню терапію. Один суб'єкт отримував ацетамінофен, а інший отримував ацетамінофен, ондансетрон, дифенгідрамін, метоклопрамід та ібупрофен.



	У частині 2 загалом 4 суб'єкти отримували супутню терапію. Один суб'єкт отримував толнафтат місцево, один суб'єкт отримував масло каннабідіолу та лактопротеїн, один суб'єкт отримував ацетамінофен і один суб'єкт отримував комбіновані ліки від застуди та грипу.
16. Критерії оцінки ефективності	Кінцеві точки для оцінки: Фармакокінетика Наступні ФК параметри оцінювались для ентректинібу в плазмі належним чином: площа під кривою «концентрація-час» від часу 0 до 24 годин після дозування (AUC_{0-24}), площа під кривою «концентрація-час» від часу 0 до часу останньої вимірюваної концентрації (AUC_{last}), площа під кривою «концентрація-час» від часу 0 до безкінечності (AUC_{INF}), очевидний загальний кліренс (CL/F), максимальна концентрація лікарського засобу в плазмі крові (C_{max}), концентрація аналіту в плазмі, визначена через 24 години після дозування (C_{24h}), час до останньої спостережуваної кількісно вимірюваної концентрації в плазмі (T_{last}), час до досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{max}), період напіввиведення ($t_{1/2}$), очевидний об'єм розподілу (V_z/F), очевидна константа швидкості термінальної елімінації першого проходження (λ_z) і відсоток AUC_{INF}, який обчислюється шляхом екстраполяції з AUC_{last} ($\%AUC_{extrap}$). З метою оцінити біоеквівалентність однократної оральної дози ентректинібу F06 порівняно з ентректинібом F2A натще (частина 1) і вплив висококалорійної їжі з високим вмістом жиру на експозицію F06 (частина 2), було виконане порівняння лікування в кожній відповідній частині дослідження. Оцінка біоеквівалентності проводилась на основі параметрів C_{max}, AUC_{last} та AUC_{INF} ентректинібу в кожній частині дослідження.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінюваними змінними безпеки були небажані явища (НЯ), результати клінічних лабораторних тестів, фізикального обстеження, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ в 12 відведеннях та офтальмологічне обстеження.
18. Статистичні методи	<u>Популяція, що аналізується:</u> <i>ФК популяція:</i> усі суб'єкти із оцінюваним ФК профілем були включені в популяцію ФК. <i>Популяція безпеки:</i> усі суб'єкти, які отримали щонайменше одну дозу ентректинібу, були включені в оцінку безпеки. <u>Статистичний аналіз:</u> <i>ФК аналіз:</i> ФК параметри оцінювались і повідомлялись в окремому ФК звіті компанією Ignyta відповідно до окремого плану статистичного аналізу (САП) ФК. Параметри ФК в плазмі були отримані за допомогою валідованого програмного забезпечення Phoenix WinNonlin® версії 6.4.0.768 (Pharsight Corp., CA). Параметри ФК (C_{max}, AUC_{last} і AUC_{INF}) для ентректинібу аналізувались за допомогою лінійної моделі зі змішаними ефектами для обчислення геометричного середнього,

ПЕРЕКЛАД ВІСНИКА
ГОЛОВАЧ І.Є.



	обчисленого методом найменших квадратів (LSM) за допомогою даних, трансформованих за допомогою натурального логарифма (ln). 90% ДІ був побудований навколо співвідношення геометричного LSM для ФК параметрів. Критерії біоеквівалентності були досягнуті, якщо 90% ДІ для співвідношень LSM логарифмічно трансформованих AUC_{last}, AUC_{INF} і C_{max} ентректинібу потрапляли в межі 80–125%. Дані щодо ФК метаболіту ентректинібу M5 були надані лише як додаткова інформація. <i>Аналіз безпеки:</i> Усі дані з клінічної безпеки та переносимості, отримані у включених в дослідження суб'єктів, були зазначені за суб'єктом і хронологічно за часовими точками виконання оцінки. Це включало повторні перевірки, позапланові оцінки та дострокове припинення. Суб'єкти в популяції аналізу безпеки були включені в узагальнення безпеки. Інференціальна статистика не проводилась.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усі 83 суб'єкти були чоловіками. В частині 1 більшість суб'єктів були європеїдної раси (88%) і латиноамериканцями (73%). В частині 2 більшість суб'єктів були європеїдної раси (88%) і латиноамериканцями (71%). В частині 1 середній вік суб'єктів становив 37,8 років і середній індекс маси тіла (ІМТ) становив 26,680 кг/м². В частині 2 середній вік суб'єктів становив 39,1 років і середній ІМТ становив 26,938 кг/м².
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати Форми випуску ентректинібу F06 і F2A швидко абсорбувались із виявленням ентректинібу через 0,5 години після дозування після прийому однократної оральної дози 600 мг ентректинібу F06 і ентректинібу F2A натще в частині 1 та ентректинібу F06 натще та після прийому їжі в частині 2. Медіана T_{max} ентректинібу варіювала від 3 до 5 годин після дозування усіх типів лікування. Ентректиніб знижувався із періодом напіввиведення в діапазоні від 18 до 19 годин, що підтримує режим дозування один раз в день. В частинах 1 і 2 ентректиніб частково перетворювався на його активний метаболіт (M5), при цьому експозиція M5 становила приблизно 30% експозиції ентректинібу після прийому однократної оральної дози ентректинібу. У частині 1 було виявлено, що ентректиніб F06 є біоеквівалентним ентректинібу F2A із відношенням середньгеометричних величин та 90% ДІ в межах від 80% до 125%. У частині 2 статистична оцінка C_{max}, AUC_{last} і AUC_{INF} показала, що їжа не впливала на експозицію ентректинібу F06 із відношенням середньгеометричних величин та 90% ДІ відношення середньгеометричних величин в межах від 80% до 125%, коли ентректиніб F06 застосовувався натще і після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жиру.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



21. Результати безпеки	У цьому дослідженні не повідомлялось про випадки смерті чи серйозні небажані явища. Загалом всього 108 небажаних явищ, які виникали під час лікування (ТЕАЕ) (105 легкого ступеня [ступеня 1], 2 середнього ступеня [ступеня 2] та 1 тяжке [ступеня 3]) були повідомлені у 33 із 48 (69%) суб'єктів в частині 1 цього дослідження. Загалом 60 ТЕАЕ (58 легкого ступеня [ступеня 1] і 2 середнього ступеня [ступеня 2]) були повідомлені у 31 із 48 (65%) суб'єктів в частині 2. Більшість ТЕАЕ в обох частинах дослідження були легкого ступеня тяжкості. Два суб'єкти передчасно вибули з дослідження через ТЕАЕ з боку лабораторних обстежень із лабораторними значеннями за межами діапазону в частині 2, включаючи підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) легкого ступеня (ступеня 1) у 1 суб'єкта і підвищення рівня КФК в крові легкого ступеня (ступеня 1) та підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) у 1 суб'єкта. Не спостерігались клінічно значимі тенденції в результатах лабораторного обстеження, основних показниках життєдіяльності організму чи ЕКГ після лікування в частині 1 або частині 2.
22. Висновок (заклучення)	• Було встановлено, що ентректиніб F06 є біоеквівалентним ентректинібу F2A із відношенням середньоеометричних величин та 90% ДІ в межах від 80% до 125%. • Їжа не впливала на експозицію ентректинібу F06 із відношенням середньоеометричних величин та межами 90% ДІ відношення середньоеометричних величин для C_{max} та AUC в межах від 80% до 125%, коли ентректиніб F06 застосовували натще порівняно з прийомом після висококалорійної їжі з високим вмістом жиру. • Однократна оральна доза ентректинібу F06 і ентректинібу F2A натще і однократна оральна доза ентректинібу F06 після прийому їжі та натще загалом була безпечною та добре переносилась здоровими дорослими чоловіками в цьому дослідженні.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис

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

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Хав'єр Пругнард



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:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. RXDX-101-14. A Phase 1 Study to Evaluate the Potential Pharmacokinetic Interaction Between Entrectinib and Midazolam in Cancer Patients.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From 14 Nov 2017 (date of first enrollment) till 16 Jul 2018 (clinical data cutoff – study ongoing).
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA (3 study centers)
9. Number of study participants	Planned: 15 patients. Actual: 15 patients.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary To evaluate the effect of multiple doses of entrectinib on the single-dose PK of midazolam and the pharmacologically active midazolam metabolite 1-hydroxymidazolam.
11. Design of the clinical trial	This study is an ongoing phase 1, open-label, multicenter study in patients with advanced solid tumors evaluating the effect of multiple-dose entrectinib on single-dose midazolam PK and any of its pharmacologically active metabolites.
12. Main inclusion criteria	1. Histologically or cytologically confirmed diagnosis of advanced or metastatic solid tumors not responsive to standard therapies or for which there is no effective therapy. Patients enrolled prior to protocol amendment 1 (06 Nov 2017) were required to have advanced or metastatic solid tumors harboring NTRK1/2/3 (subsequently referred to as TRK), ROS1, or ALK molecular alterations. Following protocol amendment 1, patients were no longer required to have tumors harboring TRK, ROS1, or ALK molecular alterations, although it was preferred. 2. At least 2 weeks or 5 half-lives, whichever was shorter, must have elapsed after prior chemotherapy or small molecule targeted therapy, respectively, at the time of the start of midazolam administration.

	3. At least 4 weeks must have elapsed since prior antibody-directed therapy treatment before the start of midazolam administration. 4. Prior radiotherapy was allowed if more than 14 days had elapsed since the end of treatment. Patients who received brain irradiation must have completed whole brain radiotherapy at least 14 days prior and/or stereotactic radiosurgery at least 7 days prior to the start of midazolam administration. 5. Age ≥ 18 years. 6. ECOG performance status score of ≤ 1. 7. Adequate hematologic, liver and renal function. 8. Was able to swallow entrectinib intact without chewing, crushing, or opening the capsules. 9. Was able to provide prior genomic testing results. 10. Females of childbearing potential were to have a negative serum pregnancy test during screening and could not be breastfeeding or intending to become pregnant during the study.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Entrectinib (RXDX-101) was formulated as oral 200 mg hard gelatin capsules (formulation F06). Patients were administered once daily oral entrectinib (600 mg; 3×200 mg capsules) with approximately 240 mL of water under fasted conditions on study days 8 and 21, and under fed conditions on study days 9 and 22. On study day 10 through day 20, patients self-administered oral entrectinib within 30 minutes of consuming a full meal, at the same time each day. Midazolam was formulated as 2 mg midazolam hydrochloride (equivalent to 1 mL of 2 mg/mL) oral syrup. On study days 1, 8, and 21, patients were administered a single dose of midazolam (2 mg midazolam hydrochloride oral syrup) under fasting conditions (defined as no food from at least 2 hours before dosing until 4 hours after dosing) in the investigative site's Drug Development Unit.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	All 14 patients in the safety analysis set took one or more concomitant medications during the study. The most commonly used concomitant medications were ondansetron (35.7%), acetaminophen (35.7%), acetylsalicylic acid (28.6%), biotin (28.6%), lorazepam (28.6%), colecalciferol (21.4%), docusate sodium (21.4%), oxycodone (21.4%), pantoprazole sodium sesquihydrate (21.4%), pyridoxine hydrochloride (21.4%), sodium chloride (21.4%), ascorbic acid (14.3%), atorvastatin calcium (14.3%), baclofen (14.3%), calcium (14.3%), calcium carbonate (14.3%), hydrocodone/paracetamol, levothyroxine (14.3%), levothyroxine sodium (14.3%) and lidocaine (14.3%).
16. Efficacy evaluation criteria	Endpoints for Evaluation PK endpoints were calculated for midazolam and its metabolite 1-hydroxymidazolam when possible, using noncompartmental methods: area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to the

	last quantifiable concentration (AUC_{last}), AUC from time zero extrapolated to infinity (AUC_{inf}), maximum observed concentration (C_{max}), time of maximum observed concentration (T_{max}), and apparent terminal half-life ($t_{1/2}$) following oral administration. Plasma may also have been assayed for entrectinib and other metabolites, but the results from these assays were reported in order to confirm adequate plasma concentrations of entrectinib and M5 and no formal non-compartmental analysis was performed.
17. Safety evaluation criteria	Safety endpoints were evaluated by incidence of AEs and serious AEs using NCI CTCAE v4.03 as well as changes in clinical laboratory values, vital sign measurements, and ECG parameters.
18. Statistical methods	Safety data, including adverse events (AEs), clinical laboratory parameters, and ECGs, will be summarized by treatment period (midazolam alone or midazolam with entrectinib) using descriptive statistics. Analysis Populations: - <i>Enrolled analysis set</i> consists of all patients who enrolled into the study. - <i>Safety analysis set</i> consists of all patients who received at least 1 dose of study drug (midazolam or entrectinib). - <i>PK analysis set</i> consists of all patients who were enrolled in the study and had evaluable PK data. The safety analysis set includes all safety data collected during the PK portion of the study, including AEs, clinical laboratory parameters, and ECG, summarized by treatment period (day 1 through day 7) with day 1 midazolam alone and midazolam with entrectinib (day 8 and day 21) using descriptive statistics. Safety data collected during the continued access portion of the study was summarized separately. The PK analysis includes C_{max}, T_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf} and $t_{1/2}$ for midazolam and 1-hydroxymidazolam and the molar AUC_{inf} ratio of 1-hydroxymidazolam to midazolam, all summarized by descriptive statistics. Individual patient and group median plasma concentration-time profiles (linear and semi-logarithmic scales) were generated for each analyte and treatment. A mixed effects model with fixed effect for treatment (midazolam alone or midazolam in the presence of entrectinib) and a random patient effect were used to analyze the logarithms of AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max}. For each treatment comparison (midazolam in the presence of entrectinib relative to midazolam alone), a point estimate and 90% confidence interval were provided for the geometric mean ratio.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Of the 14 patients receiving 1 dose of entrectinib, 9 patients (64.3%) were female and 5 patients (35.7%) were male. The majority of patients were Caucasian (92.9%), and 1 patient (7.1%) was African American. The median age was 64.5 years (range: 50 to 79 years). At baseline, 9 patients (64.3%) had an ECOG performance status of 1 (restricted in physically strenuous activity) and 5 patients (35.7%) had an ECOG performance status of 0 (fully active).

20. Efficacy results	Pharmacokinetics - A single oral dose of entrectinib 600 mg did not affect midazolam exposure (AUC). These observations were based on PK data from 12 patients in which the geometric mean ratio of the midazolam PK parameters when coadministered with entrectinib versus midazolam alone were 100% (90% CI: 86.8–116) and 66.1% (90% CI: 55.8–78.3) for AUC_{inf} and C_{max}, respectively. - Multiple oral doses of entrectinib 600 mg increased the exposure (AUC) of midazolam. These observations were based on PK data from 10 patients in which the geometric mean ratio of the midazolam PK parameters when coadministered with entrectinib versus midazolam alone were 150% (90% CI: 129–173) and 78.6% (90% CI: 65.9–93.7) for AUC_{inf} and C_{max}, respectively.
21. Safety results	The median duration of entrectinib treatment was 15 days during the PK portion (for 12 of 14 patients; 85.7%) and the median number of entrectinib treatment cycles was 2 (with a median duration of 33 days) during the continued access portion. Of the 14 patients in the study, 12 patients (85.7%) experienced at least 1 treatment-emergent adverse event (TEAE), of which 11 patients (78.6%) experienced TEAEs considered to be related to entrectinib and 2 patients (14.3%) experienced TEAEs considered to be related to midazolam. TEAEs occurring in ≥2 patients were than dysgeusia, fatigue, gait disturbance, diarrhea, anemia, confusional state, peripheral sensory neuropathy, muscle spasms, muscle weakness, arthralgia, myalgia, ascites, constipation, vomiting, dehydration, rash, and hypotension. Overall, 1 patient experienced maximum grade 1 TEAEs, 7 patients experienced maximum grade 2 TEAEs, and 3 patients experienced maximum grade 3 TEAEs. No grade 4 TEAEs were reported. Two patients experienced SAEs: - One patient experienced SAEs considered to be related to treatment (grade 2 muscular weakness, grade 3 hypoxia, and grade 3 orthostatic hypotension) leading to dose reduction, and experienced grade 5 pneumonia unrelated to study drug during the continued access portion of the study. - One patient experienced an SAE that led to interruption of entrectinib (grade 3 dehydration) and an SAE of grade 3 urinary tract infection that was considered unrelated to study drug. No AEs occurred during the PK portion of the study that led to discontinuation of midazolam or entrectinib. Three patients (21.4%) required entrectinib dose modifications during the PK portion, and 7 patients (50%) required entrectinib dose modifications during the continued access portion of the study. The most frequent entrectinib-related AEs were gait disturbance, fatigue, dysgeusia, peripheral sensory neuropathy, diarrhea, confusional state, muscular weakness, arthralgia, muscular spasms, myalgia, and rash. There were no clinically significant changes in hematology and clinical laboratory assessments. There was no suggestion of liver

	injury or clinically significant QTcF interval changes with entrectinib treatment during the study.
22. Conclusion	Entrectinib did not increase midazolam exposure (AUC) following a single dose; however, following multiple doses, entrectinib increased midazolam exposure by 50% with the 90% confidence interval excluding an increase of two-fold. Therefore, entrectinib is considered to be a weak inhibitor of CYP3A. Entrectinib was well tolerated in both the PK and continued access portions of the study, with predominantly grade 1 or 2 TEAEs reported.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd


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


 F. Hoffmann-La Roche Ltd
 International Regulatory
 Basel, Switzerland
 Xavier Prugnard

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: ☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати	
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № RXDX-101-14. Дослідження 1 фази з оцінки потенційної фармакокінетичної взаємодії між ентректинібом та мідазоламом у пацієнтів із раком.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Із 14 листопада 2017 року (дата включення першого учасника) по 16 липня 2018 року (дата завершення збору клінічних даних – дослідження триває).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США (3 центри дослідження)
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 15 пацієнтів. Фактично: 15 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна Оцінити вплив багаторазових доз ентректинібу на ФК одноразової дози мідазоламу та фармакологічно активного метаболіту мідазоламу – 1-гідроксимідазоламу.
11. Дизайн клінічного випробування	Це відкрите багатоцентрове дослідження 1 фази, що триває, за участю пацієнтів із поширеними солідними пухлинами, в якому оцінюється вплив багаторазових доз ентректинібу на ФК одноразової дози мідазоламу РК та будь-якого з його фармакологічно активних метаболітів.
12. Основні критерії включення	1. Гістологічно або цитологічно підтверджений діагноз поширених або метастатичних солідних пухлин, які не відповідають на стандартну терапію, або для яких не існує ефективної терапії. Від пацієнтів, включених до дослідження до поправки в протокол № 1 (6 листопада 2017 року), вимагалось мати поширені або метастатичні пухлини з молекулярними змінами NTRK1/2/3 (у подальшому позначаються як TRK), ROS1 або ALK. Після внесення поправки до протоколу № 1 від пацієнтів більше не вимагалось мати пухлини із молекулярними змінами TRK, ROS1 або ALK, хоча таким пацієнтам віддавали перевагу.

ПЕРЕКЛАД В
ГОЛОВАЧ І.Є.



	2. Щонайменше 2 тижні або 5 періодів напіввиведення, залежно від того, що є коротшим, повинно минути після попередньої хіміотерапії або таргетної терапії малими молекулами, відповідно, на час початку прийому мідазоламу. 3. Щонайменше 4 тижні повинно минути з часу попередньої антитіло-спрямованої терапії до початку прийому мідазоламу. 4. Попередня променева терапія дозволялась, якщо пройшло більше 14 днів із дати завершення лікування. Пацієнтам, які отримували опромінення головного мозку, необхідно завершити опромінення всього головного мозку щонайменше за 14 днів та/або стереотаксичну хіміотерапію щонайменше за 7 днів до початку прийому мідазоламу. 5. Вік ≥ 18 років. 6. Оцінка функціонального стану за ECOG ≤ 1. 7. Належні функціональні показники крові, печінки та нирок. 8. Були здатні ковтати ентректиніб інтактним не розжовуючи, подрібнюючи або відкриваючи капсули. 9. Були здатні надати результати попереднього геномного тестування. 10. Жінки дітородного віку повинні мати негативний тест на вагітність сироватки крові під час скринінгу та не повинні годувати груддю або завагітніти під час дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ентректиніб (RXDX-101) був у формі твердих желатинових капсул по 200 мг для перорального прийому (форма випуску F06). Пацієнти приймали ентректиніб один раз на добу перорально (600 мг; 3 капсули $\times$ 200 мг) приблизно з 240 мл води натще у дні дослідження 8 і 21 та після прийому їжі в дні дослідження 9 і 22. У дні дослідження 10–20 пацієнти самостійно приймали ентректиніб перорально впродовж 30 хвилин після повноцінного прийому їжі кожного дня в один і той же час. Мідазолам був у формі орального сиропу мідазоламу гідрохлориду по 2 мг (еквівалент: 1 мл сиропу 2 мг/мл). У дні дослідження 1, 8 і 21 пацієнти отримували одноразову дозу мідазоламу (2 мг мідазоламу гідрохлориду у вигляді орального сиропу) натще (визначено я відсутність прийому їжі протягом щонайменше 2 годин перед дозуванням та 4 годин після дозування) у підрозділі з розробки лікарського засобу в центрі дослідження.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Усі 14 пацієнтів у популяції аналізу безпеки отримували одне чи більше супутнє лікування протягом дослідження. Найбільш часто застосовуваними лікарськими засобами були ондансетрон (35,7 %), ацетаминофен (35,7 %), кислота ацетилсаліцилова (28,6 %), біотин (28,6 %), лоразепам (28,6 %), холекальциферол (21,4 %), натрію докзат (21,4 %), оксикодон (21,4 %), пантопразол натрію сесквігідрат (21,4 %), піридоксину гідрохлорид (21,4 %), натрію хлорид (21,4 %), кислота аскорбінова (14,3 %), аторвастатин (14,3 %), кальцій (14,3 %), баклофен (14,3 %).

ПЕРЕКЛАД В
ГОЛОВАЧ І.Є.



	(14,3 %), кальцій (14,3 %), кальцію карбонат (14,3 %), гідроксон/парацетамол, левотироксин (14,3 %), левотироксин натрію (14,3 %) та лідокаїн (14,3 %).
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Кінцеві точки для оцінки</u> Були обчислені ФК кінцеві точки для мідазоламу та його метаболіту 1-гідроксимідазоламу, коли це можливо, за допомогою некомпартментних методів: площа під кривою «концентрація-час» (AUC) від часу нуля до останньої кількісно вимірювальної концентрації (AUC_{last}), AUC від часу нуля, екстрапольована до нескінченості (AUC_{inf}), максимальна спостережувана концентрація (C_{max}), час до досягнення максимальної спостережуваної концентрації (T_{max}) та очевидний термінальний період напіввиведення (t_{1/2}) після перорального прийому. Плазма також могла оцінюватись для ентректинібу та інших метаболітів, однак результати цих аналізів повідомлялися з метою підтвердити належну концентрацію ентректинібу та M5 у плазмі крові, та формальний некомпартментний аналіз не проводився.
17. Критерії оцінки безпеки	Кінцеві точки з безпеки оцінювались за частотою НЯ та серйозних НЯ з використанням NCI CTCAE версії 4.03, а також за зміною показників клінічних лабораторних тестів, визначених основних показників життєдіяльності організму та параметрів ЕКГ.
18. Статистичні методи	Дані з безпеки, включаючи небажані явища (НЯ), клінічні лабораторні показники та ЕКГ, будуть резюмовані за періодом лікування (лише мідазолам або мідазолам з ентректинібом) за допомогою описової статистик. Популяція аналізу: - Популяція для аналізу включених пацієнтів складається з усіх пацієнтів, включених в дослідження. - Популяція для аналізу безпеки складається з усіх пацієнтів, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного лікарського засобу (мідазолам або ентректиніб). - Популяція для аналізу ФК складається з усіх пацієнтів, включених до дослідження, які мають ФК дані, що підлягають оцінці. Популяція для аналізу безпеки включає усі дані з безпеки під час ФК частини дослідження, включаючи НЯ, показники клінічних лабораторних тестів та ЕКГ, резюмовані за періодом лікування (з дня 1 по день 7) із днем 1 лише мідазоламу та мідазоламу з ентректинібом (день 8 та день 21) за допомогою описової статистики. Дані з безпеки, отримані під час частини дослідження з безперервного доступу, були резюмовані окремо. ФК аналіз включає C_{max}, T_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf} та t_{1/2} для мідазоламу та 1-гідроксимідазоламу, а також молярне співвідношення AUC_{inf} 1-гідроксимідазоламу до мідазоламу – усі – резюмовані методом описової статистики. Були розраховані профілі концентрації в плазмі крові час для окремих пацієнтів та медіани для групи пацієнтів лінійна та

ГОЛОВАЧ І.Є.



	напівлогарифмічна шкали) для кожного аналізу та лікування. Модель змішаних ефектів для лікування (лише мідазолам або мідазолам у присутності ентректинібу) та випадковий ефект пацієнта використовувались для аналізу логарифмів AUC_{inf} , AUC_{last} та C_{max} . Для кожного порівняння лікування (мідазолам у присутності ентректинібу відносно лише мідазоламу) точкова оцінка та 90 % довірчий інтервал були надані для відношення геометричних середніх.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Із 14 пацієнтів, які отримували 1 дозу ентректинібу, 9 пацієнтів (64,3 %) були жінками та 5 пацієнтів (35,7 %) були чоловіками. Більшість пацієнтів були європеоїдної раси (92,9 %) та 1 пацієнт (7,1 %) був афро-американцем. Середній вік становив 64,5 року (діапазон: 50–79 років). На початковому рівні 9 пацієнтів (64,3 %) мали оцінку 1 функціонального стану за ECOG (обмеження у фізичному навантаженні) та 5 пацієнтів (35,7 %) мали оцінку 0 функціонального стану за ECOG (повністю активні).
20. Результати ефективності	Фармакокінетика - одноразова пероральна доза ентректинібу 600 мг не впливала на експозицію (AUC) мідазоламу. Ці спостереження ґрунтувались на ФК даних від 12 пацієнтів, у яких відношення геометричних середніх ФК параметрів мідазоламу при супутньому застосуванні із ентректинібом проти застосування лише мідазоламу, становили 100 % (90 % ДІ: 86,8–116) і 66,1 % (90 % ДІ: 55,8–78,3) для AUC_{inf} і C_{max}, відповідно. - множинні пероральні дози ентректинібу 600 мг призводили до зростання експозиції (AUC) мідазоламу. Ці спостереження ґрунтувались на ФК даних від 10 пацієнтів, у яких відношення геометричних середніх для ФК параметрів мідазоламу при супутньому застосуванні із ентректинібом проти застосування лише мідазоламу становили 150 % (90 % ДІ: 129–173) і 78,6 % (90 % ДІ: 65,9–93,7) для AUC_{inf} та C_{max}, відповідно.
21. Результати безпеки	Середня тривалість лікування ентректинібом становила 15 днів протягом частини дослідження з вивчення ФК (для 12 із 14 пацієнтів; 85,7 %), середнє число циклів лікування ентректинібом становило 2 (із середньою тривалістю 33 дні) протягом частини дослідження з продовженим доступом. Із 14 пацієнтів у цьому дослідженні у 12 пацієнтів (85,7 %) розвинулось щонайменше 1 небажане явище, що виникло під час лікування (TEAE), з них у 11 пацієнтів (78,6 %) виникло TEAE, яке було розцінене пов'язаним із лікуванням ентректинібом та у 2 пацієнтів (14,3 %) виникли TEAE, які вважались пов'язаними з мідазоламом. TEAE, які виникли у ≥ 2 пацієнтів, були порушення смаку, слабкість, порушення ходи, діарея, анемія, сплутаність свідомості, периферична сенсорна нейропатія, м'язові спазми, м'язова слабкість, артралгія, міалгія, асцит, запор, блювота, зневоднення, висип і гіпотонія. Загалом у 1 пацієнта виникло TEAE максимального ступеня 1, у 7 пацієнтів – TEAE



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:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance according to item 1 (sub-item 1.1) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Protocol No. RXDX-101-13. A Phase 1 Single-Center, Fixed-Sequence, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Oral Doses of Entrectinib on the Pharmacokinetics of Oral Digoxin in Healthy Subjects.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From 27 Sep 2017 (date of first dose) till 13 Oct 2017 (date of last completed).
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 10 subjects. Actual: 10 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary To evaluate the effect of entrectinib on the single-dose pharmacokinetics (PK) of digoxin. Secondary To assess the safety and tolerability of the concomitant administration of entrectinib with digoxin.
11. Design of the clinical trial	This was a phase 1, single center, open-label, fixed sequence study designed to evaluate the effect of entrectinib on the PK of oral digoxin in healthy subjects.
12. Main inclusion criteria	The main criteria for inclusion were that subjects be healthy, nonsmoking adult males or females, 18 to 55 years of age with a weight of at least 50 kg and body mass index (BMI) between 18 and 30 kg/m ² , inclusive.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Entrectinib (formulation F2A), three 200 mg capsules (600 mg total) orally, administered once in fasted state on day 11 one hour (± 10 minutes) prior to digoxin administration.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Digoxin (Impax Laboratories, Inc), two 0.25 mg tablets (0.5 mg total) orally, administered once in the fasted state on day 1 and day 11.

15. Concomitant therapy	Standard medical treatment(s) taken by the subject upon study entry were maintained throughout the study. The subjects were not allowed to take any prescription medication within 14 days of study drug dosing. Subjects were not allowed to take any non-prescription medication or megadose (intake of 20 to 600 times the recommended daily dose) vitamin within 7 days prior to entrance into the clinical research facility and for the duration of the study, except acetaminophen, which could be used at any time in the study for treatment of an AE at a dose of up to 2000 mg/24 hours. No concomitant medications were given during the study.
16. Efficacy evaluation criteria	Endpoints for Evaluation. Pharmacokinetics: Blood PK samples for digoxin concentration were collected prior to dosing and at 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, and 144 hours postdose on study days 1 (digoxin only) and 11 (digoxin + entrectinib). The following PK parameters were calculated for digoxin (periods 1 and 2) using noncompartmental methods: C_{max}, time of maximum observed concentration (T_{max}), AUC from time zero to the last quantifiable concentration (AUC_{last}), AUC from time zero extrapolated to infinity (AUC_{INF}), apparent oral clearance (CL/F), apparent volume of distribution (V_z/F), and apparent terminal half-life ($t_{1/2}$). Urine samples for determination of digoxin concentration were collected over the intervals 0 to 4 hours, 4 to 8 hours, 8 to 24 hours, 24 to 48 hours, and 48 to 72 hours after digoxin dosing on study days 1 and 11. Urine parameters for digoxin included amount excreted in urine over 72 hours (Ae_{0-72}), fraction of the dose excreted in urine as unchanged drug over 72 hours (Fe_{0-72}), and renal clearance (CL_R).
17. Safety evaluation criteria	The safety variables evaluated were adverse events (AEs), 12-lead electrocardiograms (ECGs), vital signs, physical examinations, ophthalmic examinations, and clinical laboratory assessments.
18. Statistical methods	<u>Statistical Analysis Populations:</u> <i>Full Analysis Set:</i> All subjects who were enrolled in the study. <i>Safety Analysis Set:</i> All subjects who were enrolled in the study and received at least 1 dose of study drug (digoxin or entrectinib). <i>PK Analysis Set:</i> All subjects who were enrolled in the study and had evaluable PK data. The PK Analysis Set is further defined in a separate PK statistical analysis plan (SAP). Statistical Analyses: <u>PK Analysis:</u> To assess the effect of entrectinib on the PK of digoxin, the primary PK parameters, AUC_{INF}, AUC_{last}, and C_{max} of digoxin from period 1 (digoxin alone) and period 2 (digoxin + entrectinib) were statistically analyzed using a mixed-effects model. Following natural log (Ln) transformation, C_{max}, AUC_{INF}, and AUC_{last} for digoxin were analyzed using a mixed-effects analysis of variance model, with treatment within period as fixed effects and subject as a random effect. The point estimate and 90% CI for the difference between treatments (digoxin + entrectinib versus digoxin only) was constructed. Lack of

	interaction between entrectinib and digoxin was to be concluded if the 90% CI for the ratio entrectinib + digoxin/digoxin alone was fully contained within 80% to 125% for C_{max}, AUC_{INF}, and AUC_{last}. Safety Analysis: Safety data were summarized with descriptive statistics. Laboratory data were graded according to the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); values outside of the normal reference ranges were flagged in the data listings and a list of clinically significantly abnormal values was to be presented. Adverse events and treatment-emergent adverse events (TEAEs) were mapped to system organ class (SOC) and preferred term (PT) using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 20.0 and summarized.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	All 10 subjects were male. The mean age was 35.6 years (range: 24 to 53 years). Eight subjects (80.0%) were White and 2 subjects (20.0%) were Black or African American.
20. Efficacy results	Pharmacokinetic Results Digoxin Plasma PK: digoxin C_{max}, AUC_{last}, and AUC_{INF} were approximately 28%, 19%, and 18% higher when digoxin was coadministered with entrectinib than digoxin alone, respectively. Entrectinib coadministration delayed the oral absorption of digoxin. Following a single oral dose of digoxin alone, a median T_{max} of 1 hour was observed. The median T_{max} was delayed to 2 hours when digoxin was administered with a 600 mg oral dose of entrectinib. The mean CL/F of digoxin was 14.7 and 12.5 L/h for digoxin alone and with entrectinib, respectively. The mean $t_{1/2}$ of digoxin was estimated to be approximately 36 hours when administered alone and 41 hours when administered with entrectinib. Digoxin Urine PK: The Ae_{0-72} and Fe_{0-72} were slightly higher (~10%) when digoxin was coadministered with entrectinib compared to digoxin alone. The CL_R of digoxin was similar between treatments.
21. Safety results	No deaths, serious AEs, or withdrawals due to an AE were reported during the study. No TEAEs were reported during period 1 (treatment with digoxin alone). During period 2 (treatment with entrectinib + digoxin), 4 subjects (40.0%) experienced at least 1 TEAE. All reported TEAEs were within the gastrointestinal disorders and nervous system disorders SOCs. Each of the TEAEs was assessed by the investigator as mild in severity. Three subjects experienced 5 TEAEs that were assessed by the investigator as related to entrectinib. No clinically significant laboratory, vital signs, physical examination, or ECG results were observed during this study.
22. Conclusion	Following a single oral dose, entrectinib coadministration with digoxin increased the digoxin exposures by 28% for C_{max} and 18% to 19% for AUC_{last} and AUC_{INF}. In addition, oral absorption of digoxin was delayed with entrectinib. The results indicate that entrectinib is a weak P-gp inhibitor. Entrectinib coadministration with digoxin had minimal effect on digoxin renal clearance, suggesting a minor role of renal P-gp inhibition by entrectinib.

	Entrectinib 600 mg appeared to be safe and well tolerated when coadministered with digoxin 0.5 mg in healthy subjects in this study.
--	--

Applicant (Marketing Authorization Holder)

F. Hoffmann-La Roche Ltd



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



F. Hoffmann-La Roche Ltd
International Regulatory
Basel, Switzerland
Xavier Prugnard

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:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № RXDX-101-13. Відкрите одноцентрове дослідження 1 фази з фіксованою послідовністю з вивчення впливу пероральних доз ентректинібу на фармакокінетику перорального дигоксину у здорових суб'єктів.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 27 вересня 2017 року (дата прийому першої дози) до 13 жовтня 2017 року (дата завершення участі останнього учасника).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 10 суб'єктів . Фактично: 10 суб'єктів .
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна Оцінити вплив ентректинібу на фармакокінетику (ФК) одноразової дози дигоксину. Вторинна Оцінити безпеку та переносимість супутнього застосування ентректинібу та дигоксину.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите одноцентрове дослідження 1 фази з фіксованою послідовністю з вивчення впливу пероральних доз ентректинібу на фармакокінетику перорального дигоксину у здорових суб'єктів.
12. Основні критерії включення	Основними критеріями включення були: здорові з медичної точки зору дорослі чоловіки та жінки, які не палять, віком від 18 до 55 років та масою тіла щонайменше 50 кг та індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 30 кг/м ² включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ентректиніб (форма випуску F2A), три капсули по 200 мг (загалом 600 мг) перорально, що застосовувався одноразово натще в день 11 за одну годину (± 10 хвилин) до прийому дигоксину.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Дигоксин (Imprax Laboratories, Inc), дві таблетки по 0,25 мг (0,5 мг загалом) перорально, що застосовувався одноразово натще в день 1 і день 11.
15. Супутня терапія	Прийом стандартного медичного лікування, яке суб'єкт отримувал на момент включення до дослідження, продовжувався впродовж дослідження. Суб'єкту не дозволялось приймати будь-які рецептурні лікарські засоби протягом 14 днів дозування досліджуваного лікарського засобу. Суб'єктам не дозволялось приймати будь-які безрецептурні лікарські засоби або мегадоз (دوزи, що від 20 до 600 разів перевищують рекомендовану добову дозу) вітамінів протягом 7 днів перед до входу до клінічного дослідницького закладу та протягом дослідження, за винятком ацетамінофену, який можна було приймати в будь-який час під час дослідження для лікування НЯ у дозі до 2000 мг/24 години. Супутнє лікування не застосовувалось під час дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Кінцеві точки для оцінки: Фармакокінетика: ФК зразки крові для визначення концентрації дигоксину отримували перед дозуванням та через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120 і 144 години після дозування в дні дослідження 1 (лише дигоксин) і 11 (дигоксин + ентректиніб). Наступні ФК параметри були обчислені для дигоксину (періоди 1 і 2) за допомогою некомпартментних методів: C_{max}, час до максимальної спостережуваної концентрації (T_{max}), AUC від часу нуля до останньої кількісно вимірювальної концентрації (AUC_{last}), AUC від часу нуля, екстрапольований на нескінченність (AUC_{INF}), очевидний пероральний кліренс (CL/F), очевидний об'єм розподілу (V_z/F) та очевидний термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$). Зразки сечі для визначення концентрації дигоксину отримували протягом інтервалів від 0 до 4 годин, від 4 до 8 годин, від 8 до 24 годин, від 24 до 48 годин і від 48 до 72 годин після дозування дигоксину в дні дослідження 1 та 11. Параметри сечі для дигоксину включали кількість екскретованої сечі протягом 72 годин (A_{e0-72}), частина дози, що виводиться із сечею у незміненому вигляді протягом 72 годин (F_{e0-72}) і нирковий кліренс (CL_R).
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінюваними змінними з безпеки були небажані явища (НЯ), ЕКГ в 12 відведеннях, основні показники життєдіяльності організму, результати фізикального обстеження, результати офтальмологічного обстеження та результати клінічних лабораторних тестів.
18. Статистичні методи	<u>Популяція статистичного аналізу:</u> <i>Популяція повного аналізу:</i> Усі суб'єкти, які були включені до цього дослідження. <i>Популяція аналізу безпеки:</i> Усі суб'єкти, які були включені до цього дослідження та отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного лікарського засобу (дигоксин або ентректиніб).

ПЕРЕКЛАД ВІСНИ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	<i>Популяція аналізу ФК:</i> Усі суб'єкти, які були включені до цього дослідження та мали оцінювані дані з ФК. Популяція аналізу ФК далі охарактеризована як окремий план статистичного аналізу ФК (SAP). Статистичний аналіз: <u>ФК аналіз:</u> Оцінити вплив ентректинібу на ФК дигоксину, первинні ФК параметри, AUC_{INF}, AUC_{last} і C_{max} дигоксину з періоду 1 (лише дигоксин) і періоду 2 (дигоксин + ентректиніб) статистично аналізувались за допомогою моделі змішаних ефектів. Після перетворення за допомогою натурального логарифму (Ln) аналізувались C_{max}, AUC_{INF} та AUC_{last} для дигоксину за допомогою аналізу змішаних ефектів моделі дисперсії, із лікуванням протягом періоду як фіксовані ефекти та суб'єктом як випадковий ефект. Було виконане точкове оцінювання та 90 % ДІ для різниці між лікуванням (дигоксин + ентректиніб проти лише дигоксину). Висновок про відсутність взаємодії між ентректинібом та дигоксином робили, якщо 90 % ДІ для співвідношення ентректиніб + дигоксин/лише дигоксин знаходилися повністю в межах 80–125 % для C_{max}, AUC_{INF} та AUC_{last}. <u>Аналіз безпеки:</u> Дані з безпеки були резюмовані за допомогою описової статистики. Лабораторні дані були оцінені відповідно до Загальних термінологічних критеріїв для оцінки небажаних явищ (СТСАЕ) Національного інституту раку (NCI); значення, що виходять за межі нормальних референтних діапазонів, були позначені в списках даних, і повинен був бути наданий перелік клінічно значущих аномальних значень. Небажані явища та НЯ, які виникали під час лікування (TEAE), були закодовані та резюмовані за класом системи органів (КСО) та терміном переважного використання Медичного словника термінології для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 20.0.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усі 10 суб'єктів були чоловіками. Середній вік становив 35,6 року (діапазон: 24–53 роки). Вісім суб'єктів (80 %) були європеїдної раси і 2 суб'єкти (20 %) були негроїдної раси або афроамериканцями.
20. Результати ефективності	Фармакокінетичні результати <u>ФК дигоксину в плазмі крові:</u> C_{max}, AUC_{last} та AUC_{INF} для дигоксину при супутньому застосуванні дигоксину з ентректинібом були вищими приблизно на 28 %, 19 % і 18 %, відповідно, порівняно із застосування лише дигоксину. Супутнє застосування ентректинібу відстрочувало пероральну абсорбцію дигоксину. Після прийому лише одноразової пероральної дози дигоксину, спостерігалась медіана T_{max} на рівні 1 години. Медіана T_{max} була відстрочена до 2 годин коли дигоксин приймався з пероральною дозою 600 мг ентректинібу. Середній CL/F для дигоксину становив 14,7 і 12,5 л/годину для прийому лише дигоксину та дигоксину з ентректинібом, відповідно. Середній $t_{1/2}$

ГОЛОВАЧ І.Є.



	дигоксину становив приблизно 36 годин при застосуванні без ентректинібу та 41 годину при застосуванні з ентректинібом. <u>ФК дигоксину в сечі:</u> Ae_{0-72} і Fe_{0-72} були дещо вищими (~ 10 %) при супутньому застосуванні дигоксину та ентректинібу порівняно лише з дигоксином. CL_R дигоксину був подібним між групами лікування.
21. Результати безпеки	У цьому дослідженні не повідомлялось про випадки смерті, серйозні небажані явища чи передчасне вибуття через НЯ. Протягом періоду 1 не повідомлялось про небажані явища, які виникали під час лікування (TEAE) (лікування лише дигоксином). Протягом періоду 2 (лікування ентректинібом + дигоксином) у 4 суб'єктів (40 %) виникло щонайменше 1 TEAE. Усі повідомлені TEAE були з боку КСО «Порушення з боку травної системи» та «Порушення з боку нервової системи». Кожне TEAE було оцінене дослідником як легкого ступеня тяжкості. У трьох суб'єктів виникли 5 TEAE, які були розцінені дослідником як пов'язані з ентректинібом. Протягом цього дослідження не спостерігалось клінічно значущих результатів лабораторних обстежень, основних показників життєдіяльності організму, фізикального обстеження чи ЕКГ.
22. Висновок (заклучення)	Після прийому одноразової пероральної дози супутнє застосування ентректинібу із дигоксином призводило до зростання експозиції дигоксину на 28 % для C_{max} та від 18 % до 19 % для AUC_{last} та AUC_{INF}. Окрім того, пероральна абсорбція дигоксину була відстрочена при прийомі із ентректинібом. Результати свідчать, що ентректиніб є слабким інгібітором Р-гр. Супутнє застосування ентректинібу з дигоксином мало мінімальний вплив на нирковий кліренс дигоксину, що свідчить про незначну роль пригнічення ентректинібом ниркового Р-гр. Ентректиніб у дозі 600 мг виявився безпечним та добре переносимим при супутньому застосуванні з дигоксином у дозі 0,5 мг у здорових суб'єктів у цьому дослідженні.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис

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

Підпис

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
Відділ з міжнародних регуляторних питань
Базель, Швейцарія
Хав'єр Пругнард

