

Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	ROZLYTREK®
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
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-101-12. A Phase 1, Open-Label, Single-Center Study to Evaluate the Effect of a Strong CYP3A4 Inhibitor (Itraconazole) and a Strong CYP3A4 Inducer (Rifampin) on the Pharmacokinetics of Entrectinib in Healthy Adult Subjects.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From 27 Oct 2017 (date of first dose) till 20 Dec 2017 (date of last visit completed).
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 20 subjects (10 per cohort). Actual: 20 subjects (10 per cohort).
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary To assess the effects of itraconazole as a strong cytochrome P450 (CYP) 3A4 inhibitor and rifampin as a strong CYP3A4 inducer on the pharmacokinetics (PK) of entrectinib. Secondary To evaluate the safety and tolerability of entrectinib when taken with itraconazole or rifampin in healthy male adult subjects.
11. Design of the clinical trial	This was a Phase 1, single-center, open-label, fixed-sequence, 2-cohort study designed to evaluate the potential PK interactions between itraconazole and entrectinib and rifampin and entrectinib in healthy male adult subjects.

12. Main inclusion criteria	The main criteria for inclusion were that subjects be healthy, nonsmoking adult males, 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	<p>Cohort 1: Entrectinib, one 100 mg capsule orally, administered once in the fasted state on day 1 during period 1 and 1 hour after itraconazole administration on day 14 during period 2.</p> <p>Cohort 2: Entrectinib, three 200 mg capsules (600 mg total) orally, administered once in the fasted state on day 1 during period 1 and concurrently with rifampin administration on day 21 during period 2.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Cohort 1: Itraconazole 200 mg (20 mL oral solution [10 mg/mL]) (Janssen Pharmaceuticals, Inc.) was administered orally once daily on day 10 through day 19 in period 2.</p> <p>Cohort 2: Two rifampin 300 mg capsules (Lannett Company, Inc.) were administered orally once daily on day 10 through day 25 in period 2.</p>
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 dosing or within 5 half-lives if the drug had a long half-life (whichever was longer). Use of drugs or substances with enzyme-inducing properties, such as St. John's Wort, and strong CYP3A4 inhibitors were not allowed within 4 weeks prior to the first administration of study drug. Subjects were not allowed to take any non-prescription medication, herbal supplement, or megadose (intake of 20 to 600 times the recommended daily dose) vitamin or herbal products within 7 days prior to dosing and for the duration of the study, except acetaminophen, which could have been taken any time during the study for treatment of an AE at a dose of up to 2000 mg per 24 hours.
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Endpoints for Evaluation</p> <p>Pharmacokinetics:</p> <p>The following PK parameters were calculated for entrectinib using noncompartmental methods: maximum observed plasma concentration (C_{max}), time of maximum observed plasma concentration (T_{max}), area under the plasma concentration-time curve (AUC) from time zero to the last quantifiable concentration (AUC_{last}), AUC from time zero extrapolated to infinity (AUC_{INF}), apparent total plasma clearance (CL/F), apparent volume of distribution (V_z/F), apparent terminal rate constant (λ_z), and apparent plasma terminal elimination half-life (t_{1/2}).</p>
17. Safety evaluation criteria	The safety variables evaluated were adverse events (AEs), safety laboratory tests, vital signs, 12-lead electrocardiograms (ECGs), and physical and ophthalmic examinations.
18. Statistical methods	<p><u>Statistical Analysis Populations:</u></p> <p><i>Full Analysis Set:</i> All subjects who were enrolled in the study.</p> <p><i>Safety Analysis Set:</i> All subjects who were enrolled in the study and received at least 1 dose of any study drug.</p> <p><i>PK Analysis Set:</i> All subjects who were enrolled in the study and had evaluable PK data.</p> <p>Statistical Analyses</p> <p><u>PK Analysis:</u></p> <p>Plasma concentrations of entrectinib and its metabolites, as applicable, were summarized by nominal time points, cohort, and treatment period using descriptive statistics (ie, n, arithmetic mean, CV%, standard deviation [SD], geometric mean, minimum, median, maximum) by treatment. Pharmacokinetic parameters were listed and summarized using appropriate descriptive statistics by treatment period.</p> <p>The effects of itraconazole (perpetrator drug) on the PK of entrectinib was assessed in cohort 1 subjects and the effects of rifampin (perpetrator drug) was assessed in cohort 2 subjects. For each</p>

cohort, the analysis was performed using a mixed-effects model with fixed effect for treatment (entrectinib alone or entrectinib with either itraconazole or rifampin) and subject as a random effect on the log-transformed (natural logarithm) PK parameters C_{max} , AUC_{INF} , and AUC_{last} . A point estimate and 90% CI interval were provided for the geometric least-squares mean (LSM) ratio of each parameter. Lack of interaction between itraconazole and entrectinib was to be concluded if the 90% CI for the geometric LSM ratio of entrectinib in the presence of itraconazole or rifampin and entrectinib alone was fully contained within 80% to 125% for C_{max} , AUC_{INF} , and AUC_{last} .

Safety Analysis:

Safety data were summarized using descriptive statistics. Individual and summary blood pressures, heart rate, ECG parameters, and clinical laboratory data (hematology, serum biochemistry, and urinalysis) and other data were presented in tabular form with mean, median, SD, and range (minimum and maximum) as appropriate. For the laboratory safety data, out-of-range values were flagged in the data listings and a list of clinically significantly abnormal values was to be presented. Adverse events and treatment-emergent AEs (TEAEs) were coded to system organ class and preferred term using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 20.0 and summarized.

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)

All subjects were male. In cohort 1, the mean age was 43.5 years (range: 28 to 55 years). Seven subjects (70%) were White and 3 subjects (30%) were Black or African American. In cohort 2, the mean age was 30.7 years (range: 18 to 48 years). Eight subjects (80.0%) were White, 1 subject (10.0%) was Black or African American, and 1 subject was other African (10%).

20. Efficacy results

Pharmacokinetic Results

Plasma Pharmacokinetics of Entrectinib (Cohort 1, Entrectinib Alone or With Itraconazole):

Entrectinib C_{max} , AUC_{last} , and AUC_{INF} were approximately 73%, 426%, and 504% higher, respectively, when entrectinib was coadministered with itraconazole compared with entrectinib alone. The mean elimination $t_{1/2}$ of entrectinib following administration of entrectinib with itraconazole (51 hours) was longer than that of entrectinib alone (20 hours).

Plasma Pharmacokinetics of Entrectinib (Cohort 2, Entrectinib Alone or With Rifampin):

Entrectinib C_{max} , AUC_{last} , and AUC_{INF} were approximately 56%, 77%, and 77% lower, respectively, when entrectinib was coadministered with rifampin compared with entrectinib alone. Entrectinib half-life was reduced from 16.9 to 10.2 hours.

The PK results observed for entrectinib and M5 are shown in table 1 and 2.

Table 1: Mean (%CV) Plasma Pharmacokinetics of M5

Cohort (Entrectinib Dose)	Period	Treatment	Mean CV%	T_{max}^a	C_{max}	T_{last}^a (h)	AUC_{0-24}	AUC_{last}	AUC_{INF}	C_{24h} (nM)	$t_{1/2}$ (h)	M5/Entrectinib Ratio	
				(h)	(nM)	(h)	(nM·h)	(nM·h)	(nM·h)			C_{max}	AUC_{INF}
Cohort 1 (100 mg)	Period 1	Control (n=10)	Mean CV%	5.00 3.00-5.00	55.1 31.9	120 72.0-144	642 29.1	1520 33.1	1780 27.0	18.4 28.6	41.8 ^c 25.0	0.151 26.4	0.288 28.2
	Period 2	Itraconazole Co-administration (n=9 ^b)	Mean CV%	6.00 5.00-48.0	33.9 40.7	144 142-144	579 34.8	2860 25.9	4490 ^d 30.5	24.4 27.3	92.1 ^c 33.2	0.0538 33.5	0.124 29.1
Cohort 2 (600 mg)	Period 1	Control (n=10)	Mean CV%	5.00 4.00-5.00	445 71.8	120 118-124	4960 65.7	11000 52.8	12000 51.5	145 52.3	34.1 12.7	0.234 58.8	0.337 56.2
	Period 2	Rifampin Co-administration (n=10)	Mean CV%	3.00 2.00-6.00	110 21.1	72.0 48.0-96.0	877 24.0	1330 29.4	1580 23.2	15.0 28.1	32.2 ^c 29.0	0.136 23.3	0.187 28.0

^a T_{max} and T_{last} are represented by median (range); ^b Subject 0001-0105 did not complete Period 2 (entrectinib was not administered); ^c Summary statistics for $t_{1/2}$ are considered to be unreliable as more than half of available

data points ($t_{1/2}$ values) used in computation were considered unreliable; ^d Summary statistics for AUC_{INF} are considered to be unreliable as more than half of the subjects have a % AUC_{extrap} value greater than 20%.

Table 2: Statistical Assessment for the Effect of Itraconazole and Rifampin on Entrectinib PK

Cohort	Test (N)/Reference (N) ^a	PK parameter	Geometric LSM ^b		Geometric LSM Ratio (%)		
			Test	Control	Ratio ^c	90% CI (lower)	90% CI (upper)
1	Itraconazole Coadministration (9)/Control (9) ^d	C_{max} (nM)	615	355	173	137	218
		AUC_{last} (nM·h)	30500	5790	526	401	691
		AUC_{INF} (nM·h)	36100	5970	604	454	804
2	Rifampin Coadministration (10)/Control (10)	C_{max} (nM)	807	1810	44.4	35.3	55.9
		AUC_{last} (nM·h)	8300	35900	23.1	18.2	29.4
		AUC_{INF} (nM·h)	8440	36300	23.3	18.4	29.5

^a Test: With co-administration of itraconazole or rifampin, Reference: administration of entrectinib alone, N: subject number in the analysis; ^b LSM: Least Squared Mean; ^c Ratio of Itraconazole/Control or Rifampin/Control; ^d Subject 0001-0105 did not complete Period 2 (entrectinib was not administered).

21. Safety results

No deaths or serious adverse events (SAEs) were reported during the study. One subject in cohort 1 was discontinued from the study on day 13 of period 2 due to an AE (alanine aminotransferase [ALT] increased), which was assessed by the investigator as unrelated to entrectinib but related to itraconazole.

There were no AEs reported during period 1 (entrectinib alone) in either cohort. Therefore, all TEAEs reported in the study occurred during period 2 of cohort 1 (entrectinib + itraconazole) and cohort 2 (entrectinib + rifampin). All TEAEs were assessed by the investigator as mild in severity. All 10 subjects (100%) in cohort 2 experienced chromaturia during period 2, an expected pharmacological effect of rifampin, which was assessed by the investigator as related to rifampin and not clinically significant. No clinically significant trends in the clinical laboratory results, vital signs, ECGs or physical examinations were observed.

22. Conclusion

Coadministration of a strong CYP3A4 inhibitor (itraconazole) with entrectinib increased entrectinib exposures (AUC_{INF}) by approximately 5-fold. Coadministration of a strong inducer (rifampin) with entrectinib decreased entrectinib exposures by approximately 77%. These results suggest that entrectinib is likely a sensitive substrate of CYP3A4.

Entrectinib appeared to be safe and well tolerated when coadministered with itraconazole or rifampin in healthy adult male subjects. .

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:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № RXDX-101-12. Відкрите одноцентрове дослідження 1 фази з оцінки впливу сильного інгібітора СYP3A4 (ітраконазолу) та сильного індуктора СYP3A4 (рифампін) на фармакокінетику ентректинібу у здорових дорослих суб'єктів.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Із 27 жовтня 2017 року (дата отримання першої дози) до 20 грудня 2017 року (дата завершення останнього візиту).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 20 суб'єктів (10 у когорті). Фактично: 20 суб'єктів (10 у когорті).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна Оцінити вплив ітраконазолу як сильного інгібітора цитохрому P450 (CYP) 3A4 та рифампіну як сильного індуктора СYP3A4 на фармакокінетику (ФК) ентректинібу. Вторинна Оцінити безпеку та переносимість ентректинібу при прийомі із ітраконазолом або рифампіном у здорових дорослих чоловіків.

ПЕРЕКЛАД ВІРИ
ГОЛОВАЧ І.Є.



11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове, відкрите дослідження 1 фази із фіксованою послідовністю та 2 когортами, розроблене для оцінки потенційних ФК взаємодій між ітраконазолом та ентректинібом і рифампіном та ентректинібом у здорових дорослих чоловіків.
12. Основні критерії включення	Основні критерії включення: здорові дорослі чоловіки, які не палять, віком від 18 до 55 років із 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	<p>Когорта 1: Ентректиніб одна капсула по 100 мг перорально одноразово натще в день 1 впродовж періоду 1 та через 1 годину після прийому ітраконазолу в день 14 впродовж періоду 2.</p> <p>Когорта 2: Ентректинібу по три капсули по 200 мг (600 мг загалом) перорально одноразово натще у день 1 впродовж періоду 1 і одночасно з прийомом рифампіну в день 21 впродовж періоду 2.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Когорта 1: Ітраконазол 200 мг (оральний розчин по 20 мл [10 мг/мл]) (Janssen Pharmaceuticals, Inc.) застосовувався перорально один раз на добу з дня 10 по день 19 у період 2.</p> <p>Когорта 2: Дві капсули рифампіну по 300 мг (Lannett Company, Inc.) застосовувались перорально один раз на добу з дня 10 по день 25 день у період 2.</p>
15. Супутня терапія	Прийом стандартного медичного лікування, яке суб'єкт отримував при включенні до дослідження, продовжувався впродовж дослідження. Суб'єктам не дозволялося приймати будь-які рецептурні препарати протягом 14 днів дозування або впродовж 5 періодів напіввиведення, якщо лікарський засіб мав тривалий період напіввиведення (залежно від того, що довше). Застосування лікарських засобів або субстанцій із фермент-індукуючими властивостями, таких як звіробій та сильні інгібітори CYP3A4, не дозволялось протягом 4 тижнів перед першим прийомом досліджуваного лікарського засобу. Суб'єктам не дозволялось приймати будь-які безрецептурні лікарські засоби, рослинні добавки або мегадози (دوزи, що від 20 до 600 разів перевищують рекомендовану добову дозу) вітамінів або рослинних препаратів протягом 7 днів перед дозуванням 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 за 24 години.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Кінцеві точки для оцінки:</p> <p>Фармакокінетика:</p> <p>Наступні ФК параметри були обчислені для ентректинібу за допомогою некомпартментних методів: максимальна спостережувана концентрація лікарського засобу в плазмі крові (C_{max}), час до досягнення максимальної спостережуваної концентрації у плазмі крові (T_{max}), площа під кривою «концентрація-час» (AUC) від часу нуль до останньої кількісно вимірюваної концентрації (AUC_{last}), AUC від часу нуль, екстрапольована на нескінченність (AUC_{INF}), очевидний загальний кліренс із плазми крові (CL/F), очевидний об'єм розподілу (V_z/F), очевидна константа швидкості термінальної елімінації (λ_z) і очевидний термінальний період напіввиведення з плазми крові ($t_{1/2}$).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінюваними змінними з безпеки були небажані явища (НЯ), результати лабораторних тестів із безпеки, основні показники життєдіяльності організму, ЕКГ у 12 відведеннях, результати фізикального обстеження та офтальмологічного обстеження.
18. Статистичні методи	<p><u>Популяція статистичного аналізу:</u></p> <p><i>Популяція повного аналізу:</i> Усі суб'єкти, які були включені до цього дослідження.</p> <p><i>Популяція аналізу безпеки:</i> Усі суб'єкти, які були включені до цього дослідження та отримали принаймні 1 дозу будь-якого досліджуваного лікарського засобу.</p> <p><i>Популяція аналізу ФК:</i> Усі суб'єкти, які були включені до цього дослідження та мали оцінювані дані з ФК.</p>

ПЕРЕКЛАД ВІСНИВІДділ
 Головач І.Є.
 з юридичних та регуляторних питань
 Відділ з питань інтелектуальної власності
 Міністерства охорони здоров'я України
 КОД 36691549

	<p>Статистичний аналіз ФК аналіз: Концентрації ентректинібу та , у разі потреби, його метаболітів у плазмі крові належним чином були резюмовані за точками номінального часу, когортою та періодом лікування за допомогою описової статистики (зокрема, n, середнє арифметичне, коефіцієнт варіації % (KB%), стандартне відхилення [CB], геометричне середнє, мінімум, медіана, максимум) за лікуванням. Фармакокінетичні параметри були зазначені та резюмовані за допомогою відповідної описової статистики за періодом лікування.</p> <p>Вплив ітраконазолу (препарат-ініціатор) на ФК ентректинібу оцінювався у суб'єктів Когорти 1 і вплив рифампіну (препарат-ініціатор) оцінювався у суб'єктів Когорти 2. У кожній Когорті аналіз виконувався за допомогою моделі змішаних ефектів із фіксованим ефектом для лікування (лише ентректиніб або ентректиніб з ітраконазолом або рифампіном) і суб'єктом як випадковим ефектом на логарифмічно перетворені (натуральний логарифм) ФК параметри C_{max}, AUC_{INF} та AUC_{last}. Були надані точкова оцінка та 90 % ДІ для відношення геометричного середнього, розрахованого методом найменших квадратів (LSM) для кожного параметру. Про відсутність взаємодії між ітраконазолом та ентректинібом робили висновок, якщо 90 % ДІ для відношення геометричного LSM для ентректинібу в присутності ітраконазолу чи рифампіну та лише ентректинібу знаходилися повністю в межах 80–125 % для C_{max}, AUC_{INF} та AUC_{last}.</p> <p>Аналіз безпеки: Дані з безпеки були резюмовані за допомогою описової статистики. Дані щодо окремих показників та резюме даних щодо артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, параметрів ЕКГ та клінічних лабораторних даних (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз сироватки крові та загальний аналіз сечі) та інші дані були наведені в табличній формі з показниками середнього значення, медіани, стандартного відхилення та діапазону (мінімум і максимум), за необхідності. Для лабораторних даних з безпеки значення, що виходять за межі діапазону, було позначено у списках даних, і повинен був бути представлений список клінічно значущих відхилень від норми. Небажані явища та НЯ, які виникали під час лікування (TEAE), були закодовані та резюмовані за класом системи органів та терміном переважного використання Медичного словника термінології для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 20.0.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усі суб'єкти були чоловіками. У Когорті 1 середній вік становив 43,5 року (діапазон: 28–55 років). Сім суб'єктів (70 %) були європеїдної раси та 3 суб'єкти (30 %) – негроїдної раси чи афроамериканцями. У Когорті 2 середній вік становив 30,7 року (діапазон: 18–48 років). Вісім суб'єктів (80 %) були європеїдної раси, 1 суб'єкт (10 %) – негроїдної раси чи афроамериканцем і 1 суб'єкт – іншого африканського походження (10 %).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні результати Фармакокінетика ентректинібу в плазмі крові (Когорта 1, лише ентректиніб або з ітраконазолом): C_{max}, AUC_{last} та AUC_{INF} для ентректинібу були приблизно на 73 %, 426 % та 504 % вищими, відповідно, коли ентректиніб застосовували супутньо з ітраконазолом порівняно лише з ентректинібом. Середній елімінаційний $t_{1/2}$ ентректинібу після прийому ентректинібу з ітраконазолом (51 година) був довшим ніж прийомі лише ентректинібу (20 годин).</p> <p>Фармакокінетика ентректинібу в плазмі крові (Когорта 2, лише ентректиніб або із рифампіном):</p>

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
Головач І.Є.



C_{max} , AUC_{last} та AUC_{INF} для ентректинібу були приблизно на 56 %, 77 % та 77 % нижчими, відповідно, коли ентректиніб застосовували разом із рифампіном порівняно з лише ентректинібом. Період напіввиведення ентректинібу знижувався з 16,9 до 10,2 години. Фармакокінетичні результати для ентректинібу та М5 наведені в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1: Середні (%КВ) фармакокінетичні показники М5 у плазмі крові

Когорта (доза ентректинібу)	Період	Лікування		T_{max}^a (год)	C_{max} (нМ)	T_{last}^a (год)	AUC_{0-24} (нМ·год)	AUC_{last} (нМ·год)	AUC_{INF} (нМ·год)	C_{24h} (нМ)	$t_{1/2}$ (год)	Відношення М5/ентректиніб	
												C_{max}	AUC_{INF}
Когорта 1 (100 мг)	Період 1	Контроль (n=10)	Середній КВ%	5,00	55,1	120	642	1520	1780	18,4	41,8 ^c	0,151	0,288
				3,00–5,00	31,9	72,0–144	29,1	33,1	27,0	28,6	25,0	92,1 ^c	26,4
Когорта 1 (100 мг)	Період 2	Супутній прийом ітраконазолу (n=9 ^b)	Середній КВ%	6,00	33,9	144	579	2860	4490 ^d	24,4	92,1 ^c	0,0538	0,124
				5,00–48,0	40,7	142–144	34,8	25,9	30,5	27,3	33,2	33,5	29,1
Когорта 2 (600 мг)	Період 1	Контроль (n=10)	Середній КВ%	5,00	445	120	4960	11000	12000	145	34,1	0,234	0,337
				4,00–5,00	71,8	118–124	65,7	52,8	51,5	52,3	12,7	58,8	56,2
Когорта 2 (600 мг)	Період 2	Супутній прийом рифампіну (n=10)	Середній КВ%	3,00	110	72,0	877	1330	1580	15,0	32,2 ^c	0,136	0,187
				2,00–6,00	21,1	48,0–96,0	24,0	29,4	23,2	28,1	29,0	23,3	28,0

^a T_{max} і T_{last} наведені за медіаною (діапазоном); ^b Суб'єкт 0001-0105 не завершив Період 2 (не отримував ентректиніб); ^c Зведена статистика для $t_{1/2}$ вважається ненадійною, оскільки більше половини наявних вимірювальних параметрів (показники $t_{1/2}$), які використовувались для обчислення, вважались ненадійними; ^d Зведена статистика для AUC_{INF} вважається ненадійною, оскільки більше половини суб'єктів мають показник % AUC_{extrap} , що перевищує 20 %.

Таблиця 2: Статистична оцінка впливу ітраконазолу та рифампіну на ФК ентректинібу

Когорта	Тест (N)/Стандарт (N) ^a	ФК параметр	Геометричне LSM ^b		Геометричне відношення LSM (%)		
			Тест	Контроль	Відношення ^c	90 % ДІ (нижній)	90 % ДІ (верхній)
1	Супутнє застосування ітраконазолу контроль (9) ^d	C_{max} (нМ)	615	355	173	137	218
		AUC_{last} (нМ·год)	30500	5790	526	401	691
		AUC_{INF} (нМ·год)	36100	5970	604	454	804
2	Супутнє застосування рифампіну контроль (10)	C_{max} (нМ)	807	1810	44,4	35,3	55,9
		AUC_{last} (нМ·год)	8300	35900	23,1	18,2	29,4
		AUC_{INF} (нМ·год)	8440	36300	23,3	18,4	29,5

^a Тест: із супутнім застосуванням ітраконазолу або рифампіну, стандарт: прийом лише ентректинібу, N: число суб'єктів в аналізі; ^b LSM: метод найменших квадратів; ^c відношення ітраконазол/контроль або рифампін/контроль; ^d Суб'єкт 0001-0105 не завершив Період 2 (ентректиніб не застосовувався).

21. Результати безпеки

У цьому дослідженні не повідомлялось про випадки смерті чи серйозні небажані явища. Один суб'єкт у Когорті 1 передчасно вибув з дослідження в день 13 періоду 2 через НЯ (підвищення рівня аланінамінотрансферази [АЛТ]), що було розцінене дослідником як не пов'язане із застосуванням ентректинібу, однак пов'язане з прийомом ітраконазолу. Протягом періоду 1 не повідомлялось про НЯ (прийом лише ентректинібу) в кожній Когорті. Тому всі повідомлені ТЕАЕ у дослідженні відбулися протягом періоду 2 Когорти 1 (ентректиніб + ітраконазол) та Когорти 2 (ентректиніб + рифампін). Усі ТЕАЕ були розцінені дослідником як легкого ступеня тяжкості. В усіх 10 суб'єктів (100 %) в Когорті 2 виникла хроматурія протягом періоду 2, що є очікуваним фармакологічним ефектом

ПЕРЕКЛАД В ГОЛОВАЧ І.Є.



	рифампіну, та була розцінена дослідником як пов'язана з рифампіном та клінічно незначущою. Не спостерігались клінічно значущі тенденції в результатах клінічних лабораторних тестів, основних показниках життєдіяльності організму, результатах ЕКГ або фізикального обстеження.
22. Висновок (заклучення)	Супутнє застосування сильного інгібітора СYP3A4 (ітраконазолу) з ентректинібом призводило до зростання експозиції ентректинібу (AUC_{INF}) приблизно в 5 разів. Супутнє застосування сильного індуктора (рифампін) з ентректинібом призводило до зниження експозиції ентректинібу приблизно на 77%. Ці результати свідчать, що ентректиніб, вірогідно, є чутливим субстратом СYP3A4. Ентректиніб виявився безпечним та добре переносимим при супутньому застосуванні з ітраконазолом або рифампіном здоровим дорослим чоловікам.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Підпис

Підпис

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

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

ПЕРЕКЛАД
ГОЛОВАЧ І.



13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Entrectinib (RXDX-101) F06 lot A, 200 mg capsule. Subjects received the entrectinib dose of three 200 mg capsules orally in the fasted state on day 1 of treatment A and day 5 of treatment B.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Lansoprazole delayed-release capsules USP, 30 mg (manufactured by Teva Pharmaceuticals USA, Inc.). Subjects received one lansoprazole 30 mg delayed-release capsule orally in the fasted state on study days 1 through 9 of treatment B.
15. Concomitant therapy	Concomitant medications were prohibited as listed in the exclusion criteria. After randomization, acetaminophen (up to 2 g 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. During the study one subject on treatment B received Garlic Pill for elevated blood pressure.
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} ($\%AUC_{extrap}$).
17. Safety evaluation criteria	The safety variables evaluated were adverse events (AEs), clinical laboratory tests, vital signs, 12-lead electrocardiograms (ECGs), and ophthalmic examinations.
18. Statistical methods	<u>Statistical Analysis Populations:</u> <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 either study drug (entrectinib or lansoprazole) were included in the safety evaluations. Statistical Analyses <u>PK Analysis:</u> PK parameter data were analyzed and reported in a separate PK report by Ignyta according to a separate PK SAP. Entrectinib PK data were reported as individual and summary descriptive statistics. The AUC_{last} , AUC_{INF} , and C_{max} for entrectinib were analyzed using a linear mixed effects model to calculate the geometric least-squared mean (LSM) ratio using natural log (ln)-transformed data. A 90% CI

	<p>was constructed around the ratio of the geometric LSM for the PK parameters.</p> <p>Lack of interaction effect was concluded if the 90% CIs for the ratios of LSM of the ln-transformed AUC_{last}, AUC_{INF}, and C_{max} of entrectinib fell within 80% and 125%.</p> <p><u>Safety Analysis:</u></p> <p>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.</p> <p>No inferential statistics were performed.</p>
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>All 20 subjects were male. The majority of subjects were white (95%) and were of Hispanic or Latino (70%) ethnicity. The mean age of subjects was 35.6 years and the mean body mass index (BMI) was 27.695 kg/m².</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p>Pharmacokinetic Results</p> <p>Twenty subjects received lansoprazole but only 19 received entrectinib. Thus, the final enrolled population consisted of 19 healthy male subjects. There were no dosing deviations observed in this study.</p> <p>Statistical assessments showed that the entrectinib AUC_{last}, AUC_{INF}, and C_{max} were decreased by approximately 26%, 26%, and 24%, respectively, when entrectinib was coadministered with lansoprazole compared with entrectinib alone under fasted conditions. In the presence of 30 mg lansoprazole, median T_{max} of entrectinib was delayed to from 3 to 5 hours. M5 AUC_{INF} exposure was approximately 29% and 33% of parent in the absence and presence of lansoprazole, respectively.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>No deaths or serious adverse events (SAEs) were reported in this study. One subject was discontinued from the study due to the AE of elevated blood pressure that was considered not treatment emergent as it occurred prior to entrectinib administration. Overall, AEs were reported by 11 (57.9%) subjects in this study, with more subjects reporting events following treatment A (52.6%) than treatment B (36.8%). The most frequently reported AE was oral paresthesia, reported by 26.3% of subjects overall and with all events considered by the PI to be related to entrectinib but not related to lansoprazole. No mean serum chemistry and hematology laboratory values were clinically significant at the assessed time points, and no remarkable trends were noted in vital signs, ECG, or ophthalmic assessments in this study with regard to treatment.</p>
<p>22. Conclusion</p>	<p>In the presence of lansoprazole, entrectinib plasma exposures (C_{max} and AUC) decreased by approximately 24% to 26% compared with entrectinib alone under fasted conditions. These results indicate that changes in gastric acid secretion or gastric pH have the potential to alter the PK of entrectinib through changes in entrectinib absorption.</p> <p>Single doses of entrectinib (formulation F06) administered alone or in combination with oral lansoprazole, appeared to be safe and</p>

generally well tolerated by the healthy male subjects in this study. No deaths or SAEs were reported in this study. One subject was discontinued from the study due to an AE of elevated blood pressure that was considered not treatment emergent, as it occurred prior to entrectinib administration.

Overall, TEAEs were reported by 11 (57.9%) subjects in this study. The most frequently reported TEAE was oral paresthesia, reported by 26.3% of subjects overall and considered by the PI to be related to entrectinib but not related to lansoprazole. No mean serum chemistry and hematology laboratory values were clinically significant at the assessed time points, and no remarkable trends were noted in vital signs, ECG, or ophthalmic assessments with regard to treatment.

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:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № RXDX-101-09. Відкрите рандомізоване дослідження одноразової дози з 2-ма періодами з оцінки відносної біодоступності форми випуску ентректинібу F06 при застосуванні з або без інгібітора протонного насосу у здорових дорослих чоловіків.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 7 листопада 2017 року (дата включення першого суб'єкта) до 12 січня 2018 року (дата завершення участі у дослідженні останнього суб'єкта).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 20 суб'єктів (10 на послідовність лікування). Фактично: 20 суб'єктів (10 на послідовність лікування).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна Оцінити відносну біодоступність одноразової дози форми випуску F06 ентректинібу при прийомі натще, при застосуванні з або без багаторазових щоденних доз лансопразолу у здорових дорослих чоловіків. Вторинна Оцінити безпеку та переносимість одноразової дози форми ентректинібу при застосуванні з або без багаторазових щоденних доз лансопразолу у здорових дорослих чоловіків.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, рандомізоване дослідження з двома періодами та перехресним дизайном із двома варіантами лікування при прийомі натще, що проводилося для оцінки відносної біодоступності форми випуску F06 ентректинібу (далі іменованій як ентректиніб) при прийомі натще, при застосуванні з або без багаторазових щоденних доз лансопразолу у здорових дорослих добровольців.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
Головач І.Є.



12. Основні критерії включення	Основними критеріями включення були: здорові з медичної точки зору дорослі чоловіки, які не курять, віком від 18 до 55 років включно, які здатні ковтати велике число капсул.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ентректиніб (RXDX-101) F06 серія А, капсули по 200 мг. Суб'єкти отримували ентректиніб у дозі три капсули по 200 мг перорально натще в день 1 лікування А та в день 5 лікування В.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Лансопризол у капсулах із відстроченим вивільненням USP, 30 мг (виробництва Teva Pharmaceuticals USA, Inc.). Суб'єкти отримували одну капсулу лансопризолу 30 мг із відстроченим вивільненням перорально натще в дні 1–9 дослідження лікування В.
15. Супутня терапія	Супутня терапія була заборонена, оскільки зазначена в критеріях виключення. Після рандомізації ацетамінофен (до 2 г впродовж 24 годин) міг застосовуватися за рішенням головного дослідника або уповноваженої особи. Препарати гормонів щитовидної залози для замісної терапії могли бути дозволені, якщо суб'єкт отримував аналогічну стабільну дозу протягом останніх 3 місяців перед днем 1 періоду 1. Протягом дослідження один суб'єкт на лікуванні В отримував часник у таблетках із приводу підвищеного артеріального тиску.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Кінцеві точки для оцінки:</p> <p>Фармакокінетика</p> <p>Наступні ФК параметри оцінювались для ентректинібу в плазмі крові, залежно від ситуації: 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 вимірювальної концентрації (AUC_{last}), площа під кривою «концентрація-час» від часу 0 до нескінченності (AUC_{INF}), очевидний загальний кліренс (CL/F), максимальна концентрація лікарського засобу в плазмі крові (C_{max}), концентрація аналіту в плазмі крові, визначена через 24 години після дозування (C_{24h}), час до останньої спостережуваної кількісно вимірювальної концентрації в плазмі крові (T_{last}), час до досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{max}), період напіввиведення ($t_{1/2}$), очевидний об'єм розподілу (V_z/F), очевидна константа швидкості термінальної елімінації першого проходження (λ_z) та відсоток AUC_{INF}, що обчислюється шляхом екстраполяції з AUC_{last} ($\%AUC_{extrap}$).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінюваними змінними з безпеки були небажані явища (НЯ), результати клінічних лабораторних тестів, фізикального обстеження, основні показники життєдіяльності організму, ЕКГ у 12 відведеннях та офтальмологічне обстеження.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
Головач І.Є.



18. Статистичні методи	<p><u>Популяція, що аналізується:</u> ФК популяція: усі суб'єкти з оцінюваним ФК профілем були включені в ФК популяцію. Популяція безпеки: усі суб'єкти, які отримали щонайменше одну дозу будь-якого досліджуваного препарату (ентректинібу або лансопразолу), були включені в оцінку безпеки.</p> <p><u>Статистичний аналіз:</u> ФК аналіз: Дані щодо ФК параметрів оцінювались і повідомлялись в окремому ФК звіті компанією Ignyta відповідно до окремого плану статистичного аналізу (САП) ФК. ФК дані для ентректинібу повідомлялись у вигляді окремих статистичних даних та резюме описової статистики. AUC_{last}, AUC_{INF} та C_{max} для ентректинібу аналізувались за допомогою лінійної моделі зі змішаними ефектами для обчислення геометричного середнього методом найменших квадратів (LSM) за допомогою даних, трансформованих з використанням натурального логарифма (ln). 90 % ДІ був побудований навколо співвідношення геометричного LSM для ФК параметрів. Відсутність ефекту взаємодії підтверджували, якщо 90 % ДІ для співвідношення LSM логарифмічно трансформованих AUC_{last}, AUC_{INF} та C_{max} для ентректинібу знаходився в межах від 80 % до 125 %.</p> <p><u>Аналіз безпеки:</u> 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.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Усі 20 суб'єктів були чоловіками. Більшість суб'єктів були європеїдної раси (95 %) і були латиноамериканцями (70 %). Середній вік суб'єктів становив 35,6 року, середній індекс маси тіла (ІМТ) – 27,695 кг/м².</p>
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати 20 суб'єктів отримували лансопразол, однак лише 19 суб'єктів отримували ентректиніб. Таким чином, заключна популяція включених до дослідження пацієнтів складалась із 19 здорових чоловіків. В цьому дослідженні не спостерігалось відхилень у дозуванні. Статистична оцінка показала, що AUC_{last}, AUC_{INF} та C_{max} для ентректинібу зменшувались приблизно на 26 %, 26 % та 24 %, відповідно, коли ентректиніб застосовувався одночасно з лансопразолом порівняно із прийомом лише ентректинібу натще. У присутності прийому 30 мг</p>

ПЕРЕВІРАК ВІДПІСЬ
ГОЛОВАЧ І.Є.
Відділ регуляторних питань
Олександр



	<p>лансопразолу медіана T_{max} ентректинібу була відстрочена з 3 до 5 годин. Експозиція AUC_{INF} для M5 становила приблизно 29 % і 33 % від вихідного лікарського засобу при відсутності та присутності лансопразолу, відповідно.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні не повідомлялось про випадки смерті чи серйозні небажані явища. Один суб'єкт передчасно вибув із дослідження через НЯ підвищення артеріального тиску, що було розцінене як таке, що не виникло під час лікування, оскільки спостерігалось до прийому ентректинібу. Загалом про НЯ повідомлялось у 11 (57,9 %) суб'єктів у цьому дослідженні, при цьому більше суб'єктів повідомляли про явища після лікування А (52,6 %) порівняно з лікуванням В (36,8 %). Найбільш часто повідомленим НЯ була парестезія ротової порожнини, що виникла загалом у 26,3 % суб'єктів і при цьому всі явища були розцінені головним дослідником як пов'язані із застосуванням ентректинібу та не пов'язані із застосуванням лансопразолу. Жодні середні показники біохімічного аналізу сироватки крові та загального аналізу крові не були клінічно значимими в часових точках оцінок та не спостерігалися помітні тенденції в результатах оцінки основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ чи результатах офтальмологічного обстеження залежно від лікування у цьому дослідженні.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>У присутності лансопразолу експозиція ентректинібу в плазмі крові (C_{max} та AUC) зменшувалася приблизно на 24–26 % порівняно із прийомом лише ентректинібу натще. Ці результати свідчать, що зміна секреції шлункового соку або рН шлунку мають потенціал змінювати ФК ентректинібу шляхом зміни всмоктування ентректинібу.</p> <p>Одноразові дози ентректинібу (форма випуску F06) у режимі монотерапії або в комбінації із пероральним лансопразолом, виявились безпечними та загалом добре переносилися здоровими чоловіками у цьому дослідженні. У цьому дослідженні не повідомлялось про випадки смерті чи серйозні небажані явища. Один суб'єкт передчасно вибув з дослідження через НЯ підвищення артеріального тиску, що було розцінене як таке, що не виникло під час лікування, оскільки спостерігалось до прийому ентректинібу.</p> <p>Загалом про НЯ, що виникли під час лікування, повідомлялось у 11 (57,9 %) суб'єктів у цьому дослідженні. Найбільш часто повідомлюваним НЯ була парестезія ротової порожнини, що виникла у загалом у 26,3 % суб'єктів і при цьому всі явища були розцінені головним дослідником як пов'язані із застосуванням ентректинібу, однак не пов'язані із застосуванням лансопразолу. Жодні середні показники біохімічного аналізу сироватки крові та загального аналізу крові не були клінічно значимими в</p>

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	часових точок оцінок та не спостерігалися помітні тенденції в результатах оцінки основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ чи результатах офтальмологічного обстеження залежно від лікування 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



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	ROZLYTREK®
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
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-101-08. An Open-Label, Randomized, 2-Period, Single-Dose Study to Assess the Influence of Manufacturing Scale on the Relative Bioavailability of F06 Entrectinib in Healthy Adult Male Subjects.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From 12 Oct 2017 (date of first enrollment) till 14 Dec 2017 (date of last completed).
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 24 subjects (12 per treatment sequence). Actual: 24 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary To assess the relative bioavailability of a single oral dose of entrectinib formulation F06 lot A versus F06 lot B under fasting conditions in healthy adult male subjects. Secondary To evaluate the safety and tolerability of a single oral dose of entrectinib F06 lot A and F06 lot B in healthy adult male subjects.
11. Design of the clinical trial	This was an open-label, randomized, 2-period, 2-way crossover study under fasting conditions conducted to assess the relative bioavailability of entrectinib formulation F06 lot A (manufactured in 1/6 scale) with F06 lot B (manufactured at registration scale) in healthy male volunteers.
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 who were able to swallow multiple capsules.
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<u>Entrectinib</u> Entrectinib formulation F06 lot A and F06 lot B were supplied as 200 mg capsules.

	<p>All entrectinib doses were administered orally following an overnight fast for at least 10 hours with approximately 240 mL of water. Subjects were instructed not to crush, split, or chew the entrectinib capsules.</p> <p>Entrectinib doses for each treatment included the following: Treatment A: Entrectinib 600 mg (3 × 200 mg F06 lot A capsules) at hour 0 on day 1. Treatment B: Entrectinib 600 mg (3 × 200 mg F06 lot B capsules) at hour 0 on day 1.</p> <p><u>Ondansetron</u> Ondansetron (manufactured by Sandoz Private, Ltd.) was supplied as 8 mg orally disintegrating tablets (ODT).</p> <p>In order to reduce the potential for nausea and vomiting induced by entrectinib, all subjects were given a single dose of ondansetron 16 mg (2 × 8 mg ondansetron ODT) without water approximately 30 to 45 minutes prior to each entrectinib dosing. An additional dose of ondansetron may also have been administered approximately 8 to 12 hours after entrectinib dosing at the PI or designee's discretion.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable
15. Concomitant therapy	<p>Concomitant medications were prohibited as listed in the exclusion criteria. After randomization, acetaminophen (up to 2 g 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.</p> <p>No concomitant medications were given during the study.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Endpoints for Evaluation:</p> <p>Pharmacokinetics</p> <p>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} ($\%AUC_{extrap}$).</p>
17. Safety evaluation criteria	The safety variables evaluated were clinical laboratory tests, ophthalmic examinations, vital signs, 12-lead electrocardiograms (ECGs), and adverse events AEs.
18. Statistical methods	<p><u>Analysis Populations:</u> <i>PK Population:</i> All subjects with evaluable PK profiles were included in the PK population.</p>


	<p><i>Safety Population:</i> All subjects who received at least one dose of entrectinib were included in the safety evaluations.</p> <p><u>Statistical Analyses:</u></p> <p><i>PK Analysis:</i></p> <p>PK parameter data for entrectinib were reported as individual and summary descriptive statistics.</p> <p>The PK parameters AUC_{last}, AUC_{INF}, and C_{max} for entrectinib were analyzed using a linear mixed effects model to calculate the geometric least-squares means (LSM) ratio using natural log (ln)-transformed data.</p> <p>A 90% CI was constructed around the ratio of the geometric LSM for the PK parameters.</p> <p>Bioequivalence criteria were met if the 90% CIs for the ratios of LSM of the ln-transformed AUC_{last}, AUC_{INF}, and C_{max} of entrectinib fell within 80% and 125%. PK data on the entrectinib metabolite, RXDX-101-M5 (M5), were provided as supportive information only.</p> <p><i>Safety Analysis:</i></p> <p>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 analysis population were included in safety summarization.</p> <p>No inferential statistics were performed.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	All 24 subjects were male. The majority of subjects were white (92%) and were Hispanic or Latino (79%). The mean age of subjects was 35.4 years and the mean body mass index (BMI) was 28.034 kg/m ² .
20. Efficacy results	<p>Pharmacokinetic Results</p> <p>Following a single oral dose of entrectinib 600 mg under fasted conditions, entrectinib F06 lot A and F06 lot B were shown to have similar exposure profiles. Entrectinib was readily absorbed and was detectable at 0.5 hours postdose. A median T_{max} of 3.5 hours was observed. Plasma concentrations of entrectinib declined with an average t_{1/2} of approximately 19 hours, supporting a once daily dosing schedule. Mean CL/F of entrectinib was approximately 21 L/hr to 22 L/hr and mean Vz/F for entrectinib was approximately 550 L.</p> <p>Following oral administration, entrectinib was partially converted to its active metabolite M5 with a median M5 T_{max} occurring at 5 hours postdose. The mean t_{1/2} of M5 was estimated to be approximately 37 hours. The M5 AUC_{INF} exposure was approximately 32% to 35% of entrectinib exposure.</p> <p>Statistical assessments showed that entrectinib F06 lot B and F06 lot A were bioequivalent under fasted conditions with geometric mean ratio and 90% CI bounds of geometric mean ratio within 80% to 125%.</p>
21. Safety results	No deaths, serious adverse events (SAEs), or subject discontinuations due to AEs were reported in this study. Overall, a total of 17 mild AEs were reported by 9 subjects in this study. AE incidence was similar between treatments. The PI considered 10 AEs to be related to study drug and 7 AEs not related. No trends were noted in vital signs, ECG, or laboratory assessments in this study with regard to treatment.

22. Conclusion	<p>Following evaluation of a single oral dose under fasted conditions of entrectinib 600 mg from formulation F06 lot B, manufactured at registration scale, and F06 lot A, manufactured at 1/6th of the registration scale, F06 lot B was found to be bioequivalent to F06 lot A. These results indicate that manufacturing scale has no impact on entrectinib formulation bioavailability and performance.</p> <p>A single oral dose of entrectinib F06 lot A and F06 lot B was generally safe and well tolerated by the healthy adult male subjects in this study.</p>
----------------	--

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:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № RXDX-101-08. Відкрите, рандомізоване дослідження однократної дози з 2 періодами з оцінки впливу об'єму виробництва на відносну біодоступність F06 ентректинібу у здорових дорослих чоловіків.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 12 жовтня 2017 року (дата включення першого суб'єкта) до 14 грудня 2017 року (дата завершення участі в дослідженні останнього суб'єкта).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 24 суб'єкти (12 на послідовність лікування), фактична: 24 суб'єкти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні Оцінити відносну біодоступність однократної оральної дози серії А форми випуску ентректинібу F06 порівняно з серією В форми випуску F06 при прийому натще у здорових дорослих чоловіків. Вторинні Оцінити безпеку і переносимість однократної оральної дози серії А форми випуску ентректинібу F06 порівняно із серією В форми випуску F06 при прийомі натще у здорових дорослих чоловіків.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, рандомізоване перехресне дослідження з 2 послідовностями та 2 періодами при прийомі натще з метою оцінки відносної біодоступності серії А форми випуску ентректинібу F06 (виробництво за масштабом 1/6) при порівнянні із серією В форми випуску F06 (виробництво за реєстраційним масштабом) у здорових чоловіків-добровольців.
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.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
Головач І.Є.



<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><u>Ентректиніб</u> Серія А форми випуску F06 ентректинібу і серія В форми випуску F06 ентректинібу постачаються в капсулах по 200 мг. Усі дози ентректинібу застосовували орально вранці натще щонайменше через 10 годин після їжі приблизно із 240 мл води. Суб'єктів проінструктували не подрібнювати, не розділяти та не жувати ентректиніб в капсулах. Дози ентректинібу для кожного лікування включали наступне: Лікування А: ентректиніб 600 мг (серія А, 3 капсули × 200 мг форми випуску F06) в годину 0 дня 1. Лікування В: ентректиніб 600 мг (серія В, 3 капсули × 200 мг форми випуску F06) в годину 0 дня 1.</p> <p><u>Ондансетрон</u> Ондансетрон (виробництва Sandoz Private, Ltd.) постачався вигляді таблеток для розсмоктування (ODT) по 8 мг. З метою зменшення потенціалу виникнення нудоти і блювання, індукованих ентректинібом, усі суб'єкти отримували однократну дозу ондансетрону 16 мг (2 × 8 мг ондансетрону ODT) без води приблизно за 30–45 хвилин до прийому кожної дози ентректинібу. Додаткова доза ондансетрону також могла застосовуватись приблизно через 8–12 годин після дозування ентректинібу за рішенням головного дослідника або уповноваженої особи.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовно.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Супутня терапія була заборонена, оскільки зазначена в критеріях виключення. Після рандомізації ацетаминофен (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. Супутня терапія не застосовувалась протягом дослідження.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>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 виміральної 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</p>

Головач І.Є.



	<p>константа швидкості термінальної елімінації першого проходження (λ_z) і відсоток AUC_{INF}, який обчислюється шляхом екстраполяції з AUC_{last} ($\%AUC_{extrap}$).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінюваними змінними безпеки були результати клінічних лабораторних тестів, офтальмологічного обстеження, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ в 12 відведеннях та небажані явища (НЯ).</p>
18. Статистичні методи	<p><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> Дані щодо ФК параметрів для ентректинібу повідомлялись як окремі дані та у вигляді резюме описової статистики. ФК параметри AUC_{last}, AUC_{INF} та C_{max} для ентректинібу аналізувались за допомогою лінійної моделі зі змішаними ефектами для обчислення геометричного середнього, 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, RXDX-101-M5 (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.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Усі 24 суб'єкти були чоловіками. Більшість суб'єктів були європеоїдної раси (92%) і були латиноамериканцями (79%). Середній вік суб'єктів становив 35,4 років і середній індекс маси тіла (ІМТ) становив 28,034 кг/м².</p>
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати Після прийому однократної оральної дози ентректинібу 600 мг натще було показано, що серія А форми випуску F06 ентректинібу і серія В форми випуску F06 ентректинібу мають подібні профілі експозиції. Ентректиніб швидко абсорбувався і виявлявся через 0,5 годин після дозування. Спостерігалась медіана T_{max} 3,5 години. Концентрація ентректинібу в плазмі</p>

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	<p>крові зменшувалась із середнім $t_{1/2}$ приблизно 19 годин, що підтримує режим дозування один раз в день. Середній CL/F ентректинібу становив приблизно від 21 л/годину до 22 л/годину і середній Vz/F для ентректинібу становив приблизно 550 л.</p> <p>Після орального прийому ентректинібу частково перетворювався на його активний метаболіт M5 із медіаною M5 T_{max} через 5 годин після дозування. Було обчислено, що середній $t_{1/2}$ M5 становив приблизно 37 годин. Експозиція M5 AUC_{INF} становила приблизно 32–35% експозиції ентректинібу.</p> <p>Статистична оцінка показала, що серія В і серія А форми випуску F06 ентректинібу були біоеквівалентними при прийомі натще із відношенням середньгеометричних величин і 90% ДІ меж відношення середньгеометричних величин 80–125%.</p>
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні не повідомлялось про випадки смерті, серйозні небажані явища (СНЯ) чи передчасну відміну прийому суб'єктом досліджуваного лікарського засобу через НЯ. Загалом всього 17 НЯ легкого ступеня повідомлялись 9 суб'єктами в цьому дослідженні. Частота НЯ була подібною між різновидами лікування. Головний дослідник розцінив 10 НЯ як пов'язані із досліджуваним препаратом і 7 НЯ – як не пов'язані. В цьому дослідженні не спостерігались тенденції щодо основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ або результатів лабораторних обстежень відносно лікування.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Після оцінки прийому однократної оральної дози серії В форми випуску F06 ентректинібу 600 мг натще, виготовленої в масштабі з реєстраційною метою, та серії А форми випуску F06, виготовленої в масштабі 1/6 від масштабу з реєстраційною метою, було виявлено, що серія В форми випуску F06 є біоеквівалентною серії А форми випуску F06. Ці результати свідчать, що масштаб виробництва не має впливу на біодоступність та активність форми випуску ентректинібу.</p> <p>Однократна оральна доза серії А та серії В форми випуску F06 ентректинібу загалом була безпечною і добре переносимою здоровими дорослими чоловіками в цьому дослідженні.</p>

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:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance 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-101-07. An Open-Label, Comparative, Randomized, Single-Dose, 5-Period Study to Assess the Relative Bioavailability and the Effect of Food on 3 New Entrectinib Formulations and the Entrectinib F2A Formulation in Healthy Adult Male Subjects.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From 16 February 2017 (date of first enrollment) till 28 June 2017 (date of last completed).
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 48 subjects (12 subjects randomized to each sequence). Actual: a total of 48 subjects were enrolled in the study and 47 subjects completed the study. There were 48 subjects included in safety analyses.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary To assess the relative bioavailability of a single oral dose of entrectinib formulations (F05, F06, or F07 versus F2A) under fasting conditions in healthy adult male subjects. Secondary To evaluate the safety and tolerability of a single oral dose of entrectinib formulations (F05, F06, F07, and F2A) in healthy adult male subjects. Exploratory To assess the effect of food on a single oral dose of entrectinib formulations (F05, F06, F07, F2A) administered under fasting or fed (high-calorie, high-fat) conditions.
11. Design of the clinical trial	This was an open-label, randomized, 4-sequence, 5-period study conducted under fasting and fed conditions.
12. Main inclusion criteria	1. Healthy, adult, male, 18–55 years of age, inclusive, at screening.

	<p>2. Weighed at least 50 kg and was within the normal range according to accepted normal values of the body mass index (BMI) ≥ 18.5 and ≤ 32.0 kg/m² at screening.</p> <p>3. Medically healthy with no clinically significant medical history, physical examination, laboratory profiles, vital signs or ECGs, as deemed by the PI or designee.</p> <p>4. A non-vasectomized subject agreed to use a condom with spermicide or abstain from sexual intercourse during the study until 90 days beyond the last dose of study drug (no restrictions were required for a vasectomized subject, provided his vasectomy had been performed 4 months or more prior to first dose of entrectinib).</p> <p>5. Subject agreed not to donate sperm from the first entrectinib dose until 90 days after the last entrectinib dose.</p> <p>6. Able to swallow multiple capsules/tablets.</p>
<p>13. The investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p>The test products were entrectinib F05, F06, and F07 supplied as 200 mg entrectinib capsules. Ondansetron was also supplied as Zofran[®] (or generic equivalent) 8 mg ondansetron orally disintegrating tablet (ODT).</p> <p>All entrectinib doses were administered orally with approximately 240 mL of water. All entrectinib doses in Periods 1–4 were administered following an overnight fast. The entrectinib dose in Period 5 was administered orally under fed conditions (administered 30 minutes after the start of a high-fat, high-calorie meal).</p> <p>In order to reduce the potential for nausea and vomiting induced by entrectinib, all subjects were given a single dose of 16 mg ondansetron (2 × 8 mg ondansetron ODT) without water approximately 30 to 45 minutes before each entrectinib dosing. An additional dose of ondansetron may also have been administered approximately 8 to 12 hours post entrectinib dosing at the PI or designee’s discretion.</p>
<p>14. Comparator, dose, method of administration, strength</p>	<p>The reference product was entrectinib F2A supplied as 200 mg entrectinib capsules.</p> <p>The entrectinib F2A dose was administered orally with approximately 240 mL of water. The entrectinib F2A doses in Periods 1–4 were administered following an overnight fast. The entrectinib F2A dose in Period 5 was administered orally under fed conditions (administered 30 minutes after the start of a high-fat, high-calorie meal).</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>No subject may take any medication (including over-the-counter products, antacids, and proton-pump inhibitors [PPIs], and serotonergic drugs, such as selective serotonin reuptake inhibitor [SSRIs], serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors [SNRIs], and monoamine oxidase inhibitors [MAOIs]), herbal products or vitamin supplements for 14 days prior to Day 1 of Period 1 (or 28 days for CYP and/or P-gp inducers, including St. John’s Wort) and throughout the study.</p> <p>During the study, acetaminophen (up to 2 g per 24 hours) may have been administered at the discretion of the PI or designee. Thyroid hormone replacement medication may have been permitted if subject</p>

	<p>had been on the same stable dose for the last 3 months prior to first study drug administration.</p> <p>During the study, a total of 3 subjects received concomitant medications. 1 subject received acetaminophen (paracetamol), 1 subject received lidocaine 2% with epinephrine 1:100,000, amoxicillin, ibuprofen (all in one subject), 1 subject received guaifenesin.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Pharmacokinetics</p> <p>The PK report is provided by Ignyta, Inc.</p> <p>The following plasma PK parameters were determined for entrectinib: T_{max}, C_{max}, AUC_{0-24}, AUC_{last}, AUC_{INF}, C_{24h}, CL/F, Vz/F, $t_{1/2}$.</p> <p>The following plasma PK variables for M5 were calculated: T_{max}, C_{max}, AUC_{0-24}, AUC_{last}, AUC_{INF}, C_{24h}, $t_{1/2}$, and ratio of C_{max} and AUC_{INF} to parent.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety was evaluated by clinical laboratory tests, physical examination, vital signs, ophthalmic examinations, 12-lead ECGs, and adverse events AEs.</p>
18. Statistical methods	<p>Pharmacokinetics</p> <p>PK parameters were, determined from the plasma using noncompartmental (NCA) procedures.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Levels below the limit of quantification (LLOQ) of the assay (BLOQ) were taken as zero before T_{max} and taken as missing after T_{max} for all calculations but were listed as BLOQ on concentration tables. The standard deviation (SD) and coefficient of variation (%CV) are regarded as values not calculated (NC) when concentrations from more than half of the subjects are BLOQ. The statistical mean, median, minimum, and maximum are regarded as BLOQ when all of the subjects are BLOQ. SD and %CV were not reported for $N \leq 2$ observations. - PK parameters were calculated using a single-dose NCA model. - Values of λ_z were calculated from a minimum of three data points. - All calculations were made using precision of provided final bioanalytical data. - For all calculations requiring corrections for molecular weight, 560.65 g/mol was used as the molecular weight for entrectinib and 546.62 g/mol was used as the molecular weight for M5. <p>Bioequivalence was evaluated in the form of geometric mean ratio (90% confidence interval [CI]). Statistical assessment was performed using Phoenix® WinNonlin® bioequivalence wizard on log-transformed (natural logarithms) variables (C_{max}, AUC_{last}, AUC_{INF}).</p> <p>Safety</p> <p>No inferential statistics were performed.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>All 48 subjects were male. The majority of subjects were white (96%) and were Hispanic or Latino (77%). The mean age of subjects was 37.7</p>


	years (range 22–55) and the mean body mass index (BMI) was 27.392 kg/m ² .
20. Efficacy results	<p>Pharmacokinetic Results</p> <p>Entrectinib was readily absorbed with detectable entrectinib at 0.5 hour post-dose and a median T_{max} of 3–5 hours was observed. Plasma concentrations of entrectinib declined with average half-life of approximately 17–20 hours, supporting a once daily dosing schedule. Entrectinib was partially converted to its active metabolite, M5, with a median M5 T_{max} occurring between 4 and 6 hours post-entrectinib-dose. The M5 AUC_{INF} exposure was approximately 25% to 28% of entrectinib exposure and the mean elimination t_{1/2} of M5 was estimated between 35–45 hours.</p> <p>The statistical assessments showed that F2A and the three formulations (F05, F06, or F07) are bioequivalent under fasted condition with geometric mean ratio and 90% CI bounds of geometric mean ratio within 80 to 125%. The assessments between F2A and the three formulations (F05, F06, or F07) under fed condition were designed for exploratory information. Exposures (AUC_{INF}) were comparable between F2A and the three formulations under fed condition with relative bioavailability at 92%, 118%, and 105% for F05, F06, and F07, respectively.</p> <p>Administration with a high-fat, high calorie meal resulted in no food effect for F2A and F07 and minimal food effect for F05 and F06 when compared to the fasted state. For all formulations tested, time to reach maximal concentration (T_{max}) appeared to be delayed by 2 hours following the consumption of a high-fat meal, but statistical significance of this apparent delay was not assessed.</p>
21. Safety results	<p>There were no deaths, serious adverse events (SAEs), or subject discontinuations due to AEs during this study. Overall, a total of 154 treatment-emergent AEs (TEAEs) were reported by 35 (73%) subjects, with 18 subjects following Treatment A, 25 subjects following Treatment B, 23 subjects following Treatment C, 16 subjects following Treatment D, 5 subjects following Treatment E, 2 subjects following Treatment F, 4 subjects following Treatment G, and 3 subjects following Treatment H. The most common AEs reported across all treatments were mild oral hypoesthesia and mild oral paresthesia, reported by 16 (33%) subjects each, followed by dysguesia (14 [29%] subjects), and diarrhea and headache (5 [10%] subjects each). A total of 149 AEs were mild in severity and 5 were moderate. The PI considered 106 AEs to be likely related to the study drug, 10 probably related, 11 possibly related, and 27 either unlikely related or unrelated.</p>
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> • All three evaluated new entrectinib formulations (F05, F06 and F07) are bioequivalent to F2A under fasted condition. • The exploratory analyses indicate that exposures were comparable between F2A and the three formulations (F05, F06, or F07) under the high-fat, high-calorie fed condition. • No or minimal food effect (< 15% exposure change) was observed for all formulations.

	<ul style="list-style-type: none">• Single oral doses of entrectinib formulations (F05, F06, F07, and F2A) appeared to be safe and generally well tolerated in healthy adult male subjects.
--	---

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:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № RXDX-101-07. Відкрите, порівняльне, рандомізоване дослідження однократної дози із 5 періодів з оцінки відносної біодоступності трьох нових форм випуску ентректинібу та форми випуску ентректинібу F2A, а також впливу їжі на них, у здорових дорослих чоловіків.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 16 лютого 2017 року (дата включення першого суб'єкта) до 28 червня 2017 року (дата завершення участі в дослідженні останнього суб'єкта).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 48 суб'єктів (12 суб'єктів рандомізовано в кожену послідовність). фактична: загалом 48 суб'єктів були включені в дослідження і 47 суб'єктів завершили дослідження. 48 суб'єктів були включені в аналіз безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна Оцінити відносну біодоступність однократної оральної дози форм випуску ентректинібу (F05, F06 або F07 проти F2A) при прийомі натще у здорових дорослих чоловіків. Вторинна Оцінити безпеку та переносимість однократної оральної дози форм випуску ентректинібу (F05, F06, F07 та F2A) у здорових дорослих чоловіків. Пошукова Оцінити вплив їжі на однократну оральну дозу форм випуску ентректинібу (F05, F06, F07, F2A) при прийомі натще або після їжі (висококалорійної з високим вмістом жиру).
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, рандомізоване дослідження із 4 послідовностями та 5 періодами в умовах натще та після прийому їжі.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

Головач І.Є.



12. Основні критерії включення	<p>1. Здорові дорослі чоловіки віком 18–55 років включно на момент скринінгу.</p> <p>2. Маса тіла щонайменше 50 кг і в межах діапазону норми відповідно до прийнятних нормальних показників індексу маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ та ≤ 32 кг/м² під час скринінгу.</p> <p>3. Здорові за медичним станом без клінічно значимих даних медичного анамнезу, результатів фізикального обстеження, лабораторних профілів, основних показників життєдіяльності організму чи ЕКГ, за оцінкою головного дослідника або уповноваженої особи.</p> <p>4. Чоловіки, яким не проводилась вазектомія, які погодились застосовувати презерватив із сперміцидом або утриматися від статевих контактів протягом дослідження до 90 днів після отримання останньої дози досліджуваного лікарського засобу. (Жодних обмежень не вимагалось для чоловіка із вазектомією за умови, що його вазектомія була виконана за 4 місяці або більше до прийому першої дози ентректинібу).</p> <p>5. Якщо чоловік погодився не бути донором сперми від часу дозування до 90 днів після отримання останньої дози ентректинібу.</p> <p>6. Здатний проковтнути кілька капсул і таблеток.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Випробовувані препарати ентректинібу F05, F06 і F07 постачались як ентректиніб в капсулах по 200 мг. Ондасетрон також постачався як Зофран® (або генерик-еквівалент) ондасетрон по 8 мг у вигляді таблеток для розсмоктування (ODT).</p> <p>Усі дози ентректинібу застосовувались орально приблизно із 240 мл води. Усі дози ентректинібу в періоди 1–4 застосовувались натще після ночі. Доза ентректинібу в період 5 застосовувалась орально після прийому їжі (прийом через 30 хвилин після початку прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жиру).</p> <p>З метою зниження потенціалу виникнення нудоти і блювання, індукованих ентректинібом, усі суб'єкти отримували однократну дозу 16 мг ондансетрону (2 таблетки ондансетрону для розсмоктування \times 8 мг) без води приблизно від 30 до 45 хвилин до кожного дозування ентректинібу. Додаткова доза ондансетрону також могла застосовуватись приблизно через 8 – 12 годин після дозування ентректинібу за рішенням головного дослідника або уповноваженої особи.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Референтним лікарським засобом був ентректиніб F2A, що постачався як ентректиніб в капсулах по 200 мг.</p> <p>Доза ентректинібу F2A застосовувалась орально приблизно із 240 мл води. Дози ентректинібу F2A в періоди 1–4 застосовувались вранці натще. Доза ентректинібу F2A в період 5 застосовувалась орально після їжі (прийом через 30 хвилин після початку прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жиру).</p>
15. Супутня терапія	<p>Жоден суб'єкт не мав приймати будь-які ліки (включаючи безрецептурні лікарські засоби, антагоністи, інгібітори протонного насоса [ПН] та серотонінергічні препарати, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну [SSRI], інгібітори</p>



	<p>зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну [SNRI] та інгібітори моноаміноксидази [MAOI]), рослинні препарати чи вітаміни протягом 14 днів до дня 1 періоду 1 (або 28 днів для індукторів CYP та/чи індукторів P-гр, включаючи звіробій) та впродовж дослідження.</p> <p>Протягом дослідження на розсуд лікаря або уповноваженої особи можна було застосовувати ацетамінофен (до 2 г за 24 години). Препарати для заміни гормонів щитовидної залози могли бути дозволені, якщо суб'єкт отримував аналогічну стабільну дозу протягом останніх 3 місяців до першого отримання досліджуваного лікарського засобу.</p> <p>Протягом дослідження загалом 3 суб'єкти отримували супутнє лікування. 1 суб'єкт отримував ацетамінофен (парацетамол), 1 суб'єкт отримував лідокаїн 2% із адреналіном 1:100000, амоксицилін, ібупрофен (усі отримувались одним суб'єктом), 1 суб'єкт отримував гвайфенезин.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика Звіз з ФК наданий Ignyta, Inc.</p> <p>Наступні ФК параметри в плазмі були визначені для ентректинібу: T_{max}, C_{max}, AUC_{0-24}, AUC_{last}, AUC_{INF}, C_{24h}, CL/F, Vz/F, $t_{1/2}$.</p> <p>Наступні ФК змінні в плазмі були обчислені для M5: T_{max}, C_{max}, AUC_{0-24}, AUC_{last}, AUC_{INF}, C_{24h}, $t_{1/2}$ і співвідношення C_{max} та AUC_{INF} до вихідного лікарського засобу.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали за результатами клінічних лабораторних тестів, фізикального обстеження, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ в 12 відведеннях та за небажаними явищами (НЯ).</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика ФК параметри визначались в плазмі крові за допомогою некомпартментних (NCA) процедур.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Рівень менше межі кількісного визначення (LLOQ) аналізу (BLOQ) був взятий як нуль до T_{max} і як відсутній після T_{max} для усіх обчислень, однак був зазначений як BLOQ в таблиці концентрацій. Стандартне відхилення (CV) і коефіцієнт варіації (%КВ) вважались значеннями, однак не обчислювались (NC), коли концентрації у більше половини суб'єктів є BLOQ. Статистичні середнє, медіана, мінімум і максимум вважались BLOQ, коли усі суб'єкти є BLOQ. CV і %КВ не повідомлялись для $N \leq 2$ спостережень. - ФК параметри були обчислені за допомогою моделі NCA для однократної дози. - Значення λ_z були обчислені на основі мінімум трьох вимірювальних параметрів. - Усі обчислення були зроблені, використовуючи точність наданих кінцевих біоаналітичних даних. - Для всіх розрахунків, які потребують корекції молекулярної маси, 560,65 г/моль було використано як молекулярну масу для

ПЕРЕКЛАД
ГОЛОВАЧ І.В.



	<p>ентректинібу і 546,62 г/моль було використано як молекулярну масу для M5.</p> <p>Біоеквівалентність оцінювали в формі відношення середньгеометричних величин (90% довірчий інтервал [ДІ]). Статистична оцінка проводилась за допомогою експертної системи Phoenix® WinNonlin® для біоеквівалентності на логарифмічній трансформації (натуральні логарифми) змінних (C_{max}, AUC_{last}, AUC_{INF}).</p> <p>Безпека Інференціальна статистика не проводилась.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усі 48 суб'єктів були чоловіками. Більшість суб'єктів були європеїдної раси (96%) і були латиноамериканцями (77%). Середній вік суб'єктів становив 37,7 років (діапазон 22–55) і середній індекс маси тіла (ІМТ) становив 27,392 кг/м².</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні результати Ентректиніб легко абсорбувався із можливістю визначення ентректинібу через 0,5 години після дозування, і спостерігалась медіана T_{max} 3–5 годин. Концентрація ентректинібу в плазмі крові зменшилась із середнім періодом напіввиведення приблизно 17–20 годин, що підтверджує режим дозування один раз в день. Ентректиніб частково перетворювався на його активний метаболіт M5, і медіана M5 T_{max} спостерігалась в період між 4 та 6 годинами після отримання дози ентректинібу. Експозиція M5 AUC_{INF} становила приблизно від 25% до 28% експозиції ентректинібу і середній елімінаційний час $t_{1/2}$ M5 був оцінений на рівні 35–45 годин.</p> <p>Статистична оцінка показала, що F2A і три форми випуску (F05, F06 або F07) є біоеквівалентними натще із відношенням середньгеометричних величин і межами 90% ДІ відношення середньгеометричних величин на рівні 80–125%. Порівняння між F2A і трьома формами випуску (F05, F06 або F07) після прийому їжі було розроблене для пошукової інформації. Експозиція (AUC_{INF}) була порівнюваною між F2A і трьома формами випуску після прийому їжі із відносною біодоступністю на рівні 92%, 118% і 105% для F05, F06 та F07 відповідно.</p> <p>Прийом висококалорійної їжі з високим вмістом жиру не продемонстрував впливу їжі на F2A і F07 та мінімальний вплив їжі на F05 і F06 при порівнянні із прийомом натще. Для усіх випробовуваних форм випуску час до досягнення максимальної концентрації (T_{max}) виявився відстроченим на 2 години після прийому їжі з високим вмістом жиру, однак статистичне значення цієї очевидної відстрочки не оцінювалось.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Не спостерігалось випадків смерті, серйозних небажаних явищ (СНЯ) або передчасної відміни прийому суб'єктом досліджуваного лікарського засобу через НЯ під час дослідження. Загалом всього 154 небажаних явища, які виникали під час лікування (TEAE), було повідомлено 35 (73%) суб'єктами, при цьому 18 суб'єктами після лікування А. 25 суб'єктами після</p>



	<p>лікування В, 23 суб'єктами після лікування С, 16 суб'єктами після лікування D, 5 суб'єктами після лікування Е, 2 суб'єктами після лікування F, 4 суб'єктами після лікування G і 3 суб'єктами після лікування H. Найбільш поширеними НЯ, повідомленими для усіх груп лікування, були гіпестезія ротової порожнини легкого ступеня і парестезія ротової порожнини легкого ступеня, про кожне з яких повідомлялось 16 (33%) суб'єктами, а також спотворення смаку (14 [29%] суб'єктів), діарея та головний біль (кожне у 5 [10%] суб'єктів). Загалом 149 НЯ були легкого ступеня тяжкості і 5 НЯ були середнього ступеня тяжкості. Головний дослідник розцінив 106 НЯ як вірогідно пов'язані із досліджуваним лікарським засобом, 10 – ймовірно пов'язані, 11 – можливо пов'язані і 27 малоймовірно пов'язані або не пов'язані.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Усі три оцінювані нові форми випуску ентректинібу (F05, F06 і F07) є біоеквівалентними по відношенню до F2A при прийомі натще. • Пошуковий аналіз свідчить, що експозиція була порівнюваною між F2A і трьома формами випуску (F05, F06 або F07) після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жиру. • Спостерігався відсутній або мінімальний вплив їжі (зміна експозиції < 15%) для усіх форм випуску. • Однократні оральні дози форм випуску ентректинібу (F05, F06, F07 і F2A) виявились безпечними та загалом добре переносимими у здорових дорослих чоловіків.

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:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance 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-101-05. A Phase 1, Absorption, Metabolism, and Excretion Study of [¹⁴ C]Entrectinib Orally Administered to Healthy Adult Male Subjects.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From 04 March 2016 (date of first enrollment) till 14 April 2016 (date of last completed).
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: 7 subjects. Actual: 7 subjects. The study completed with a target of 6 subjects.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	<p>Part 1</p> <p>Primary</p> <p>Objective 1: To investigate the route(s) of elimination and mass balance of entrectinib after oral administration of a single 600 mg (~200 µCi) dose of [¹⁴C]entrectinib in healthy, adult, male subjects.</p> <p>Objective 2: To quantitate the total radioactivity concentration equivalents in plasma, whole blood, urine, and feces and entrectinib concentrations in plasma and urine after oral administration of a single 600 mg (~200 µCi) dose of [¹⁴C]entrectinib in healthy, adult, male subjects.</p> <p>Objective 3: To examine the metabolic profile of entrectinib in humans and to identify major metabolites in biological specimens.</p> <p>Objective 4: To determine the percentage of [¹⁴C] radioactivity associated with cellular components in whole blood over time (e.g., whole blood:plasma partitioning ratio).</p> <p>Secondary</p> <p>To evaluate the safety and tolerability of a single 600 mg (~200 µCi) dose of [¹⁴C]entrectinib in healthy, adult, male subjects.</p>
11. Design of the clinical trial	This was an open-label, single-dose, 1-period study conducted under fasting conditions.
12. Main inclusion criteria	1. Healthy, adult, male 19–55 years of age, inclusive, at screening.

	<p>2. Body mass index (BMI) ≥ 18.5 and ≤ 32.0 kg/m² at screening.</p> <p>3. Had a minimum of 1 bowel movement every 2 days.</p> <p>4. Medically healthy with no clinically significant medical history, physical examination, laboratory profiles, vital signs or ECGs, as deemed by the PI.</p> <p>5. A non-vasectomized subject agreed to use a condom with spermicide or abstain from sexual intercourse during the study until 90 days beyond the last dose of study drug. (No restrictions were required for a vasectomized male, provided his vasectomy had been performed 4 months or more prior to dosing of study drug).</p> <p>6. Agreed not to donate sperm from dosing of study drug until 90 days after dosing.</p>
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>The test products are [¹⁴C]entrectinib (0.337 mCi/g), Betaine HCL and Betaine Hydrochloride 82 mg and [¹⁴C]entrectinib 200 mg powder in Capsule (PIC), 67.4 μCi capsules.</p> <p>The study drug was administered at Hour 0 on Day 1 as three 200 mg capsules providing a 600 mg total dose with approximately 240 mL of water after an overnight fast of at least 10 hours.</p> <p>A dietary supplement capsule containing 246 mg betaine hydrochloride was administered orally, 15 minutes prior to dosing with study drug.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	During the study, 2 subjects were administered Milk of magnesia (Magnesium hydroxide) orally once for lack of stool.
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Pharmacokinetics</p> <p>The following PK parameters were determined from individual concentrations of radioactivity (plasma and whole blood), entrectinib, and metabolite RXDX-101-M5 (M5) using non-compartmental procedures: AUC₀₋₂₄ (area under the concentration- or concentration equivalent-time curve, from time 0 to 24 hours), AUC_{last} (area under the concentration- or concentration equivalent-time curve from time zero to last measurable concentration for entrectinib radioactivity), AUC_{0-t} (area under the concentration- or concentration equivalent - time curve from time zero to last measurable concentration for plasma entrectinib and M5), AUC_{INF} (area under the concentration- or concentration equivalent-time curve time from time zero to infinity), CL/F (total plasma clearance after oral administration – entrectinib only), C_{max} (maximum plasma concentration), T_{last} (time of the last observed quantifiable concentration or concentration-equivalent), T_{max} (time of C_{max}), λ_z (apparent terminal elimination rate constant), t_{1/2} (observed terminal elimination half-life), and Vz/F (apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after oral administration – entrectinib only).</p> <p>The following PK parameters were computed from urine data: A_e (amount excreted in urine as unchanged drug), F_e (fraction of the dose excreted in urine as unchanged drug), CLR (renal clearance), CLR₀₋₂₄</p>

	<p>(renal clearance from 0 to 24 hours), CLR₀₋₉₆ (renal clearance from 0 to 96 hours), and CLR₀₋₂₁₆ (renal clearance from 0 to 216 hours). Individual and cumulative percent of radioactivity entrectinib dose recovered in urine and feces for each collection intervals were computed.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety was evaluated by clinical laboratory tests, physical examination, vital signs, 12-lead ECGs, and AEs.</p>
18. Statistical methods	<p>Pharmacokinetics</p> <p>No inferential statistical analysis was performed in this study. The following descriptive statistics were computed using Phoenix[®] WinNonlin[®] software, Version 6.4.0.768 or Microsoft[®] Excel worksheet for whole blood and plasma entrectinib radioactivity, plasma, urine, and feces entrectinib and M5.</p> <p>Descriptive statistics listed in concentration tables include the number of subjects used towards statistical calculations (N), arithmetic mean (mean), standard deviation (SD), minimum (Min), median, maximum (Max) and coefficient of variation (CV%).</p> <p>Additionally, the following descriptive statistics were calculated for PK tables: Geometric mean (Geomean), lower 95% confidence interval (CV) around the geometric mean (95% CI lower), and upper 95% CI around the geometric mean (95% CI upper).</p> <p>Safety</p> <p>All AEs were coded with the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA[®]), Version 18.1 and graded according to the National Institutes of Health – National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. All AEs were listed by subject, including verbatim term, coded term, severity, relationship to study medication, and action. AEs were tabulated by System Organ Class (SOC) and Preferred Term.</p> <p>All concomitant medications recorded during the study were coded with the World Health Organization (WHO) Drug Dictionary Version 01 Sep 2015 and listed. Descriptive statistics (sample size [n], mean, SD, median, minimum, and maximum) were reported for numeric clinical laboratory results by time point. Change from baseline was also summarized similarly. In addition, a shift table describing out-of-normal range shifts was provided for clinical laboratory results. Out-of-normal range, early termination results, and clinically significant laboratory values were listed by subject. All laboratory results were listed in by-subject data listings.</p> <p>Summary statistics (n, mean, SD, minimum, median, and maximum) were provided for vital sign variables and change from baseline by time point. All vital sign results were listed in by-subject data listing. Summary statistics (n, mean, SD, median, minimum, and maximum) were provided for ECG variables and change from baseline by time point. All ECG results were listed in by subject data listing.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>All 7 subjects were male. The majority of subjects were white (71%) and were Not Hispanic or Latino (71%). The mean age of subjects was 28.7 years (range 21–38) and the mean body mass index (BMI) was 27.833 kg/m².</p>

20. Efficacy results

Pharmacokinetic Results

A total of approximately 86% radioactivity was recovered in urine and feces following the oral administration of a single oral dose of [¹⁴C]entrectinib to healthy male volunteers over the 312-hour collection period. Recoveries in 6 subjects ranged from approximately 72% to 91%. A mean of 3.06% of the dose was recovered in urine and 82.9% was recovered in feces through the last collection interval. With the exception of Subject 5, most fecal excretion occurred within 120 hours. Subject 5, however, had the majority of dose excreted through feces from 144 to 264 hours postdose.

Following a single oral dose of [¹⁴C]entrectinib, radioactivity was readily absorbed with detectable radioactivity at 30 minutes with median T_{max} occurring at 4 and 3 hours postdose in blood and plasma, respectively. Mean blood-to-plasma ratio of AUC and C_{max} was close to 2, indicating that the majority of [¹⁴C]entrectinib-derived radioactivity was associated with red blood cells. Mean $t_{1/2}$ values for radioactivity in plasma and whole blood were 24.3 and 22.5 hours, respectively.

Entrectinib was readily absorbed with measurable concentrations in plasma at 30 minutes and median T_{max} occurring at 3 hours postdose. After absorption, entrectinib showed a moderate clearance of 36.1 L/h (approximately 40% of 90 L/hr hepatic blood flow rate). The mean volume of distribution was 961 L, suggesting extensive distribution of the drug. Mean terminal half-life of entrectinib was approximately 18.5 hours postdose. Mean AUC_{0-24} , AUC_{INF} , and C_{max} values in plasma were 22600 nM•h, 36600 nM•h, and 1810 nM, respectively. Mean entrectinib-to-radioactivity ratio of C_{max} and AUC_{INF} in plasma was 0.605 and 0.364, respectively, indicating that the majority of circulating radioactivity in plasma at T_{max} was attributable to entrectinib but overall metabolites exposures were greater than parent compound.

Median T_{max} of desmethyl metabolite M5 was observed at 4 hours postdose in plasma, which occurred 1 hour after the observed entrectinib plasma T_{max} median value, indicating that M5 was quickly formed following the absorption of entrectinib. Terminal half-life of M5 was approximately 43.9 hours, suggesting higher accumulation potential for M5 compared to entrectinib following multiple doses. The ratios of M5 to plasma radioactivity for C_{max} and AUC_{INF} were 0.122 and 0.131, respectively, indicating M5 is a major circulating metabolite of entrectinib.

Approximately 3% of radioactivity dose was recovered in urine, and approximately half of radioactivity renal excretion occurred in the first 24 hours postdose. Fraction of urine excretion (F_e) up to 216 hours postdose was approximately 0.314% for entrectinib, indicating renal clearance plays a minor role in the elimination of entrectinib.

Metabolic Profiles of Entrectinib in Human Plasma, Urine and Feces

	<p>Following a single 600 mg dose of entrectinib with 200 μCi of [14C]entrectinib to healthy adult male subjects, a total of 8 radioactive peaks were detected in human plasma, urine, and feces.</p> <p>Entrectinib remained as one of the major components in circulation for the entire 0- to 24-hour time period postdose. Desmethyl metabolite M5 was a major metabolite in human plasma, and accounted for approximately 22% of dose. M11, an N-glucuronide conjugate of entrectinib, trended higher at 8 hours postdose and contributed to 18.6% of radioactivity in pooled 0- to 24-hour plasma sample. M11 was a major circulating metabolite, but only accounted for less than 1% of dose in excreta. 36 and 22% of the dose was recovered in feces as entrectinib and M5, respectively. M1 and M2 were detected mainly in feces, accounting for approximately 15% and 10% of total radioactivity dosed, respectively.</p>
21. Safety results	<p>There were no deaths or serious adverse events (SAEs) in this study. One subject discontinued from the study due to vomiting. Overall, a total of 6 AEs were reported by 2 (29%) subjects. All events were mild in severity (Grade 1). The PI considered 5 AEs to be related to study drug and 1 unrelated. There were no remarkable findings in the remaining safety assessments for vital signs, ECGs, clinical laboratory, and physical examinations.</p>
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> • A total of approximately 86% radioactivity was recovered in urine and feces following a single oral dose of [14C]entrectinib. • Fecal excretion was the predominant elimination pathway from male human subjects after oral administration of [14C]entrectinib, accounting for approximately of 83% of total dose. Urinary excretion of the radioactivity was minor, accounting for approximately 3% of the administered radioactivity. • Following a single 600 mg dose of entrectinib with 200 μCi of [14C]entrectinib to healthy adult male subjects, entrectinib was readily absorbed with quantifiable concentrations at 30 minutes, with median T_{max} being observed at 3 hours postdose. • Des-metabolite M5 was quickly formed, with median T_{max} occurring at 4 hours postdose. • With a blood-to-plasma ratio close to 2, drug-derived radioactivity was preferentially distributed into red blood cells. • Entrectinib constituted approximately 36% of total radioactivity AUC_{INF} exposure, suggesting that the majority of radioactivity in circulation was attributed to metabolites. • M5, the desmethyl metabolite of entrectinib, was a major metabolite in circulation and in feces, accounting for approximately 22% of dose. • M11, an N-glucuronide conjugate of entrectinib, contributed up to 18.6% of radioactivity in pooled 0- to 24-hour human plasma, but only accounted for less than 1% of the administered dose in excreta. • With the exception of M11, all other identified metabolites have been detected in rat and dog, the 2 preclinical species used for safety assessment.

	<ul style="list-style-type: none">• A single 600 mg (~200 μCi) dose of [14C]entrectinib appeared to be safe and generally 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:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол №RXDX-101-05. Дослідження 1 фази з вивчення абсорбції, метаболізму та виведення [¹⁴ C]ентректинібу при оральному прийомі у здорових дорослих чоловіків.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 4 березня 2016 року (дата включення першого суб'єкта) до 14 квітня 2016 року (дата завершення участі в дослідженні останнього суб'єкта).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 7 суб'єктів, фактична: 7 суб'єктів. Дослідження завершено із цільовою кількістю 6 суб'єктів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Частина 1 Первинна Мета 1: Вивчити шлях(и) елімінації та баланс маси ентректинібу після орального прийому однократної дози 600 мг (~200 мкКі) [¹⁴C]ентректинібу у здорових дорослих чоловіків. Мета 2: Кількісно визначити еквіваленти концентрації сумарної радіоактивності в плазмі крові, цільній крові, сечі та фекаліях та концентрації ентректинібу в плазмі крові та сечі після орального прийому однократної дози 600 мг (~200 мкКі) [¹⁴C]ентректинібу у здорових дорослих чоловіків. Мета 3: Вивчити профіль метаболізму ентректинібу у людини та ідентифікувати основні метаболіти в біологічних зразках. Мета 4: Вивчити відсоток [¹⁴C] радіоактивності, асоційованої з клітинними компонентами в цільній крові з часом (зокрема, співвідношення розподілу в цільній крові:плазмі).</p> <p>Вторинна</p>

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	Оцінити безпеку та переносимість однократної дози 600 мг (~200 мкКі) [¹⁴ C] ентректинібу у здорових дорослих чоловіків.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите дослідження однократної дози з одним періодом, яке проводилось в умовах натще.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові дорослі чоловіки віком 19–55 років включно на момент скринінгу. 2. Індекс маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ і ≤ 32 кг/м² на момент скринінгу. 3. Випорожнення кишечника відбувалось мінімум 1 раз кожні 2 дні. 4. Здорові за медичним станом без клінічно значимих даних медичного анамнезу, результатів фізикального обстеження, лабораторних профілів, основних показників життєдіяльності організму чи ЕКГ, за оцінкою головного дослідника. 5. Чоловіки, яким не проводилась вазектомія, які погодились застосовувати презерватив із сперміцидом або утриматися від статевих контактів протягом дослідження до 90 днів після отримання останньої дози досліджуваного лікарського засобу. (Жодних обмежень не вимагалось для чоловіка із вазектомією за умови, що його вазектомія була виконана за 4 місяці або більше до початку дослідження). 6. Якщо чоловік погодився не бути донором сперми від часу дозування до 90 днів після отримання останньої дози ентректинібу.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Випробовуваними лікарськими засобами є [¹⁴C]ентректиніб (0,337 мКі/г), бетаїн НСL і бетаїн гідрохлорид 82 мг та [¹⁴C]ентректиніб по 200 мг в порошок в капсулах (P1C), капсули по 67,4 мкКі.</p> <p>Досліджуваний лікарський засіб застосовували в годину 0 дня 1 у вигляді трьох капсул по 200 мг, забезпечуючи сумарну дозу 600 мг приблизно із 240 мл води після нічного голодування тривалістю не менше 10 годин.</p> <p>Капсулу дієтичної добавки, що містить 246 мг бетаїну гідрохлориду, приймали орально, за 15 хвилин до дозування досліджуваного лікарського засобу.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Протягом дослідження 2 суб'єкти отримували емульсію магnezії (гідроксид магнію) орально однократно через відсутність випорожнення.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика</p> <p>Наступні ФК параметри визначались на основі окремих концентрацій радіоактивності (плазма і цільна кров) ентректинібу та метаболіту RXDX-101-M5 (M5) за допомогою некомпартментних процедур: AUC₀₋₂₄ (площа під кривою «концентрація/еквівалент концентрації час» з</p>



	<p>часу 0 до 24 годин), AUC_{last} (площа під кривою «концентрація/еквівалент концентрації – час» з часу 0 до останньої вимірюваної концентрації на предмет радіоактивності ентректинібу), AUC_{0-t} (площа під кривою «концентрація/еквівалент концентрації – час» з часу 0 до останньої вимірюваної концентрації для ентректинібу та M5 в плазмі), AUC_{INF} (площа під кривою «концентрація/еквівалент концентрації – час» з часу 0 до безкінечності), CL/F (загальний кліренс плазми після орального прийому – лише ентректиніб), C_{max} (максимальна концентрація в плазмі), T_{last} (час останньої спостережуваної концентрації, яку можливо визначити кількісно, або еквівалент концентрації), T_{max} (час до C_{max}), λ_z (константа швидкості очевидної термінальної елімінації), $t_{1/2}$ (спостережуваний термінальний період напіввиведення) і Vz/F (очевидний об'єм розподілу під час термінальної фази виведення після орального прийому – лише ентректиніб).</p> <p>Наступні ФК параметри були обчислені на основі даних із сечі: A_e (кількість екскреції із сечею як незміненого лікарського засобу), F_e (фракція дози, екскретованої із сечею як незміненого лікарського засобу), CLR (нирковий кліренс), CLR_{0-24} (нирковий кліренс від 0 до 24 годин), CLR_{0-96} (нирковий кліренс від 0 до 96 годин) і CLR_{0-216} (нирковий кліренс від 0 до 216 годин).</p> <p>Були обчислені окремий та кумулятивний відсоток радіоактивності дози ентректинібу, виведеної із сечею та фекаліями для кожного інтервалу збору.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали за результатами клінічних лабораторних тестів, фізикального обстеження, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ в 12 відведеннях та НЯ.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика</p> <p>Інтерференційний статистичний аналіз не проводився для цього дослідження.</p> <p>Наступна описова статистика була обчислена за допомогою програмного забезпечення Phoenix® WinNonlin®, версія 6.4.0.768 або листа Microsoft® Excel для радіоактивності ентректинібу в цільній крові та плазмі, ентректинібу та M5 в плазмі, сечі та фекаліях.</p> <p>Дані описової статистики, зазначені в таблицях концентрації, включають число суб'єктів, які використовувались для статистичних розрахунків (N), середнє арифметичне (середнє), стандартне відхилення (SD), мінімум (Min), медіану, максимум (Max) та коефіцієнт варіації (CV%).</p> <p>Окрім того, були обчислені наступні показники описової статистики для таблиць ФК: геометричне середнє (Geomean), нижній 95% довірчий інтервал (CV), навколо</p>

ПЕРЕКЛАД ВІРУШ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	<p>середнього геометричного (95% ДІ нижній), і верхній 95% навколо середнього геометричного (95% ДІ верхній).</p> <p>Безпека</p> <p>Усі НЯ були закодовані за допомогою Медичного словника регуляторної діяльності (MedDRA®), версія 18.1 із присвоєнням ступеня загальної термінології критеріїв небажаних явищ (CTCAE) v4.03 Національного інституту здоров'я – Національного інституту раку (NCI). Усі НЯ були зазначені за суб'єктом, включаючи дослівний термін, кодований термін, тяжкість, зв'язок із досліджуванним лікуванням і заходи. НЯ були наведені в таблиці за Класом системи органів (КСО) та терміном переважного використання.</p> <p>Усе супутнє лікування, задокументоване під час дослідження, було закодоване та перераховане за допомогою словника лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) версії від 1 вересня 2015 року. Описова статистика (розмір вибірки [n], середнє, стандартне відхилення, медіана, мінімум і максимум) була повідомлена для числових клінічних лабораторних результатів за моментом часу. Зміна від вихідного рівня також була резюмована подібним чином. Окрім того, була надана зведена таблиця динаміки, що описує зміну від діапазонів норми результатів клінічних лабораторних тестів. Зміни, що виходять за діапазон норми, результати раннього припинення і клінічно значимі лабораторні показники були зазначені для кожного суб'єкта. Усі лабораторні результати були зазначені в списках даних для суб'єктів.</p> <p>Зведені статистичні дані (n, середнє, стандартне відхилення, мінімум, медіана і максимум) були надані для змінних основних показників життєдіяльності організму та змін від вихідного рівня за часовою точкою. Усі результати визначення показників життєдіяльності організму були зазначені в списках даних для суб'єктів. Зведені статистичні дані (n, середнє, стандартне відхилення, мінімум, медіана і максимум) були надані для змінних ЕКГ та змін від вихідного рівня за часовою точкою. Усі результати ЕКГ були зазначені в списках даних для суб'єктів.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усі 7 суб'єктів були чоловіки. Більшість суб'єктів були європеїдної раси (71%) і не були латино-американцями (71%). Середній вік суб'єктів становив 28,7 років (діапазон 21–38) і середній індекс маси тіла (ІМТ) становив 27,833 кг/м².</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні результати</p> <p>Загалом приблизно 86% радіоактивності виводилось із сечею та фекаліями після орального прийому однократної дози [¹⁴C]ентректинібу здоровими чоловіками-добровольцями протягом періоду збору 312 годин.</p>

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Б.



Виведення у 6 суб'єктів варіювало в діапазоні приблизно від 72% до 91%. У середньому 3,06% дози відновлювалось в сечі і 82,9% відновлювалось в фекаліях до останнього інтервалу збору. За винятком суб'єкта 5, більша частина екскреції з фекаліями відбулась протягом 120 годин. У суб'єкта 5, однак, більшість дози екскретувалась з фекаліями через 144 - 264 години після дозування.

Після прийому однократної оральної дози [¹⁴C]ентректинібу радіоактивність легко абсорбувалась із вимірюваною радіоактивністю через 30 хвилин із медіаною T_{max} через 4 і 3 години після дозування в крові та плазмі відповідно. Середнє співвідношення кров-до-плазми AUC та C_{max} було близьким до 2, що свідчить про те, що більшість [¹⁴C]ентректиніб-утвореної радіоактивності асоціювалась із еритроцитами. Середні значення $t_{1/2}$ для радіоактивності в плазмі та цільній крові становили 24,3 і 22,5 годин відповідно.

Ентректиніб легко абсорбувався із вимірюваними концентраціями в плазмі через 30 хвилин та медіаною T_{max} через 3 години після дозування. Після абсорбції ентректиніб продемонстрував помірний кліренс 36,1 л/годину (приблизно 40% із 90 л/годину швидкості печінкового кровотоку). Середній об'єм розподілу становив 961 л, що свідчить про широкий розподіл лікарського засобу. Середній термінальний період напіввиведення ентректинібу становив приблизно 18,5 годин після дозування. Середні значення AUC₀₋₂₄, AUC_{INF} та C_{max} в плазмі становили 22600 нМ•год, 36600 нМ•год і 1810 нМ відповідно. Середнє відношення ентректиніб-до-радіоактивності C_{max} та AUC_{INF} в плазмі становило 0,605 і 0,364, відповідно, що свідчить про те, що більшість циркулюючої радіоактивності в плазмі при T_{max} відноситься до ентректинібу, однак загальна експозиція метаболітів перевищувала таку для вихідної сполуки.

Медіана T_{max} дезметил-метаболіту M5 спостерігалась через 4 години після дозування в плазмі, що відбувалось через 1 годину після спостережуваного медіанного значення T_{max} для ентректинібу в плазмі, що свідчить про те, що M5 утворювався швидко після абсорбції ентректинібу. Термінальний період напіввиведення M5 становив приблизно 43,9 години, що свідчить про вищий потенціал накопичення M5 порівняно з ентректинібом після прийому багатократних доз. Відношення M5 до радіоактивності в плазмі для C_{max} і AUC_{INF} становили 0,122 і 0,131, відповідно, що свідчить про те, що M5 є основним циркулюючим метаболітом ентректинібу.

Приблизно 3% радіоактивності дози виводилось із сечею, і приблизно половина ниркової екскреції радіоактивності відбулась в перші 24 години після дозування. Фракція

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	<p>виведення із сечею (F_e) до 216 годин після дозування становила приблизно 0,314% для ентректинібу, що свідчить про те, що нирковий кліренс має незначне значення в елімінації ентректинібу.</p> <p>Метаболічні профілі ентректинібу в плазмі, сечі та фекаліях людини</p> <p>Після прийому однократної дози 600 мг ентректинібу із 200 мкКі ^{14}Cентректинібу здоровими дорослими чоловіками було виявлено загалом 8 піків радіоактивності в плазмі, сечі та фекаліях людини.</p> <p>Ентректиніб залишається одним із основних компонентів в кровообігу протягом усього періоду після дозування від 0 до 24 годин. Дезметил-метаболіт М5 був основним метаболітом в плазмі людини і складав приблизно 22% дози. М11, N-глюкуронідний кон'югат ентректинібу, мав тенденцію до вищого показника через 8 годин після дозування і становив до 18,6% радіоактивності в об'єднаному зразку плазми через 0 – 24 години. М11 був основним циркулюючим метаболітом, однак становив лише менше 1% дози в екскрементах. 36 і 22% дози виводились з фекаліями у вигляді ентректинібу та М5 відповідно. М1 і М2 виявлялись в основному в фекаліях і склали приблизно 15% та 10% сумарної прийнятої радіоактивності відповідно.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні не було випадків смерті або серйозних небажаних явищ (СНЯ). Один суб'єкт передчасно вибув із дослідження через блювання. Загалом всього повідомлялось про 6 НЯ у 2 (29%) суб'єктів. Усі явища були легкого ступеня тяжкості (ступеня 1). Головний дослідник розцінив 5 НЯ як пов'язані з досліджуваним препаратом і 1 як непов'язане. Не було виявлено важливих змін під час решти оцінювань безпеки з боку основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ, клінічних лабораторних показників і при фізикальному обстеженні.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом приблизно 86% радіоактивності виводилось із сечею і фекаліями після прийому однократної оральної дози ^{14}Cентректинібу. • Екскреція з фекаліями була основним шляхом елімінації у чоловіків після орального прийому ^{14}Cентректинібу, що становило приблизно 83% загальної дози. Екскреція радіоактивності із сечею була незначною і становила приблизно 3% введеної радіоактивності. • Після прийому однократної дози 600 мг ентректинібу із 200 мкКі ^{14}Cентректинібу здоровими дорослими чоловіками ентректиніб легко абсорбувався із кількісно вимірюваними концентраціями через 30 хвилин та медіаною T_{\max} через 3 години після дозування. • Дез-метаболіт М5 утворювався швидко із медіаною T_{\max} через 4 години після дозування.

ПЕРЕКЛАД
ГОЛОВАЧ І.



	<ul style="list-style-type: none"> • Із відношенням кров-до-плазми близько 2, радіоактивність лікарського засобу переважно розподілялась в еритроцитах. • Ентректиніб складав приблизно 36% загальної радіоактивності експозиції AUC_{INF}, що свідчить про те, що більшість радіоактивності в кровообігу була пов'язана із метаболітами. • M5, дезметил-метаболіт ентректинібу, був основним метаболітом в кровообігу та фекаліях, складаючи приблизно 22% дози. • M11, N-глюкуронідний кон'югат ентректинібу, становив до 18,6% радіоактивності в об'єднаній плазмі людини за 0-24 години, однак складав лише менше 1% прийнятої дози в екскрементах. • За винятком M11, усі інші ідентифіковані метаболіти були виявлені у щурів та собак, 2 доклінічних видів, що використовувались для оцінки безпеки. • Однократна доза 600 мг (~200 мкКі) [¹⁴C]ентректинібу виявилась безпечною та загалом добре переносимою для здорових дорослих чоловіків 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



Clinical Trial Report

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	ROZLYTREK®
2. Applicant	F.Hoffmann-La Roche Ltd Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
3. Manufacturer	F.Hoffmann-La Roche Ltd Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
4. Trials conducted:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
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-101-04. A Phase 1, Open-label, Single-Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Entrectinib in Healthy Japanese and Caucasian Subjects.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	From 17 December 2015 (first subject screened) till 12 February 2016 (last subject completed).
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: up to 24 (12 Japanese subjects, 12 Caucasian subjects). Actual: 24 subjects (12 in each group).
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary To evaluate dose proportionality and compare the relative bioavailability of entrectinib in healthy Japanese and Caucasian subjects after administration of single doses of 400 mg and 600 mg under fasting conditions and 600 mg under fed conditions and to assess the effect of food on the bioavailability of a single dose of entrectinib. Secondary To assess the safety and tolerability of entrectinib administered as a single oral dose in each period.
11. Design of the clinical trial	This was a Phase 1, open-label, single-dose study to investigate the comparative bioavailability and pharmacokinetic (PK) profile of entrectinib in healthy Japanese and Caucasian subjects after administration of single doses of 400 mg and 600 mg under fasting and fed (600 mg only) conditions. The effect of food on the bioavailability of a single dose of entrectinib was also assessed.
12. Main inclusion criteria	1. Healthy, tobacco-free (within 3 months prior to first dose), adult, male, 18–55 years of age, inclusive, at screening. 2. Weighed at least 50 kg and within the normal range according to accepted normal values of the body mass index (BMI) ≥ 18.5 and ≤ 32.0 kg/m ² at screening.

	<p>3. Medically healthy with no clinically significant medical history, physical examination, laboratory profiles, vital signs or electrocardiograms (ECGs), as deemed by the principal investigator (PI).</p> <p>4. A non-vasectomized male subject must have agreed to use a condom with spermicide or abstain from sexual intercourse during the study until 90 days beyond the last dose of study drug. (No restrictions were required for a vasectomized male provided his vasectomy had been performed 4 months or more prior to study start.).</p> <p>5. Must have agreed not to donate sperm from dosing until 90 days after last entrectinib dosing.</p> <p>6. Able to swallow multiple capsules and tablets.</p> <p>7. Understood the study procedures in the informed consent form (ICF), and was willing and able to comply with the protocol.</p> <p><i>Caucasian Subjects</i></p> <p>8. The subject must not have been of Japanese or Asian descent and must not have had parents and grandparents born in Japan or in any other Asian country.</p> <p><i>Japanese Subjects</i></p> <p>9. The subject must have been born in Japan and had both biological parents and 4 biological grandparents of Japanese descent.</p> <p>10. The subject must have had a valid Japanese passport.</p> <p>11. The subject must have lived outside of Japan for no more than 5 years.</p> <p>12. The subject must have not significantly changed their diet since leaving Japan, eg, he was mainly eating a “Japanese” diet.</p>
<p>13. The investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p><u>Name:</u> Entrectinib. <u>Pharmaceutical form:</u> Oral capsule. <u>Strength:</u> 200 mg.</p> <p>Period 1 Entrectinib 400 mg (2 × 200 mg capsules) administered under fasting conditions on Day 1.</p> <p>Period 2 Entrectinib 600 mg (3 × 200 mg capsules) administered under fasting conditions or 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 1 (Study Day 10), as per the randomization scheme.</p> <p>Period 3 Entrectinib 600 mg (3 × 200 mg capsules) administered under fasting conditions or 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 1 (Study Day 19), as per the randomization scheme.</p>
<p>14. Comparator, dose, method of administration, strength</p>	<p>Not applicable.</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>A total of 4 (16.7%) subjects took concomitant medication. Overall, the most common concomitant medications were terbinafine hydrochloride, acetylsalicylic acid, ibuprofen, glycerol, paracetamol, and Vicks® Nyquil Cold and Flu Multi-Symptom (1 instance each).</p>
<p>16. Efficacy evaluation criteria</p>	<p>Pharmacokinetics</p>

	<p>Blood samples were collected at the following time-points in relation to dosing on Days 1 of each treatment period: pre-dose (within 30 minutes before dosing) and at 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 120 hours post-dose. There were no sample collections outside the pre-specified PK sampling time window, therefore, nominal times were used in the computation of PK parameters.</p> <p>Plasma samples for determination of entrectinib and its metabolite RXDX-101-M5 were harvested from the blood samples.</p> <p>Entrectinib and RXDX-101-M5 plasma concentrations were determined by the bioanalytical group at Ignyta, Inc., San Diego, CA, using a validated liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method.</p> <p>PK parameters were determined in accordance with Ignyta SOP.DDV.011 (Determination of Pharmacokinetic and/or Toxicokinetic Parameters) and Statistical Analysis Plan using a single-dose noncompartmental approach model.</p> <p>The following plasma PK parameters were determined for entrectinib: T_{max}, C_{max}, AUC_{0-24}, AUC_{0-t}, AUC_{∞}, C_{24h}, CL/F, Vz/F, $t_{1/2}$. The following plasma PK variables for RXDX-101-M5 were calculated: T_{max}, C_{max}, AUC_{0-24}, AUC_{0-t}, AUC_{∞}, $t_{1/2}$, and ratio of C_{max} and AUC to parent.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety was assessed while subjects were on study. Safety endpoints included adverse events (AEs), physical examinations, vital signs, 12-lead ECGs, and clinical laboratory tests (hematology, serum chemistry, and urinalysis).</p> <p>Subjects were assessed for AEs while on study. All AEs reported during the AE reporting period (on or after the first dose of entrectinib until the last visit) were considered as treatment-emergent adverse events (TEAEs).</p>
18. Statistical methods	<p>The primary analyses for this study were carried out for the PK parameters and based on the PK analysis set (defined as subjects with evaluable PK profiles). The secondary analyses of safety endpoints were based on the safety analysis set (defined as all subjects who received at least 1 dose of entrectinib).</p> <p>Bioequivalence was evaluated in the form of geometric mean ratio (confidence interval, 90% CI). Statistical assessment was performed using Phoenix WinNonlin bioequivalence wizard on log-transformed (natural logarithms) variables.</p> <p>Dose-proportionality assessments were performed by statistical analysis using a log-transformed (natural logarithms) power model.</p> <p>The safety analysis was descriptive in nature and no formal inference was made. In general, N, arithmetic mean, standard deviation (SD), median, minimum, and maximum are provided for continuous variables, and frequency and percentage were provided for categorical variables.</p>
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	<p>The mean age of Caucasian subjects was 43.1 years, ranging from 30 to 52 years old. The mean BMI of Caucasian subjects was 26.33 kg/m², ranging from 21.6 to 29.8 kg/m².</p>

	<p>The mean age of Japanese subjects was slightly younger (36.5 years) and ranged from 20 to 46 years old. The mean BMI of Japanese subjects, 22.73 kg/m², was slightly lower than Caucasian subjects, and ranged from 20.4 to 24.8 kg/m².</p> <p>All subjects (100%, 24 subjects) enrolled in the study were male. Of the Caucasian subjects, all were non-Hispanic or Latino ethnicity. Half of the enrolled subjects (12 subjects) were Caucasian and the remaining 12 subjects were Japanese.</p>
20. Efficacy results	<p>Pharmacokinetic Results</p> <p>Following administration of single oral doses of entrectinib at 400 or 600 mg to healthy Japanese and Caucasian males, entrectinib was readily absorbed with detectable entrectinib at 0.5 hours post-dose and a median T_{max} occurring between 3 and 5 hours.</p> <p>Plasma concentrations of entrectinib declined with average half-life at approximately 20 hours for Caucasians and Japanese, respectively, supporting once a day dosing schedule. Mean oral clearance (CL/F) of entrectinib was approximately 23–30 L/h in both races. Apparent volume of distribution (V_z/F) for entrectinib was approximately 600–800 L (mean value).</p> <p>Following oral administration, entrectinib was partially converted to its active metabolite, M5, with a median M5 T_{max} occurring between 3.5 and 5 hours. The mean elimination t_{1/2} of M5 was approximately 40–46 hours. However, most t_{1/2} values of M5 were considered to be unreliable as they were calculated from a period of less than 2 half-lives. Following 600 mg dosing under fasted condition, M5 exposure was approximately 30% of total entrectinib exposure for Caucasian and Japanese subjects.</p> <p>Exposures (AUC_{INF}) were similar between Japanese and Caucasian subjects under fasted or fed condition with relative bioavailability at 100%, 98%, and 96% for Japanese at 400 mg fasted, 600 mg fasted, and 600 mg fed dosing, respectively, compared to Caucasian subjects. The mean maximal concentrations were slightly higher in Japanese subjects (~13–14%).</p> <p>The effect of a high fat meal on entrectinib exposure was evaluated at the 600 mg dose level. Following a high fat meal, peak entrectinib exposures (C_{max}) were similar to those under the fasted condition, but total exposure (AUC_{INF}) was slightly higher (~20%) for both Caucasian and Japanese subjects. Time to reach maximal concentration (T_{max}) appeared to be delayed by 1–2 hours following the consumption of a high fat meal, but statistical significance of this apparent delay was not assessed.</p> <p>Entrectinib exposure increased with dose in both Caucasian and Japanese subjects; however, it appears less than dose-proportional for the studied dose range.</p>
21. Safety results	<p>AEs reported in the present study were assessed by the investigator as mild or moderate in intensity. No subject experienced a TEAE considered by the investigator to be severe in intensity (Grade 3 or 4), a serious adverse event (SAE), or prematurely discontinued study drug due to a TEAE. No fatal AEs were reported. Overall, 19 subjects in the</p>

	<p>study experienced at least 1 TEAE (9 Caucasian subjects and 10 Japanese subjects).</p> <p>TEAEs were reported in a total of 10 unique system organ class (SOCs) across the study (Caucasian subjects, 7 SOC; Japanese subjects; 6 SOC), with AEs in the gastrointestinal disorders and nervous system disorders classes being most frequently reported. The most common (at least 2 events recorded per analysis set) TEAEs among subjects receiving entrectinib were diarrhoea (2 Caucasian, 4 Japanese), hypoesthesia oral (6 Caucasian, 8 Japanese), paraesthesia oral (6 Japanese), upper respiratory tract infection (2 Caucasian), dysgeusia (5 Caucasian, 7 Japanese), headache (5 Caucasian), constipation (4 Caucasian, 4 Japanese), nausea (2 Japanese), and dizziness (3 Japanese). The most frequently reported related TEAE following treatment was hypoesthesia oral (5 Caucasian, 7 Japanese) and dysgeusia (5 Caucasian, 7 Japanese).</p> <p>No apparent dose relationship was observed with regard to the incidence of these commonly reported TEAEs. There was no evidence of toxicity.</p> <p>Review of all safety data indicated that no clinically important safety issues were associated with the administration of the study drug. No clinically significant mean change from pre-dose to 6 hours post-dose was observed in any standard hematology, blood chemistry, urinalysis, vital signs parameter, or QT interval in any treatment group. No clinically significant mean change from Screening to Day 24 was observed in any standard hematology, blood chemistry, urinalysis, vital signs parameter, or QT interval in any treatment group.</p> <p>There were no clinically meaningful differences noted between subjects who received entrectinib by ethnic group for changes over time in clinical laboratory data (including hematology, blood chemistry, or urinalysis parameter), vital signs, or ECGs.</p>
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> • The most common (at least 2 events recorded per analysis set) TEAEs among subjects receiving entrectinib were diarrhoea (2 Caucasian, 4 Japanese), hypoesthesia oral (6 Caucasian, 8 Japanese), paraesthesia oral (6 Japanese), upper respiratory tract infection (2 Caucasian), dysgeusia (5 Caucasian, 7 Japanese), headache (5 Caucasian), constipation (4 Caucasian, 4 Japanese), nausea (2 Japanese), and dizziness (3 Japanese), and no apparent dose relationship was observed. • The most frequently reported related TEAEs following treatment (in both treatment groups) were hypoesthesia oral (5 Caucasian, 7 Japanese) and dysgeusia (5 Caucasian, 7 Japanese). • There were no clinically meaningful differences noted between subjects who received entrectinib by ethnic group for changes over time in clinical laboratory data (including hematology, blood chemistry, or urinalysis parameter), vital signs, or ECGs. • Exposures of entrectinib were similar between Caucasian and Japanese subjects regardless of dose level or food conditions with elimination half-life of approximately 20 hours.

	<ul style="list-style-type: none">• When entrectinib was consumed following a high fat meal, exposures in Caucasian and Japanese subjects were approximately 20% higher than when entrectinib was administered under a fasted state.• Entrectinib exposures increased with dose, but it appears less than dose-proportional for the studied dose range.
--	--

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:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № RXDX-101-04. Відкрите дослідження однократної дози 1 фази з оцінкою безпеки, переносимості та фармакокінетики ентректинібу у здорових японців та суб'єктів європеоїдної раси.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 17 грудня 2015 року (скринінг першого суб'єкта) до 12 лютого 2016 року (завершення участі в дослідженні останнього суб'єкта).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: до 24 (12 японських суб'єктів, 12 суб'єктів європеоїдної раси), фактична: 24 суб'єкти (12 в кожній групі).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна Оцінити пропорційність дози і порівняти відносну біодоступність ентректинібу у здорових японських суб'єктів та суб'єктів європеоїдної раси після введення однократних доз 400 мг та 600 мг натще і 600 мг після їжі та оцінити вплив їжі на біодоступність однократної дози ентректинібу. Вторинна Оцінити безпеку і переносимість ентректинібу в однократній оральній дозі в кожен період.
11. Дизайн клінічного випробування	Це відкрите дослідження однократної дози 1 фази з вивчення порівняльної біодоступності та профілю фармакокінетики (ФК) ентректинібу у здорових японських суб'єктів та суб'єктів європеоїдної раси після прийому однократних доз 400 мг і 600 мг натще та після їжі (лише 600 мг). Також вивчався вплив їжі на біодоступність однократної дози ентректинібу.
12. Основні критерії включення	1. Здорові некурячі (протягом 3 місяців до отримання першої дози) дорослі чоловіки віком 18–55 років, включено під час скринінгу.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	<p>2. Маса тіла щонайменше 50 кг і в межах діапазону норми відповідно до прийнятних нормальних показників індексу маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ і ≤ 32 кг/м² під час скринінгу.</p> <p>3. Здорові за медичним станом без клінічно значимих даних медичного анамнезу, результатів фізикального обстеження, лабораторних профілів, основних показників життєдіяльності організму чи ЕКГ, за оцінкою головного дослідника.</p> <p>4. Чоловік, якому не проводилась вазектомія, який погодився застосовувати презерватив із сперміцидом або утриматися від статевих контактів протягом дослідження до 90 днів після отримання останньої дози досліджуваного лікарського засобу. (Жодних обмежень не вимагалось для чоловіка із вазектомією за умови, що його вазектомія була виконана за 4 місяці або більше до початку дослідження).</p> <p>5. Якщо чоловік погодився не бути донором сперми від часу дозування до 90 днів після отримання останньої дози ентректинібу.</p> <p>6. Здатний проковтнути кілька капсул і таблеток.</p> <p>7. Розуміння процедур дослідження в формі інформованої згоди (ФІЗ), хотіли та могли дотримуватись протоколу. <i>Суб'єкти європеїдної раси</i></p> <p>8. Суб'єкт не повинен був мати японське чи азіатське походження і не повинен був мати батьків, бабусь і дідусів, народжених в Японії або в будь-якій іншій азіатській країні. <i>Японські суб'єкти</i></p> <p>9. Суб'єкт повинен народитись в Японії та мати обох біологічних батьків та 4 біологічних бабусь і дідусів японського походження.</p> <p>10. Суб'єкт повинен мати дійсний японський паспорт.</p> <p>11. Суб'єкт повинен проживати за межами Японії не більше 5 років.</p> <p>12. Суб'єкт не повинен змінювати суттєво свій раціон після виїзду з Японії, наприклад, він переважно харчувався «японською» дієтою.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p><u>Назва:</u> ентректиніб. <u>Лікарська форма:</u> оральні капсули. <u>Дозування:</u> 200 мг.</p> <p>Період 1 Ентректиніб 400 мг (2 капсули × 200 мг) натще в день 1.</p> <p>Період 2 Ентректиніб 600 мг (3 капсули × 200 мг) натще або через 30 хвилин після початку сніданку з високим вмістом жиру в день 1 (день 10 дослідження), за схемою рандомізації.</p> <p>Період 3 Ентректиніб 600 мг (3 капсули × 200 мг) натще або через 30 хвилин після початку сніданку з високим вмістом жиру в день 1 (день 19 дослідження), за схемою рандомізації.</p>

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	<p>Біоеквівалентність оцінювали в формі відношення середньгеометричних величин (довірчий інтервал, 90% ДІ). Статистична оцінка проводилась за допомогою програми-експерта з біоеквівалентності Phoenix WinNonlin на основі логарифмічно перетворених (натуральні логарифми) змінних.</p> <p>Оцінка пропорційності дози виконувалась за допомогою статистичного аналізу із застосуванням ступеневої моделі логарифмічно перетворених даних (натуральні логарифми).</p> <p>Аналіз безпеки був описовим за характером і формальний висновок не виконувався. Загалом N, середнє арифметичне, стандартне відхилення (СВ), медіана, мінімум та максимум були надані для безперервних змінних і частота та відсоток були надані для категорійних змінних.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік суб'єктів європейської раси становив 43,1 роки, в діапазоні від 30 до 52 років. Середній ІМТ суб'єктів європейської раси становив 26,33 кг/м², в діапазоні від 21,6 до 29,8 кг/м².</p> <p>Середній вік японських суб'єктів був дещо меншим (36,5 років) і варіював від 20 до 46 років. Середній ІМТ японських суб'єктів (22,73 кг/м²) був дещо меншим ніж у суб'єктів європейської раси і варіював від 20,4 до 24,8 кг/м².</p> <p>Усі включені в дослідження суб'єкти (100%, 24 суб'єкти) були чоловіками. Усі суб'єкти європейської раси були нелатиноамериканського походження. Половина включених суб'єктів (12 суб'єктів) була європейської раси і решта 12 суб'єктів були японцями.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Фармакокінетичні результати</p> <p>Після прийому однократних оральних доз ентректинібу по 400 або 600 мг здоровими японськими чоловіками або здоровими чоловіками європейської раси ентректиніб легко всмоктувався із можливістю визначення ентректинібу через 0,5 години після дозування, медіана T_{max} була досягнута в період між 3 і 5 годинами.</p> <p>Концентрації ентректинібу в плазмі крові знижувались із середнім періодом напіввиведення приблизно через 20 годин у осіб європейської раси та японців, відповідно, що підтверджує режим дозування один раз в день. Середній оральний кліренс (CL/F) ентректинібу становив приблизно 23–30 л/годину в обох рас. Очевидний об'єм розподілу (V_z/F) для ентректинібу становив приблизно 600–800 л (середнє значення).</p> <p>Після орального прийому ентректиніб частково перетворювався на активний метаболіт М5 із медіаною T_{max} для М5 в період від 3,5 до 5 годин. Середня елімінація t_{1/2} М5 становила близько 40–46 годин. Однак, більшість значень t_{1/2} для М5 вважались ненадійними, так як вони були обчислені за період, менший 2 періодів напіввиведення. Після прийому 600 мг натще експозиція М5 становила близько 30% загальної експозиції ентректинібу у японських суб'єктів та суб'єктів європейської раси.</p>

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	<p>Експозиції (AUC_{INF}) були подібними між японськими суб'єктами та суб'єктами європеїдної раси до їжі чи після їжі із відносною біодоступністю на рівні 100%, 98% та 96% у японців при дозуванні 400 мг натще, 600 мг натще і 600 мг після прийому їжі, відповідно, при порівнянні із суб'єктами європеїдної раси. Середня максимальна концентрація була дещо вищою у японських суб'єктів (~13–14%).</p> <p>Вплив їжі з високим вмістом жиру на експозицію ентректинібу вивчався при застосуванні дози 600 мг. Після прийому їжі з високим вмістом жиру максимальна експозиція ентректинібу (C_{max}) була подібною до такої при прийомі натще, однак загальна експозиція (AUC_{INF}) була дещо вищою (~20%) у японських суб'єктів та суб'єктів європеїдної раси. Виявилось, що час до досягнення максимальної концентрації (T_{max}) затримується на 1–2 години після прийому їжі з високим вмістом жиру, однак статистичне значення цієї очевидної затримки не оцінювалось.</p> <p>Експозиція ентректинібу зростала із дозою у японських суб'єктів та суб'єктів європеїдної раси; однак, це виявилось меншим ніж пропорційним дозі для досліджуваного діапазону доз.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>НЯ, повідомлені в даному дослідженні, були оцінені дослідником як легкого чи середнього ступеня тяжкості. У жодного суб'єкта не виникло ТЕАЕ, що було розцінене дослідником як важкого ступеня тяжкості (3 або 4 ступеня тяжкості), серйозне небажане явище (СНЯ) та не було передчасно відмінено досліджуваний лікарський засіб через ТЕАЕ. Про НЯ з летальним наслідком не повідомлялось. Загалом у 19 суб'єктів в дослідженні виникло щонайменше 1 ТЕАЕ (9 суб'єктів європеїдної раси і 10 японських суб'єктів).</p> <p>Про ТЕАЕ повідомлялось загалом в 10 унікальних класах системах органів (КСО) в дослідженні (суб'єкти європеїдної раси, 7 КСО; японські суб'єкти, 6 КСО), при цьому про НЯ з боку шлунково-кишкового тракту та нервової системи повідомлялося найчастіше. Найбільш поширеними (щонайменше 2 явища задокументовані в популяції аналізу) ТЕАЕ серед суб'єктів, які отримували ентректиніб, були діарея (2 суб'єкти європеїдної раси, 4 японських суб'єкти), гіпестезія ротової порожнини (6 суб'єктів європеїдної раси, 8 японських суб'єктів), парестезія ротової порожнини (6 японських суб'єктів), інфекція верхніх дихальних шляхів (2 суб'єкти європеїдної раси), спотворення смаку (5 суб'єктів європеїдної раси, 7 японських суб'єктів), головний біль (5 суб'єктів європеїдної раси), закреп (4 суб'єкти європеїдної раси, 4 японських суб'єкти), нудота (2 японських суб'єкти) і запаморочення (3 японських суб'єкти). Найбільш часто повідомленими пов'язаними ТЕАЕ після лікування були гіпестезія ротової порожнини (5 суб'єктів європеїдної раси, 7</p>

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
Головач І.Є.



	<p>японських суб'єктів) і спотворення смаку (5 суб'єктів європеїдної раси, 7 японських суб'єктів).</p> <p>Не спостерігався очевидний зв'язок із дозою стосовно частоти цих часто повідомлених ТЕАЕ. Не відмічалось ознак токсичності.</p> <p>Аналіз даних з безпеки свідчить про те, що жодна клінічно важлива проблема безпеки не асоціювалась із застосуванням досліджуваного препарату. Жодна клінічно значима суттєва середня зміна від стану до дозування до 6 годин після дозування не спостерігалась в будь-яких результатах стандартних показників загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі, основних показників життєдіяльності організму або інтервалі QT в будь-якій групі лікування. Не спостерігались будь-які клінічно значимі середні зміни від скринінгу до дня 24 в будь-яких стандартних показниках загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі, основних показників життєдіяльності організму або інтервалі QT в будь-якій групі лікування.</p> <p>Не спостерігалось будь-яких клінічно значимих відмінностей між суб'єктами, які отримували ентректиніб, за етнічною групою для змін клінічних лабораторних даних з часом (включаючи показники загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі), основних показників життєдіяльності організму або ЕКГ.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Найбільш поширеними (щонайменше 2 явища задокументовані в популяції аналізу) ТЕАЕ серед суб'єктів, які отримували ентректиніб, були діарея (2 суб'єкти європеїдної раси, 4 японських суб'єкти), гіпестезія ротової порожнини (6 суб'єктів європеїдної раси, 8 японських суб'єктів), парестезія ротової порожнини (6 японських суб'єктів), інфекція верхніх дихальних шляхів (2 суб'єкти європеїдної раси), спотворення смаку (5 суб'єктів європеїдної раси, 7 японських суб'єктів), головний біль (5 суб'єктів європеїдної раси), закреп (4 суб'єкти європеїдної раси, 4 японських суб'єкти), нудота (2 японських суб'єкти) і запаморочення (3 японських суб'єкти), і не відмічалось очевидного зв'язку із дозою. • Найбільш часто повідомленими пов'язаними ТЕАЕ після лікування (в обох групах лікування) були гіпестезія ротової порожнини (5 суб'єктів європеїдної раси, 7 японських суб'єктів) і спотворення смаку (5 суб'єктів європеїдної раси, 7 японських суб'єктів). • Не спостерігалось клінічно значимих відмінностей між суб'єктами, які отримували ентректиніб, за етнічною групою, щодо змін даних клінічних лабораторних показників з часом (включаючи показники загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, загального аналізу сечі), основних показників життєдіяльності організму або ЕКГ.



	<ul style="list-style-type: none"> • Експозиція ентректинібу була подібною між суб'єктами європеїдної раси і японськими суб'єктами незалежно від рівня дозування або умов прийому їжі із періодом напіввиведення приблизно 20 годин. • Коли прийом ентректинібу відбувався після вживання їжі з високим вмістом жиру, експозиція у суб'єктів європеїдної раси та японських суб'єктів була приблизно на 20% вище ніж при прийомі ентректинібу натще. • Експозиція ентректинібу зростала із дозою, однак це виявилось меншим ніж пропорційним дозі в досліджуваному діапазоні дози.
--	--

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:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance 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. CA14707. A 3-Part, Open-Label, Comparative, Single-Dose, Randomized, 3-Period Study to Assess the Relative Bioavailability and the Effect of Food on Three New Entrectinib Formulations and the Current Phase 1 Formulation when Administered with or without a Proton-Pump Inhibitor, in Healthy Adult Subjects.
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	<u>Part 1</u> From 03 February 2015 (first subject enrolled) till 18 March 2015 (last subject completed). <u>Part 2 and Part 3</u> From 18 May 2015 (first subject enrolled) till 09 November 2015 (last subject completed).
8. Countries where the clinical trial was conducted	USA
9. Number of study participants	Planned: up to 24 subjects in each part of the study. Actual: a total of 72 subjects entered the study (24 subjects in each of 3 study parts); 65 subjects completed the study. Twenty-three (23) subjects completed Part 1 and 21 subjects each completed Parts 2 and 3. All 72 subjects were included in the safety analyses.
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Part 1 Primary To assess the relative bioavailability of a single dose of entrectinib (F1 and F2) under fasting conditions, when administered concomitantly with multiple daily doses of lansoprazole. To assess the effect of food on each entrectinib formulation (F1 and F2), when administered concomitantly with multiple daily doses of lansoprazole. Secondary To evaluate the safety and tolerability of a single oral dose of entrectinib (F1 and F2, when administered concomitantly with multiple daily doses of lansoprazole under fasting and fed conditions. Part 2

	<p>Primary To assess the relative bioavailability of a single dose of entrectinib F2A under fasting conditions, when administered concomitantly with or without multiple daily doses of lansoprazole.</p> <p>To assess the effect of food on entrectinib (F2A), when administered concomitantly with or without multiple daily doses of lansoprazole.</p> <p>Secondary To evaluate the safety and tolerability of a single oral dose of F2A administered concomitantly with or without multiple daily doses of lansoprazole under fasting and fed conditions.</p> <p>Part 3 Primary To assess the safety, tolerability, and effect of food on entrectinib (F2B) following a single oral dose of entrectinib (F2B). To evaluate the safety and tolerability of a single oral dose of entrectinib (F2B) administered concomitantly with multiple daily doses of lansoprazole under fasting and fed conditions.</p> <p>Secondary To evaluate the safety and tolerability of a single oral dose of entrectinib (F2B) administered concomitantly with or without multiple daily doses of lansoprazole under fasting and fed conditions.</p>
11. Design of the clinical trial	<p>This was a 3-part, open-label, randomized, 2-sequence, 4-treatment, 3-period study to evaluate the relative bioavailability of different entrectinib formulations under fasting conditions and to assess the effect of food on each of these entrectinib formulations when administered concomitantly with or without lansoprazole.</p>
12. Main inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Healthy, adult, male or female (women of non-childbearing potential), 18–55 years of age, inclusive, at screening. 2. Weigh at least 50 kg for males and 45 kg for females and within the normal range according to accepted normal values of the body mass index (BMI) ≥ 18.5 and ≤ 32.0 kg/m² at screening. 3. Medically healthy with no clinically significant medical history, physical examination, laboratory profiles, vital signs or ECGs, as deemed by the PI. 4. Females of non-childbearing potential underwent one of the following sterilization procedures, and had official documentation, at least 6 months prior to the first dose of lansoprazole in Period 1: hysteroscopic sterilization; bilateral tubal ligation or bilateral salpingectomy; hysterectomy; bilateral oophorectomy; or were postmenopausal with amenorrhea for at least 1 year prior to the first dose of lansoprazole in Period 1 of Parts 1 and 2 and first dose of entrectinib in Part 3, and follicle-stimulating hormone (FSH) serum levels consistent with postmenopausal status, as per PI judgment. 5. A non-vasectomized, male subject agreed to use a condom with spermicide or abstain from sexual intercourse during the study until 90 days beyond the last dose of study drug. (No restrictions were required for a vasectomized male, provided his vasectomy had been performed 4 months or more prior to study start).

	<p>6. If male, agreed not to donate sperm from dosing until 90 days after last entrectinib dosing.</p> <p>7. Able to swallow multiple capsules and tablets.</p>
<p>13. The investigational medicinal product, method of administration, strength</p>	<p>For Part 1: Entrectinib 200 mg capsules (Formulation 1). Entrectinib 200 mg capsules (Formulation 2). Lansoprazole Delayed-Release Capsules USP, 30 mg. For Treatment A, 30 mg lansoprazole was administered for 9 consecutive days with 800 mg F1 administered under fasting conditions 1.5 hours after administration of lansoprazole on Day 4. For Treatment B, 30 mg lansoprazole was administered for 9 consecutive days with 800 mg F2 administered under fasting conditions 1.5 hours after administration of lansoprazole on Day 4. For Treatment C, 30 mg lansoprazole was administered for 9 consecutive days with 800 mg F1 administered 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 4. For Treatment D, 30 mg lansoprazole following an overnight fast for 9 days with 800 mg F2 (4 × 200 mg capsules) administered 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 4. On Day 4, lansoprazole was administered approximately 1 hour prior to the start of the high-fat meal for Treatments C and D.</p> <p>For Part 2: Entrectinib 200 mg capsules (Formulation 2A). Lansoprazole Delayed-Release Capsules USP, 30 mg. For Treatment E, 800 mg F2A was administered under fasting conditions on Day 4. For Treatment F, 30 mg lansoprazole was administered for 8 consecutive days with 800 mg F2A administered under fasting conditions 1.5 hours after administration of lansoprazole on Day 4. For Treatment G, 800 mg F2A administered 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 4. For Treatment H, 30 mg lansoprazole was administered for 9 consecutive days with 800 mg F2A administered 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 4. On Day 4, lansoprazole was administered approximately 1 hour prior to the start of the high-fat meal for Treatment H.</p> <p>For Part 3: Entrectinib 200 mg capsules (Formulation F2B). Lansoprazole Delayed-Release Capsules USP, 30 mg. For Treatment I, 800 mg F2B was administered under fasting conditions on Day 1. For Treatment J, 800 mg F2B was administered 30 minutes after the start of a high-fat breakfast. For Treatment K, 30 mg lansoprazole was administered for 8 consecutive days with 800 mg F2B administered under fasting conditions. For Treatment L, 30 mg lansoprazole was administered for 8 consecutive days with 800 mg F2B administered 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 1. On Day 1, lansoprazole was</p>

	<p>administered approximately 1 hour prior to the start of the high-fat meal.</p> <p>Entrectinib and lansoprazole were administered orally with approximately 240 mL of water, on Day 4 of each period in Parts 1 and 2, and Day 1 of each period of Part 3.</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Not applicable.
15. Concomitant therapy	<p>No subject was to have taken any medication (including over-the-counter products, antacids, and proton pump inhibitors [PPIs], and serotonergic drugs such as selective serotonin reuptake inhibitors [SSRIs], serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors [SNRIs], and monoamine oxidase inhibitors [MAOIs]), herbal products or vitamin supplements for 14 days prior to Day 1 of Period 1 (or 28 days for CYP and/or P-gp inducers including St. John's Wort) and throughout the study.</p> <p>During the study, acetaminophen (up to 2 g per 24 hours) may have been administered at the discretion of the PI.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Pharmacokinetics</p> <p>All subjects with evaluable PK profiles were summarized in the PK analysis tables. Subjects with insufficient data were excluded from PK analysis and/or the resulting bioequivalence testing as described in the PK statistical analysis plan (SAP). For relative bioavailability assessments, subjects with predose concentrations greater than 5% of C_{max} were excluded from analysis and when a crossover analysis was indicated, only those subjects with evaluable PK data in both treatment groups were included in the assessment. Subjects excluded from analysis are indicated in the clinical study report (CSR) body and PK report.</p> <p>Study Endpoints</p> <p>The endpoints were the ratios of least-squares means (LSM) derived from the analyses on the ln-transformed PK parameters AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max} for entrectinib, from the following comparisons:</p> <p><u>Part 1 (Formulations 1 and 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment B versus Treatment A; to assess the relative bioavailability of entrectinib when administered as F2 and F1, under fasting conditions. • Treatment C versus Treatment A; to assess the effect of food on the PK of entrectinib when administered as F1 (within the same treatment sequence). • Treatment D versus Treatment B; to assess the effect of food on the PK of entrectinib when administered as F2 (within the same treatment sequence). <p><u>Part 2 (Formulation 2A):</u></p> <p>The relative bioavailability of entrectinib with or without co-administration of PPI was evaluated by comparing Treatment F versus Treatment E.</p> <p>The effect of food on each of the 2 entrectinib formulations was evaluated as follows:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • F2A, Treatment G versus Treatment E (within the same treatment sequence) in the absence of PPI. • F2A, Treatment H versus Treatment F (within the same treatment sequence) in the presence of PPI. <p><u>Part 3 (Formulation 2B):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The effect of food was evaluated by comparing Treatment J with Treatment I. • The relative bioavailability of entrectinib with or without co-administration of PPI was evaluated by comparing Treatment K versus Treatment I and Treatment L versus Treatment J. <p>The PK parameters $AUC_{\%extrap}$, T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F (parent only), and Vz/F (parent only) for entrectinib, as appropriate, were also computed. The PK parameters AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, $AUC_{\%extrap}$, T_{max}, and $t_{1/2}$, as appropriate, were described for the M5 metabolite only.</p>
17. Safety evaluation criteria	<p>Safety was evaluated by clinical laboratory tests, physical examination, vital signs, 12-lead ECGs, and AEs.</p>
18. Statistical methods	<p>Pharmacokinetics</p> <p>Blood samples were collected at the following time points in relation to dosing on Day 1 of each treatment period: predose (within 30 minutes before dosing) and at 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 120 hours postdose. Plasma samples for determination of entrectinib and its metabolite RXDX-101-M5 were harvested from the blood samples. Entrectinib and RXDX-101-M5 plasma concentrations were determined, using a validated liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LCMS/MS) method.</p> <p>PK parameters were determined using a noncompartmental approach. The following plasma PK parameters were determined for entrectinib: T_{max}, C_{max}, AUC_{0-24}, AUC_{0-t}, AUC_{INF}, C_{24h}, CL/F, Vz/F, and $t_{1/2}$. The following plasma PK variables for RXDX-101-M5 were calculated: T_{max}, C_{max}, AUC_{0-24}, AUC_{0-t}, AUC_{INF}, $t_{1/2}$, and ratio of C_{max} and AUC to parent. When sample collections were outside the pre-specified PK sampling time window, nominal times were used in the computation of PK parameters.</p> <p>Relative bioavailability statistical assessments were also performed in Phoenix[®] WinNonlin[®] software.</p> <p>Safety</p> <p>All reported AEs were coded to a standard set of terms, using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA[®]), Version 17.1. The number of subjects experiencing treatment-emergent adverse events (TEAEs) and the number of TEAEs were summarized by preferred term for each treatment, pooled Placebo, and overall.</p> <p>Safety data were summarized by treatment, pooled Placebo, and time point. Descriptive statistics (mean, standard deviation [SD], minimum, median, maximum, and number of subjects [N]) were calculated for quantitative safety data and frequency counts were compiled for classification of qualitative safety data.</p> <p>Summary tables for actual results and change-from-baseline results were presented for clinical laboratories, vital signs, and ECGs.</p>

	<p>Out-of-range clinical laboratory results and all recheck values were listed. In addition, shift tables describing shifts from predose to postdose were provided for clinical laboratories.</p> <p>No inferential statistics were performed on safety data.</p>																																																																																																
<p>19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Demographic descriptions of the study subjects by overall characteristics are summarized in Table.</p> <p>Table. Demographic Summary</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Trait</th> <th>Category/Statistics</th> <th>Overall</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Part 1 (N=24)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Gender</td> <td>Female</td> <td>11 (46%)</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>13 (54%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Race</td> <td>Asian</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Black or African American</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>22 (92%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ethnicity</td> <td>Hispanic or Latino</td> <td>16 (67%)</td> </tr> <tr> <td>Not Hispanic or Latino</td> <td>8 (33%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Age (Years)</td> <td>Mean</td> <td>43.8</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>8.37</td> </tr> <tr> <td>Minimum</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>46.5</td> </tr> <tr> <td>Maximum</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Part 2 (N = 24)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Gender</td> <td>Female</td> <td>8 (33%)</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>16 (67%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Race</td> <td>American Indian or Alaska Native</td> <td>2 (8%)</td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>20 (83%)</td> </tr> <tr> <td>White, American Indian/Alaska Native</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>White, Black or African American</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ethnicity</td> <td>Hispanic or Latino</td> <td>14 (58%)</td> </tr> <tr> <td>Not Hispanic or Latino</td> <td>10 (42%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Age (Years)</td> <td>Mean</td> <td>36.1</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>11.36</td> </tr> <tr> <td>Minimum</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>34.5</td> </tr> <tr> <td>Maximum</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Part 3 (N=24)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Gender</td> <td>Female</td> <td>10 (42%)</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>14 (58%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Race</td> <td>American Indian or Alaska Native</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>23 (96%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ethnicity</td> <td>Hispanic or Latino</td> <td>19 (79%)</td> </tr> <tr> <td>Not Hispanic or Latino</td> <td>5 (21%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Age (Years)</td> <td>Mean</td> <td>42.0</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>8.66</td> </tr> <tr> <td>Minimum</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>44.0</td> </tr> <tr> <td>Maximum</td> <td>54</td> </tr> </tbody> </table>	Trait	Category/Statistics	Overall	Part 1 (N=24)			Gender	Female	11 (46%)	Male	13 (54%)	Race	Asian	1 (4%)	Black or African American	1 (4%)	White	22 (92%)	Ethnicity	Hispanic or Latino	16 (67%)	Not Hispanic or Latino	8 (33%)	Age (Years)	Mean	43.8	SD	8.37	Minimum	23	Median	46.5	Maximum	54	Part 2 (N = 24)			Gender	Female	8 (33%)	Male	16 (67%)	Race	American Indian or Alaska Native	2 (8%)	White	20 (83%)	White, American Indian/Alaska Native	1 (4%)	White, Black or African American	1 (4%)	Ethnicity	Hispanic or Latino	14 (58%)	Not Hispanic or Latino	10 (42%)	Age (Years)	Mean	36.1	SD	11.36	Minimum	18	Median	34.5	Maximum	55	Part 3 (N=24)			Gender	Female	10 (42%)	Male	14 (58%)	Race	American Indian or Alaska Native	1 (4%)	White	23 (96%)	Ethnicity	Hispanic or Latino	19 (79%)	Not Hispanic or Latino	5 (21%)	Age (Years)	Mean	42.0	SD	8.66	Minimum	22	Median	44.0	Maximum	54
Trait	Category/Statistics	Overall																																																																																															
Part 1 (N=24)																																																																																																	
Gender	Female	11 (46%)																																																																																															
	Male	13 (54%)																																																																																															
Race	Asian	1 (4%)																																																																																															
	Black or African American	1 (4%)																																																																																															
	White	22 (92%)																																																																																															
Ethnicity	Hispanic or Latino	16 (67%)																																																																																															
	Not Hispanic or Latino	8 (33%)																																																																																															
Age (Years)	Mean	43.8																																																																																															
	SD	8.37																																																																																															
	Minimum	23																																																																																															
	Median	46.5																																																																																															
	Maximum	54																																																																																															
Part 2 (N = 24)																																																																																																	
Gender	Female	8 (33%)																																																																																															
	Male	16 (67%)																																																																																															
Race	American Indian or Alaska Native	2 (8%)																																																																																															
	White	20 (83%)																																																																																															
	White, American Indian/Alaska Native	1 (4%)																																																																																															
	White, Black or African American	1 (4%)																																																																																															
Ethnicity	Hispanic or Latino	14 (58%)																																																																																															
	Not Hispanic or Latino	10 (42%)																																																																																															
Age (Years)	Mean	36.1																																																																																															
	SD	11.36																																																																																															
	Minimum	18																																																																																															
	Median	34.5																																																																																															
	Maximum	55																																																																																															
Part 3 (N=24)																																																																																																	
Gender	Female	10 (42%)																																																																																															
	Male	14 (58%)																																																																																															
Race	American Indian or Alaska Native	1 (4%)																																																																																															
	White	23 (96%)																																																																																															
Ethnicity	Hispanic or Latino	19 (79%)																																																																																															
	Not Hispanic or Latino	5 (21%)																																																																																															
Age (Years)	Mean	42.0																																																																																															
	SD	8.66																																																																																															
	Minimum	22																																																																																															
	Median	44.0																																																																																															
	Maximum	54																																																																																															
<p>20. Efficacy results</p>	<p>Pharmacokinetic Results</p>																																																																																																

Regardless of formulation, entrectinib was readily absorbed and was generally detectable in plasma at 0.5 hours postdose. The mean apparent terminal half-life ($t_{1/2}$) of entrectinib ranged between 23 and 30 hours which supports a once daily dosing regimen. Total exposure and time to maximum concentration (T_{max}) varied across formulations and treatment conditions. Overall, the performance of the F1 formulation resulted in the lowest total exposure levels when administered in both the fasted and fed states in the presence of a PPI. The F2A and F2B formulations greatly reduced the inter-subject variability in exposure and food effect compared to the F1 formulation. T_{max} generally occurred between 2 hours and 12 hours postdose. This range is primarily due to T_{max} generally being delayed in the presence of food and PPI administration.

Entrectinib's active metabolite, M5, was detected following a single dose of entrectinib with T_{max} generally occurring within an hour of entrectinib peak concentrations. Following a single dose of entrectinib, M5 total exposure was approximately 25% to 40% of parent exposure. Although the half-life of M5 was ultimately considered unreliable due to the limited sampling duration used in the calculation of the elimination rate constant, the mean half-life of M5 was estimated to be approximately 42–66 hours, suggesting that the metabolite will likely accumulate following multiple doses of entrectinib.

The effect of co-administration of a PPI on the exposure of entrectinib was evaluated with the F2A and F2B formulations. When entrectinib was administered with lansoprazole, the mean total exposure of entrectinib was reduced by approximately 20%–40% (for F2B and F2A formulations, respectively) compared to when taken without co-administration of lansoprazole.

When entrectinib was taken with food, there was minimal impact of PPI co-administration on entrectinib exposure for either formulation, although it should be noted that the PPI impact on the F2A formulation in the fed state was not assessed in the same subjects and was done through parallel comparison.

The effect of a fatty meal on entrectinib exposure was evaluated for all formulations. In the presence of a PPI, food intake prior to entrectinib dose had the greatest impact on the exposure of the F1 formulation (~4x), followed by moderate impact on F2A and F2B formulations (~2x and ~1.5x, respectively) and minimal impact on the F2B formulation (< 1.2x). In the absence of PPI, minimal food effect was observed for F2A and F2B formulations with exposure increases of approximately 30% for both formulations. The overall impact of food was substantially reduced with the new F2A and F2B formulations compared with the F1 formulation; however, it should be noted that food effect was not assessed in the same subjects for the F2B formulation co-administered with a PPI.

The F2A and F2B formulations were evaluated in the absence of a PPI and generally had similar exposures under both fed and fasted conditions.

	<p>All evaluated formulations were tested in the presence of a PPI. Overall, the performance of the F1 formulation resulted in the lowest total exposure levels when administered in both the fasted and fed states in the presence of a PPI. All formulations generally performed similarly in the fed state in the presence of a PPI. However, entrectinib exposures from F2B, F2A and F2 formulations were 309%, 92% and 207% higher than the F1 formulation, respectively, under fasted conditions with co-administration of a PPI. When comparing the relative performance of the F2A and F2B formulations in the presence of a PPI, the formulations had similar performance in the fed state, but the F2B formulation had total exposures that were 113% higher than the F2A formulation in the fasted state.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>Part 1</p> <p>There were no deaths or serious AEs (SAEs) in Part 1 of this study, and no subjects were discontinued due to an AE. Overall, 16 (67%) subjects experienced a total of 84 TEAEs. The majority of events (76 [90%]) occurred following dosing with entrectinib on Day 4+ for all treatments. Seventy seven (77) AEs were mild in severity and 7 were moderate. The most frequently experienced AEs were oral paresthesia reported by 54% of subjects, dysgeusia reported by 38% of subjects, and constipation reported by 21% of subjects. All remaining AEs were experienced by $\leq 17\%$ of subjects. The PI considered 9 AEs to be related to both entrectinib and lansoprazole, 48 AEs related to entrectinib only, 14 AEs related to lansoprazole only, and 13 AEs not related to either study drug.</p> <p>Part 2</p> <p>There were no deaths or SAEs in Part 2 of this study, and no subjects were discontinued due to an AE. Overall, 18 (75%) subjects experienced a total of 107 TEAEs. The majority of events (104 [97%]) occurred following dosing with entrectinib on Day 4+ of all treatments. Ninety eight (98) AEs were mild in severity and 9 were moderate. The most frequently experienced AEs were oral paresthesia and headache each reported by 38% of subjects, and dysgeusia and constipation each reported by 21% of subjects. All remaining AEs were experienced by $\leq 17\%$ of subjects. The PI considered 1 AE to be related to both entrectinib and lansoprazole, 78 AEs related to entrectinib only, 3 AEs related to lansoprazole only, and 25 AEs not related to either study drug.</p> <p>Part 3</p> <p>There were no deaths or SAEs in Part 3 of this study, and no subjects were discontinued due to an AE. Overall, 21 (88%) subjects experienced a total of 180 TEAEs. The majority of events (132 [73%]) occurred following dosing with entrectinib alone (no lansoprazole). Of the 180 AEs, 167 were mild in severity and 13 were moderate. The most frequently experienced AEs were constipation reported by 58% of subjects, oral paresthesia reported by 54% of subjects, and dysgeusia and myalgia each reported by 25% of subjects. All remaining AEs were experienced by $\leq 21\%$ of subjects. The PI considered 9 AEs to be related to both entrectinib and lansoprazole,</p>

	148 AEs related to entrectinib only, and 23 AEs not related to either study drug.
22. Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Overall, single-dose administration of different formulations of 800 mg entrectinib (pre-medicated with ondansetron) administered fed/fasted and with/without concomitant lansoprazole, appeared to be safe and generally well tolerated by the healthy subjects in this study. • Regardless of formulation, entrectinib was generally detectable in plasma at 0.5 hours postdose and the calculated half-life supports a once daily dosing regimen. Both food and PPI co-administration were associated with delayed T_{max} for entrectinib formulations, but had formulation-specific impact on exposure levels. • Overall, administration of the F1 formulation appeared to result in the lowest entrectinib exposures compared to later formulations. Additionally, the F2A and F2B formulations greatly reduced the inter-subject variability in exposure and food effect when compared to the F1 formulation. • For F2A and F2B formulations, PPI co-administration resulted in 20%–40% exposure reduction when subjects were dosed in the fasted state; however, there was no observed impact of PPI co-administration when entrectinib was taken with food. • Food intake prior to entrectinib dose in the presence of a PPI had the greatest impact on the exposure of the F1 formulation, followed by moderate increases in exposure of F2A and F2, and minimal increases in exposure for F2B. In the absence of PPI, minimal food effect was observed for both the F2A and F2B formulations. • The total exposure of entrectinib's active metabolite, M5, was approximately 25%–40% of parent exposure following a single dose of entrectinib.

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:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина згідно пункту 1 (підпункту 1.1) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Протокол № СА14707. Відкрите, порівняльне, рандомізоване дослідження однократної дози з 3 частин та 3 періодів для оцінки відносної біодоступності трьох нових форм випуску ентректинібу і поточної форми випуску фази 1, а також впливу їжі на них, при застосуванні з інгібітором протонного насоса чи без нього здоровим дорослим суб'єктам.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	<u>Частина 1</u> З 3 лютого 2015 року (включення першого суб'єкта) до 18 березня 2015 року (завершення участі в дослідженні останнього суб'єкта). <u>Частина 2 і частина 3</u> З 18 травня 2015 (включення першого суб'єкта) до 9 листопада 2015 року (завершення участі в дослідженні останнього суб'єкта).
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	запланована: до 24 суб'єктів в кожній частині дослідження. фактична: загалом 72 суб'єкти були включені в дослідження (24 суб'єкти в кожному з 3 частин дослідження); 65 суб'єктів завершили дослідження. 23 суб'єкти завершили частину 1 і 21 суб'єкт завершили частини 2 і 3. Усі 72 суб'єкти були включені в аналіз безпеки.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Частина 1 Первинні Оцінити відносну біодоступність однократної дози ентректинібу (F1 і F2) натще при застосуванні одночасно із багатократними добовими дозами лансопразолу. Оцінити вплив їжі на кожен форму випуску ентректинібу (F1 і F2) при застосуванні одночасно із багатократними добовими дозами лансопразолу. Вторинні

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	<p>Оцінити безпеку і переносимість однократної оральної дози ентректинібу (F1 і F2, при застосуванні одночасно із багатократними добовими дозами лансопризолу натще та після прийому їжі).</p> <p>Частина 2 Первинні Оцінити відносну біодоступність однократної дози ентректинібу F2A натще, при одночасному застосуванні з багатократними добовими дозами лансопризолу чи без такого застосування. Оцінити вплив їжі на ентректиніб (F2A), при одночасному застосуванні з багатократними добовими дозами лансопризолу чи без такого застосування.</p> <p>Вторинні Оцінити безпеку і переносимість однократної оральної дози F2A при одночасному застосуванні з багатократними добовими дозами лансопризолу чи без такого застосування натще та після прийому їжі.</p> <p>Частина 3 Первинні Оцінити безпеку, переносимість та вплив їжі на ентректиніб (F2B) після прийому однократної оральної дози ентректинібу (F2B). Оцінити безпеку та переносимість однократної оральної дози ентректинібу (F2B) при одночасному застосуванні із багатократними добовими дозами лансопризолу натще та після прийому їжі.</p> <p>Вторинні Оцінити безпеку і переносимість однократної оральної дози ентректинібу (F2B) при одночасному застосуванні з багатократними добовими дозами лансопризолу чи без такого застосування натще та після прийому їжі.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було відкрите рандомізоване дослідження з 3 частин, 2 послідовностей, 4 лікувань та 3 періодів для оцінки відносної біодоступності різних форм випуску ентректинібу натще та визначення впливу їжі на кожну з цих форм випуску ентректинібу при одночасному застосуванні з лансопризолом чи без нього.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові дорослі чоловіки чи жінки (жінки без дітородного потенціалу) віком 18–55 років включно під час скринінгу. 2. Маса тіла щонайменше 50 кг для чоловіків та 45 кг для жінок і в межах діапазону норми відповідно до прийнятних нормальних показників індексу маси тіла (ІМТ) $\geq 18,5$ і ≤ 32 кг/м² під час скринінгу. 3. Здорові за медичним станом без клінічно значимих даних медичного анамнезу, результатів фізикального обстеження, лабораторних профілів, основних показників життєдіяльності організму чи ЕКГ, за оцінкою головного дослідника. 4. Жінки без дітородного потенціалу пройшли одну із наступних процедур стерилізації і мають офіційне документальне підтвердження, щонайменше 6 місяців до отримання першої дози

Головач І.Є.



	<p>лансопразолу в період 1: гістероскопічна стерилізація; двостороння перев'язка маткових труб; гістеректомія; двостороння оваріектомія; або постменопаузального віку з аменореєю протягом щонайменше 1 року до отримання першої дози лансопразолу в період 1 частин 1 і 2 і першої дози ентректинібу в частині 3, і рівень фолікулостимулюючого гормону в сироватці крові, що відповідає постменопаузальному стану, за оцінкою головного дослідника.</p> <p>5. Невазектомізований чоловік, який погодився застосовувати презерватив із сперміцидом або утриматися від статевих контактів протягом дослідження до 90 днів після отримання останньої дози досліджуваного лікарського засобу. (Жодних обмежень не вимагалось для чоловіка із вазектомією за умови, що його вазектомія була виконана за 4 місяці або більше до початку дослідження).</p> <p>6. Якщо чоловік погодився не бути донором сперми від часу дозування до 90 днів після отримання останньої дози ентректинібу.</p> <p>7. Здатний проковтнути кілька капсул і таблеток.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Для частини 1: Ентректиніб в капсулах по 200 мг (форма випуску 1). Ентректиніб в капсулах по 200 мг (форма випуску 2). Лансопразол в капсулах із відстроченим вивільненням USP, 30 мг. Для лікування А, 30 мг лансопразолу застосовували протягом 9 днів поспіль із 800 мг F1 натще через 1,5 години після прийому лансопразолу в день 4. Для лікування В, 30 мг лансопразолу застосовували протягом 9 днів поспіль із 800 мг F2 натще через 1,5 години після прийому лансопразолу в день 4. Для лікування С, 30 мг лансопразолу застосовували протягом 9 днів поспіль із 800 мг F1 через 30 хвилин після початку сніданку із високим вмістом жиру в день 4. Для лікування D, 30 мг лансопразолу після нічного голодування протягом 9 днів із 800 мг F2 (4 капсули × 200 мг) через 30 хвилин після початку сніданку із високим вмістом жиру в день 4. В день 4 лансопразол застосовували приблизно за 1 годину до початку прийому їжі із високим вмістом жиру для лікування С і D.</p> <p>Для частини 2: Ентректиніб в капсулах по 200 мг (форма випуску 2А). Лансопразол в капсулах із відстроченим вивільненням USP, 30 мг. Для лікування Е, 800 мг F2А застосовували натще в день 4. Для лікування F, 30 мг лансопразолу застосовували протягом 8 днів поспіль із 800 мг F2А натще через 1,5 години після прийому лансопразолу в день 4. Для лікування G, 800 мг F2А застосовували через 30 хвилин після початку сніданку з високим вмістом жиру в день 4.</p>

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	<p>Для лікування Н, 30 мг лансопразолу застосовували протягом 9 днів поспіль із 800 мг F2A через 30 хвилин після початку сніданку з високим вмістом жиру в день 4. В день 4 лансопразол застосовували приблизно за 1 годину до початку прийому їжі з високим вмістом жиру для лікування Н.</p> <p>Для частини 3: Ентректиніб в капсулах по 200 мг (форма випуску F2B). Лансопразол в капсулах із відстроченим вивільненням USP, 30 мг.</p> <p>Для лікування I, 800 мг F2B застосовували натще в день 1. Для лікування J, 800 мг F2B застосовували через 30 хвилин після початку сніданку з високим вмістом жиру. Для лікування K, 30 мг лансопразолу застосовували протягом 8 днів послідовно із 800 мг F2B натще. Для лікування L, 30 мг лансопразолу застосовували протягом 8 днів поспіль із 800 мг F2B через 30 хвилин після початку сніданку з високим вмістом жиру в день 1. В день 1 лансопразол застосовували приблизно за 1 годину до початку прийому їжі з високим вмістом жиру. Ентректиніб і лансопразол застосовували орально із приблизно 240 мл води, в день 4 кожного періоду в частинах 1 і 2, і день 1 кожного періоду частини 3.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Жоден суб'єкт не мав приймати будь-які ліки (включаючи безрецептурні лікарські засоби, антациди, інгібітори протонного насоса [ІПН] та серотонінергічні препарати, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну [SSRI], інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну [SNRI] та інгібітори моноаміноксидази [MAOI]), рослинні препарати чи вітаміни протягом 14 днів до дня 1 періоду 1 (або 28 днів для індукторів CYP та/чи індукторів P-гр, включаючи звіробій) та впродовж дослідження.</p> <p>Протягом дослідження на розсуд лікаря можна було застосовувати ацетамінофен (до 2 г на 24 години).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика</p> <p>Усі суб'єкти із оцінюваними ФК профілями були резюмовані в таблицях ФК аналізу. Суб'єкти із недостатніми даними були виключені із ФК аналізу та/чи результуючого тестування біоеквівалентності, як описано у ФК плані статистичного аналізу (SAP). Для оцінки відносної біодоступності суб'єкти із концентраціями до дозування вище 5% C_{max} були виключені з аналізу, і коли був показаний перехресний аналіз, в оцінку були включені лише суб'єкти із оцінюваними ФК даними в обох групах лікування. Суб'єкти, виключені з аналізу, зазначені в основній частині звіту про клінічне дослідження (ЗКД) та звіті про ФК.</p> <p>Кінцеві точки дослідження</p>

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ
ГОЛОВАЧ І.Є.



	<p>Кінцеві точки були відношеннями маргінальних середніх (LSM), отриманих в аналізі логарифмічно перетворених ФК параметрів AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max} для ентректинібу, за результатами наступних порівнянь:</p> <p><u>Частина 1 (форми випуску 1 і 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікування В проти Лікування А; для оцінки відносної біодоступності ентректинібу при прийомі як F2 і F1 натще. • Лікування С проти Лікування А; для оцінки впливу їжі на ФК ентректинібу при застосуванні як F1 (із аналогічною послідовністю лікування). • Лікування D проти Лікування В; для оцінки впливу їжі на ФК ентректинібу при застосуванні як F2 (із аналогічною послідовністю лікування). <p><u>Частина 2 (форма випуску 2А):</u></p> <p>Відносна біодоступність ентректинібу із супутнім застосуванням ІПН чи без такого застосування оцінювалась шляхом порівняння Лікування F проти Лікування Е.</p> <p>Вплив їжі на кожен із 2 форм випуску ентректинібу вивчався наступним чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> • F2А, Лікування G проти Лікування Е (із аналогічною послідовністю лікування) при відсутності прийому ІПН. • F2А, Лікування Н проти Лікування F (із аналогічною послідовністю лікування) при прийомі ІПН. <p><u>Частина 3 (форма випуску 2В):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Вплив їжі вивчався шляхом порівняння Лікування J із Лікуванням І. • Відносна біодоступність ентректинібу із супутнім застосуванням ІПН чи без такого застосування вивчалась шляхом порівняння Лікування К проти Лікування І і Лікування L проти Лікування J. <p>ФК параметри $AUC_{\%extrap}$, T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F (лише вихідний лікарський засіб), і Vz/F (лише вихідний лікарський засіб) для ентректинібу, за необхідності, також були обчислені.</p> <p>ФК параметри AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, $AUC_{\%extrap}$, T_{max} і $t_{1/2}$, за необхідності, описані лише для метаболіту M5.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали за результатами клінічних лабораторних тестів, фізикального обстеження, основних показників життєдіяльності організму, ЕКГ в 12 відведеннях і НЯ.</p>
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетика</p> <p>Зразки крові отримували в наступні часові точки по відношенню до дозування в день 1 кожного періоду лікування: перед дозуванням (протягом 30 хвилин до дозування) і через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96 і 120 годин після дозування. Зразки плазми для визначення ентректинібу та його метаболіту RXDX-101-M5 були отримані із зразків крові. Концентрація ентректинібу і RXDX-101-M5 в плазмі визначались за допомогою методу валідованої рідинної хроматографії із тандемною мас-спектрометрією (LCMS/MS).</p>



ФК параметри визначались за допомогою некомпартментного методу. Наступні ФК параметри в плазмі визначались для ентректинібу: T_{max} , C_{max} , AUC_{0-24} , AUC_{0-t} , AUC_{INF} , C_{24h} , CL/F , V_z/F і $t_{1/2}$. Були обчислені наступні ФК змінні в плазмі для RXDX-101-M5: T_{max} , C_{max} , AUC_{0-24} , AUC_{0-t} , AUC_{INF} , $t_{1/2}$ і співвідношення C_{max} та AUC до вихідного лікарського засобу. Коли збір зразків відбувався за межами заздалегідь запланованого вікна забору ФК зразків, в обчисленні ФК параметрів використовувався номінальний час.

Статистична оцінка відносної біодоступності також була виконана за допомогою статистичного обладнання Phoenix® WinNonlin®.

Безпека

Усі повідомлені НЯ були закодовані за стандартним набором термінів за допомогою Медичного словника термінології для регулятивної діяльності (MedDRA®) версії 17.1. Число суб'єктів, у яких виникли небажані явища під час лікування (TEAE), і число TEAE було резюмоване за терміном переважного застосування для кожного лікування, об'єднаного плацебо і загалом.

Дані з безпеки було резюмовано за лікуванням, об'єднаним плацебо та часовою точкою. Показники описової статистики (середнє, стандартне відхилення [CV], мінімум, медіана, максимум і число суб'єктів [N]) були обчислені для кількісних даних з безпеки, і були складені підрахунки частоти для класифікації якісних даних з безпеки.

Зведені таблиці для фактичних результатів та результатів, що змінюються від базового рівня, були наведені для клінічних лабораторних показників, основних показників життєдіяльності організму та ЕКГ.

Були зазначені результати клінічних лабораторних показників за межами допустимого діапазону та усі результати повторного тестування. Окрім того, для клінічних лабораторій були наведені зведені таблиці динаміки, що описують зміну від стану до дозування до після дозування.

Інференціальна статистика не проводилась для даних з безпеки.

Демографічні показники досліджуваних суб'єктів за загальними характеристиками наведені в таблиці.

Таблиця. Резюме демографічних показників

Характеристика	Категорія/Статистика	Загалом
Частина 1 (N=24)		
Стать	Жінки	11 (46%)
	Чоловіки	13 (54%)
Раса	Азіати	1 (4%)
	Негроїдна або афроамериканська	1 (4%)
	Європеїдна	22 (92%)
Етнічна належність	Латиноамериканці	16 (67%)
	Нелатиноамериканці	8 (33%)

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)



	Вік (роки)	Середній	43,8	
		Стандартне відхилення	8,37	
		Мінімальний	23	
		Медіана	46,5	
		Максимальний	54	
	Частина 2 (N = 24)			
	Стать	Жінки	8 (33%)	
		Чоловіки	16 (67%)	
	Раса	Американські індіанці або корінні жителі Аляски	2 (8%)	
		Європеоїдна	20 (83%)	
		Європеоїдна, Американські індіанці або корінні жителі Аляски	1 (4%)	
		Європеоїдна, негроїдна або афроамериканська	1 (4%)	
	Етнічна належність	Латиноамериканці	14 (58%)	
		Нелатиноамериканці	10 (42%)	
	Вік (роки)	Середній	36,1	
		Стандартне відхилення	11,36	
		Мінімальний	18	
		Медіана	34,5	
		Максимальний	55	
	Частина 3 (N=24)			
	Стать	Жінки	10 (42%)	
		Чоловіки	14 (58%)	
	Раса	Американські індіанці або корінні жителі Аляски	1 (4%)	
		Європеоїдна	23 (96%)	
Етнічна належність	Латиноамериканці	19 (79%)		
	Нелатиноамериканці	5 (21%)		
Вік (роки)	Середній	42		
	Стандартне відхилення	8,66		
	Мінімальний	22		
	Медіана	44		
	Максимальний	54		
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні результати</p> <p>Незалежно від форми випуску ентректиніб легко абсорбувався і загалом виявлявся в плазмі через 0,5 години після дозування. Середній очевидний термінальний період напіввиведення ($t_{1/2}$) ентректинібу варіював від 23 до 30 годин, що підтверджує режим дозування один раз в день. Загальна експозиція і час до максимальної концентрації (T_{max}) варіювали для різних форм випуску та умов лікування. Загалом поведінка форми випуску F1 призвела до найменшого загального рівня експозиції при прийому натще або після прийому їжі в присутності ІПН. Форми випуску F2A і F2B продемонстрували значне зниження міжсуб'єктної варіабельності експозиції та впливу їжі порівняно з формою випуску F1. T_{max} загалом досягалась між 2 годинами та 12 годинами після дозування. Цей діапазон в першу чергу пояснюється загальним відстроченням T_{max} в присутності їжі та при прийомі ІПН.</p>			

ПЕРЕКЛАД ВІД
ГОЛОВАЧ І.Є.



Активний метаболіт ентректинібу, M5, був виявлений після прийому однократної дози ентректинібу, і T_{max} загалом досягався протягом години від максимальної концентрації ентректинібу. Після прийому однократної дози ентректинібу загальна експозиція M5 становила приблизно від 25% до 40% експозиції вихідного лікарського засобу. Хоча період напіввиведення M5 зрештою вважався ненадійним через обмежену тривалість відбору зразків, що використовувалась при обчисленні константи швидкості елімінації, середній період напіввиведення M5 був обчислений на рівні приблизно 42–66 годин, що свідчить про те, що метаболіт вірогідно буде накопичуватись після прийому багатократних доз ентректинібу.

Вплив супутнього прийому ІПН на експозицію ентректинібу оцінювався за допомогою форм випуску F2A і F2B. Коли ентректиніб застосовувався із лансопразолом, середня загальна експозиція ентректинібу зменшувалась приблизно на 20–40% (для форм випуску F2B і F2A відповідно) порівняно із прийомом ентректинібу без супутнього застосування лансопразолу.

Коли ентректиніб приймався з їжею, спостерігався мінімальний вплив супутнього застосування ІПН на експозицію ентректинібу для кожної форми випуску, хоча слід зазначити, що вплив ІПН на форму випуску F2A після прийому їжі не вивчався у тих самих суб'єктів і проводився методом паралельного порівняння.

Вплив їжі з високим вмістом жиру на експозицію ентректинібу вивчався для всіх форм випуску. У присутності ІПН прийом їжі до прийому дози ентректинібу мав найбільший вплив на експозицію форми випуску F1 (~4x), із помірним впливом на форми випуску F2A і F2 (~2x та ~1,5x відповідно) і мінімальний вплив на форму випуску F2B (< 1,2x). При відсутності ІПН мінімальний вплив їжі спостерігався для форм випуску F2A і F2B із збільшенням експозиції приблизно на 30% для обох форм випуску. Загальний вплив їжі суттєво зменшувався при застосуванні нових форм випуску F2A і F2B порівняно з формою випуску F1; однак, слід зазначити, що вплив їжі не оцінювався в тих самих суб'єктів для форми випуску F2B при супутньому застосуванні з ІПН.

Форми випуску F2A і F2B оцінювались при відсутності ІПН і загалом мали подібну експозицію при застосуванні до та після прийому їжі.

Усі оцінювані форми випуску вивчались в присутності ІПН. Загалом характеристики форми випуску F1 призвели до найнижчого загального рівня експозиції при застосуванні до та після прийому їжі в присутності ІПН. Усі форми випуску загалом поведились подібним чином після їжі в присутності ІПН. Однак, експозиція ентректинібу при застосуванні форм випуску F2B, F2A і F2 була на 309%, 92% і 207% вище ніж при застосуванні форми випуску F1, відповідно, в умовах натще при супутньому застосуванні із ІПН. При порівнянні відносної активності форм випуску F2A і F2B в присутності ІПН, форми випуску мали



	<p>подібну активність при прийомі після їжі, однак форма випуску F2B мала загальну експозицію, що була на 113% вищою ніж для форми випуску F2A при прийомі до їжі.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Частина 1 У частині 1 цього дослідження не було випадків смерті або серйозних НЯ (СНЯ) і жоден суб'єкт передчасно не вибув з дослідження через НЯ. Загалом у 16 (67%) суб'єктів виникло сумарно 84 небажаних явища, які виникали під час лікування. Більшість явищ (76 [90%]) виникали після дозування ентректинібу в день 4+ для усіх груп лікування. 77 НЯ були легкого ступеня тяжкості і 7 небажаних явищ були середнього ступеня тяжкості. Найчастіше спостережуваним НЯ була парестезія ротової порожнини, про яку повідомило 54% суб'єктів, про спотворення смаку повідомили 38% суб'єктів і про закреп повідомили 21% суб'єктів. Усі решта НЯ виникали у ≤17% суб'єктів. Головний дослідник оцінив 9 НЯ як пов'язані із ентректинібом та лансопразолом, 48 НЯ як пов'язані лише з ентректинібом, 14 НЯ як пов'язані лише з лансопразолом і 13 НЯ як не пов'язані із жодним досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>Частина 2 У Частині 2 цього дослідження не було випадків смерті або серйозних НЯ (СНЯ) і жоден суб'єкт передчасно не вибув з дослідження через НЯ. Загалом у 18 (75%) суб'єктів виникло сумарно 107 небажаних явищ, які виникали під час лікування. Більшість явищ (104 [97%]) виникали після дозування ентректинібу в день 4+ для усіх груп лікування. 98 НЯ були легкого ступеня тяжкості і 9 були середнього ступеня тяжкості. Найчастіше спостережуваними НЯ були парестезія ротової порожнини і головний біль, про кожне з яких повідомляли 38% суб'єктів, а про спотворення смаку та закреп повідомляли 21% суб'єктів. Усі решта НЯ виникали у ≤17% суб'єктів. Головний дослідник оцінив 1 НЯ як пов'язане із ентректинібом та лансопразолом, 78 НЯ як пов'язані лише із ентректинібом, 3 НЯ як пов'язані лише з лансопразолом і 25 НЯ як не пов'язані із жодним досліджуваним лікарським засобом.</p> <p>Частина 3 У Частині 3 цього дослідження не було випадків смерті або серйозних НЯ (СНЯ) і жоден суб'єкт передчасно не вибув з дослідження через НЯ. Загалом у 21 (88%) суб'єктів виникло сумарно 180 небажаних явищ, які виникали під час лікування. Більшість явищ (132 [73%]) виникали лише після дозування ентректинібу (без прийому лансопразолу). Із 180 НЯ 167 були легкого ступеня тяжкості і 13 були середнього ступеня тяжкості. Найчастіше спостережуваними НЯ були закреп, про який повідомляли 58% суб'єктів, парестезія ротової порожнини, про яку повідомляли 54% суб'єктів, і спотворення смаку та міалгія, про які повідомляли 25% суб'єктів. Усі решта НЯ виникали у ≤21% суб'єктів. Головний дослідник оцінив 9 НЯ як пов'язані із ентректинібом та лансопразолом, 148 НЯ як пов'язані лише із</p>



	ентректинібом і 23 НЯ як не пов'язані із жодним досліджуваним лікарським засобом.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> Загалом однократне застосування різних форм випуску ентректинібу по 800 мг (із премедикацією ондансетроном) після або до прийому їжі та із супутнім застосуванням лансопразолу/без нього виявилось безпечним та загалом добре переносимим здоровими суб'єктами цього дослідження. Незалежно від форми випуску ентректиніб загалом виявлявся в плазмі через 0,5 годин після дозування і обчислений період напіввиведення підтримує режим дозування один раз в день. Їжа, і супутнє застосування ІПН асоціювались із відстроченням T_{max} для форм випуску ентректинібу, однак мали специфічний для форми випуску вплив на рівень експозиції. Виявилось, що загалом застосування форми випуску F1 призводить до найнижчої експозиції ентректинібу порівняно з подальшими формами випуску. Окрім того, форми випуску F2A і F2B суттєво зменшували міжсуб'єктну варіабельність експозиції та впливу їжі при порівнянні з формою випуску F1. Для форм випуску F2A і F2B супутнє застосування із ІПН призводило до зниження експозиції на 20–40% при дозуванні у суб'єктів натще; однак, не було спостережуваного впливу супутнього застосування ІПН при прийомі ентректинібу з їжею. Прийом їжі до дози ентректинібу в присутності ІПН мав найвищий вплив на експозицію форми випуску F1, з наступним помірним збільшенням експозиції F2A і F2, і мінімальним збільшенням експозиції F2B. При відсутності ІПН мінімальний вплив їжі спостерігався для форм випуску F2A і F2B. Загальна експозиція активного метаболіту ентректинібу M5 становила приблизно 25–40% від експозиції вихідного лікарського засобу після прийому однократної дози ентректинібу.

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 ВІРИЙ
Головач І.Є.

