

## Додаток 29

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

## ЗВІТ

## про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Верзеніо (Verzenio®)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<p>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє);  Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) –  <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i></p>
2) проведені дослідження	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Фармакологічний клітинний механізм дії абемациклібу передбачає інгібування проліферації клітин, активованої протеїнкіназою, у фазі G1 клітинного циклу.  Молекулярний механізм дії абемациклібу ґрунтується на АТФ-конкурентному інгібуючому або профілактичному зв'язуванні з циклін-залежними кіназами 4 та 6 (CDK4 та CDK6) людини, тим самим зменшуючи ймовірність їхнього зв'язування з цикліном D1 та подальшого CDK4/CDK6-залежного фосфорилування білка ретинобластоми (p-Rb; оцінено на серинових сайтах 780, 807 або 811).  Молекулярну специфічність абемациклібу щодо CDK4 та CDK6 оцінювали за допомогою аналізів безклітинної кінази (IC<sub>50</sub> &lt;10 нМ, див. таблицю нижче). Концентрацію для клітинного ефекту абемациклібу in vitro вимірювали в аналізах клітинного інгібування, які давали діапазон IC<sub>50</sub> між 210 і 450 нМ залежно від клітинної лінії (наприклад, клітини A549, клітини Colo205). Концентрації IC<sub>50</sub>, які змінювали експресію p-Rb, знаходилися між 151 і 180 нМ. Відомо, що абемацикліб має ряд важливих для людини метаболітів (M1, M2, M18, M20, M21 і M22), з яких деякі (M2, M18, M20) також мають подібні рівні молекулярної афінності до молекул-мішеней (див. Таблицю нижче), а M2 і M20 у людини складають &gt;10%.</p>

Сполука	Дані афінності CDK4/циклін D1	Дані афінності CDK6/циклін D1
Абемацикліб	IC <sub>50</sub> 2,0 нМ IC <sub>50</sub> 1,6 нМ	IC <sub>50</sub> 9,9 нМ IC <sub>50</sub> 2,0 нМ
Метаболіт M2	IC <sub>50</sub> 1,2 нМ	IC <sub>50</sub> 1,3 нМ
Метаболіт M18	IC <sub>50</sub> 1,5 нМ	IC <sub>50</sub> 2,7 нМ
Метаболіт M20	IC <sub>50</sub> 1,5 нМ	IC <sub>50</sub> 1,9 нМ

Ефективні концентрації абемациклібу та його метаболітів у деяких випадках відрізнялися між лініями ракових клітин і залежно від кінцевої точки (наприклад, експресія молекулярного біомаркера, клітинне інгібування). Різниця між клітинними інгібуючими IC<sub>50</sub> абемациклібу та його первинних метаболітів може коливатися від 0,3x до 1,1x (M2) та від 0,6x до 1,4x (M20) у різних клітинних лініях раку молочної залози. Для M18 спостерігалася до 11,5x межа ефективної концентрації відносно змін експресії біомаркера між клітинними лініями. В цілому, хоча сам абемацикліб відносно подібний за своїм впливом на різні біохімічні та *in vitro* тестові системи, його метаболіти, схоже, демонструють більші відмінності в ефектах у тестових системах *in vitro*. Знижена експресія Rb дозволяє формування резистентності до абемациклібу в лініях ракових клітин.

У наборі ксенотрансплантатів гризунів у тваринних моделях (на основі ін'єкцій ракових клітинних ліній або ксенотрансплантатів фрагментів пухлини в задню лапу або спину тварин) абемацикліб демонстрував слабку або помірну ефективність лікування у дозах приблизно 40-50 мг/кг (від переважно стабільного захворювання до часткової відповіді, зі зменшенням росту пухлини, але не регресією пухлини) і більш виражену ефективність у дозах 75-90 мг/кг (генеруючи від часткової до повної відповіді з регресією пухлини в деяких випадках). Одне дослідження ортотопічного ксенотрансплантата клітин гліобластоми показало, що абемацикліб може бути ефективним у нервових клітинах. Чи є передумовою пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр, невідомо.

2) вторинна фармакодинаміка

Дослідження не проводились так як доцільність їх проведення не була виправдана.

3) фармакологія безпеки

Абемацикліб продемонстрував статистично значуще інгібування при 1,65 мкМ (-33,7%) в аналізі hERG, що дало IC<sub>50</sub> >1,65 мкМ (вищі концентрації не перевірялися через проблеми з розчинністю). Виходячи з повідомленої C<sub>max</sub> у людини 123 нг/мл, консервативна розрахункова концентрація складає 242,8 нМ, а концентрація (при 95-97% зв'язуванні з білками плазми крові) вільного абемациклібу у людини складає між 7,3 нМ та 12,1 нМ, та співвідношення hERG/C<sub>max</sub> при 95% зв'язуванні з білками 136. Афінність основних метаболітів (M2, M18 і M20) до hERG була слабкішою (>10 мкМ), ніж у вихідної сполуки. Стандартні основні фармакологічні дослідження безпеки *in vivo* (ЦНС, серцево-судинна система та дихальна система) були проведені на щурах (ЦНС, дихальна система) та собаках (серцево-судинна система). Усі дослідження використовували одноразове застосування через пероральний зонд і відповідали вимогам GLP. В цілому, не спостерігалася смертності або несприятливих клінічних проявів, пов'язаних із досліджуваними препаратами, за винятком дослідження на собаках, де у одної тварини з максимальною дозою (10 мг/кг) (з восьми) спостерігали пароксизмальну шлуночкову тахікардію після застосування. Також спостерігалася незначне, але статистично значуще зниження (~1-3%)

	інтервалу QT при дозах 1 та 10 мг/кг. Не повідомлялося про подібні результати з даних клінічної безпеки. Причина шлуночкової тахікардії залишається неясною, але припускають, що вона може бути пов'язана з роздратуванням у місці введення датчика тиску в лівому шлуночку та/або позитивного електроду ЕКГ.
4) фармакодинамічні взаємодії	Лікування у моделях ксенотрансплантату у мишей комбінаціями абемациклібу (діапазон доз 50-75 мг/кг, пероральний зонд) та фулвестранту (5 мг/кг), альтернативно тамоксифену (0,1 мг/кг), потенційно посилювало ефект абемациклібу у відповідних моделях ксенотрансплантатів раку молочної залози (хоча ступінь впливу була специфічною для ксенотрансплантата). Існують деякі ознаки того, що комбіноване лікування може викликати більш тривале пригнічення росту в період після введення дози.
<b>3. Фармакокінетика:</b>	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Зразки плазми з досліджень токсичності повторних доз у відповідності до GLP на щурах та собаках аналізували на наявність абемациклібу та його основних метаболітів у людини LSN2839567 (M2), LSN3106726 (M20) та LSN3106729 (M18) з використанням валідованих методів РХ-МС/МС. У фармакокінетичних дослідженнях розподілу, метаболізму та елімінації <sup>14</sup> C-абемацикліб використовували разом із рідинно-сцинтиляційною спектрометрією. На вуглець, що містить метильний замісник групи бензimidазолу, наносили одиничну мітку <sup>14</sup> C. Радіохімічна чистота становила 98,8%, а найбільша окрема домішка <0,5%. Доведення структури метаболіту проводили за допомогою РХ-МС або РХ-МС/МС. Біоаналітичні методи вважаються адекватними.
2) всмоктування	У ФК дослідженнях одноразової дози абемацикліб повільно всмоктувався, а біодоступність для перорального застосування оцінювалася як середня та висока у щурів (~30-60%) та висока (~84-85%) у собак. У цьому відношенні щури більше схожі на людину (біодоступність 45% після одноразової пероральної дози 200 мг). $T_{max}$ у щурів та собак (6,67-8 год) був подібним до такого у людини (8 год). Пропорційність дози після введення одноразової дози оцінювали на щурах (одне дослідження застосування через пероральний зонд і одне дослідження 4-х годинної внутрішньовенної інфузії). При пероральному введенні збільшення $C_{max}$ було меншим за пропорційне дозі ( $AUC_{0-t}$ неможливо оцінити через неадекватну тривалість забору крові). При в/в введенні збільшення $AUC_{0-\infty}$ було приблизно пропорційним дозі з подібними значеннями кліренсу для доз, тоді як $C_{max}$ була нижче за пропорційну дозі. Об'єм розподілу та період напіввиведення збільшувалися зі збільшенням дози, особливо при високих дозах 40 мг/кг та 80 мг/кг.
3) розподіл	Розподіл у тканинах у щурів-альбіносів та пігментованих щурів оцінювали за допомогою кількісної авторадіографії всього тіла (QWBA). Після одноразової пероральної дози (10 мг/кг) абемацикліб екстенсивно розподілявся у пігментованих тканинах/органах (зокрема в очах) з тривалою фазою елімінації (період напіввиведення >400 годин). Найбільший розподіл в органах/тканинах у щурів, окрім очей, спостерігали у шкірі (пігментована та непігментована), мозковій оболонці, декількох залозах (залоза крайньої плоті, гардерова залоза, інтраорбітальна слізної залоза, екзорбітальна слізної залоза, кора надниркових залоз та довгастий мозок), селезінці, печінці та нирках. Враховуючи відсутність токсичності для очей або шкіри в доклінічних або клінічних дослідженнях, переважний розподіл абемациклібу в

	<p>очах і шкірі не асоціюється з явним ризиком токсичності у пацієнтів. Дослідження фототоксичності <i>in vivo</i> на щурах дало негативні результати.</p> <p>Репродуктивні органи (бульбо-уретральна залоза, передміхурова залоза, придаток яєчка, яєчки, яєчники та матка) також мали помірний та високий рівень радіоактивності. Розподіл у яєчках вказує на те, що радіоактивність абемациклібу певною мірою перетинає бар'єр кров-яєчко. Радіоактивність також була слабкою та помірною в тканинах, захищених гематоенцефалічним бар'єром (мозочок, головний мозок, довгастий мозок та спинний мозок), і дуже високою у незахищених тканинах (судинне сплетіння). Радіоактивність у ЦНС можна було виявити через 12-24 години після введення дози.</p> <p>Абемацикліб демонструє високе зв'язування з білками плазми крові у щурів, собак та людини (~95-99%). Метаболіти M2 та M20 мали дещо нижче зв'язування (M2: ~83-92%; M20: ~76-94%) з найнижчим зв'язуванням з білками плазми у собак (M2: 83%; M20: 76%). Розподіл через плаценту або в молоко не вивчався.</p>
4) метаболізм	<p><i>In vitro</i>; метаболізм абемациклібу <i>in vitro</i> оцінювали у гепатоцитах та мікосоммах печінки щурів, собак і людини. Метаболічний обмін у гепатоцитах був низьким у щурів та собак у порівнянні з людиною. Якісно, метаболізм <i>in vitro</i> в гепатоцитах був стабільним серед видів і продукував ті самі чотири окислювальні метаболіти: LSN2878851 (M1), LSN2839567 (M2), LSN3106726 (M20) та четвертий метаболіт, структура якого до кінця не встановлена.</p> <p><i>In vivo</i>; абемацикліб піддається інтенсивному метаболізму <i>in vivo</i> у щурів, собак та людини. Основним компонентом у плазмі всіх трьох видів був незмінений абемацикліб. Найбільш значними (активними та основними) метаболітами в плазмі у людини були M20 та M2. Вплив цих метаболітів оцінювали у дослідженнях токсичності повторних доз у щурів та собак (див. розділ «Токсикологія»). Усі метаболіти, виявлені в калі людини, що є переважним шляхом елімінації абемациклібу та його метаболітів, також були виявлені в калі собаки. Основний шлях елімінації, N-дезетилювання з утворенням метаболіту M2, був подібним у щурів, собак та людини.</p>
5) виведення	<p>Екскрецію оцінювали в комбінованому дослідженні фармакокінетики, розподілу, метаболізму і виділення.</p> <p>Дані про баланс маси були отримані від щурів та самців собак породи бігль. В цілому результати показують, що шляхи елімінації абемациклібу у щурів та собак були подібними (тобто N-дезетилювання з утворенням метаболіту LSN2839567/M2); більшість поглиненої радіоактивності, пов'язаної з препаратом, виводиться шляхом метаболізму через жовч або шляхом прямого виділення у фекалії. Подібний профіль екскреції спостерігався у людини.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Доклінічні фармакокінетичні дослідження взаємодії між лікарськими засобами не є хорошими провісниками взаємодії лікарських засобів у людини, тому вони є не виправданими.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Дослідження не проводились так як доцільність їх проведення не була виправдана.</p>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Спеціальних досліджень токсичності одноразових доз не проводилося. Гострі ефекти були оцінені в дослідженнях токсичності повторних доз (ICH S9 [ICH 2009a]).</p>

2) токсичність у разі повторних введень

### *Смертність*

У 1-місячному дослідженні на щурах два сателітних щури, яким вводили 50 мг/кг/добу, були етаназовані або загинули у Дні 20 та 14 відповідно. Клінічними ознаками, що передували смерті, були зниження активності, зневоднення, зниження апетиту, м'якість або зменшення калу та зменшення маси тіла. У 3-місячному дослідженні на щурах одного сателітного щура, який отримував 30 мг/кг/добу, було знайдено мертвим у День 73, він втратив 42 г за останній інтервал збору даних про масу тіла. Кишкова токсичність (див. далі нижче) вважається основною причиною смерті цих щурів. У 1-місячному дослідженні на собаках один самець та одна самка, які отримували дозу 10 мг/кг/добу, були достроково етаназовані у Дні 12 та 15, відповідно, через поганий стан. Клінічні ознаки включали зниження активності, тремор, підозру на зневоднення, худорлявість, слабкість, рідкі фекалії та блювання. Обидві собаки схудли через зменшення споживання їжі. Пошкодження кишечника (атрофія ворсинок/слизових оболонок, некроз крипт та крововилив) були основною причиною погіршення стану, а серйозна бідність кісткового мозку клітинами сприяла захворюванню.

### *Клінічні ознаки, маса тіла та споживання їжі*

У щурів, які отримували  $\geq 30$  мг/кг/добу протягом 1 місяця, спостерігалося слиновиділення, вологе хутро, сухість/лущення/почервоніння/кірки на шкірі, вплив на хутро (тонке, алопеція), помітний хребет, зневоднення, зниження активності та гіперчутливість. При дозі  $\geq 10$  мг/кг/добу споживання їжі, середня маса тіла та збільшення ваги знижувалися. У 3-місячному дослідженні на щурах не спостерігалося клінічних ознак при дозі до 30 мг/кг/добу, хоча споживання їжі зменшилося при 30 мг/кг/добу, а середня маса тіла та збільшення ваги знижувалися при дозі  $\geq 3$  мг/кг/добу.

Собаки, які отримували 10 мг/кг/добу протягом 1 місяця, мали такі самі клінічні ознаки, що і собаки, які були достроково етаназовані (див. розділ Смертність). М'які/рідкі фекалії та зменшення споживання їжі спостерігалися при дозі  $\geq 1$  мг/кг/добу. Зниження маси тіла та набору ваги відбувалося переважно у разі застосування дози 10 мг/кг/добу. У 3-місячному дослідженні спостерігалося незначне зменшення маси тіла та набору ваги у самок при дозі  $\geq 0,3$  мг/кг/добу, що було пов'язано зі зниженням споживання їжі та помітним хребтом при дозі  $> 1$  мг/кг/добу.

Вважається, що більшість клінічних ознак та вплив на масу тіла щурів та собак пов'язані з ураженням кишечника, спричиненим застосуванням абемациклібу.

### *Вплив на тонкий і товстий кишечник*

Гіперплазія крипт від мінімального до помірного ступеня, дегенерація/атрофія епітелію та нейтрофільне запалення спостерігалися у тонкому та товстому кишечнику у щурів, які отримували  $\geq 30$  мг/кг/добу протягом 1 місяця. Ці результати були пов'язані з гематологічними ефектами: збільшенням числа лейкоцитів, нейтрофілів та лімфоцитів. Зниження загального білка сироватки крові, альбуміну, глобуліну та кальцію при дозі  $\geq 10$  мг/кг/добу відображало втрату через стінку кишечника. Можна відзначити, що на всіх ділянках і при всіх дозах зберігалася архітектура кожного відповідного сегмента кишечника, епітелій був неушкодженим (відсутність очевидної ерозії/виразок слизової оболонки), а в крипті відбувалася активна відповідна регенерація (гіперплазія: крипта). Гіперплазія крипт від мінімального до легкого ступеня була присутня в дванадцятипалій кишці щурів, які отримували  $\geq 10$  мг/кг/добу протягом 3 місяців, із супутнім зниженням загального білка сироватки крові, альбуміну, глобуліну та кальцію.

У собак, які отримували 10 мг/кг/добу протягом 1 місяця, виявлялася мінімальна або виражена атрофія ворсинок/слизових оболонок (дванадцятипала кишка, тонка кишка, клубова кишка), мінімальна та помірна гіперплазія крипт (дванадцятипала кишка, тонка кишка, клубова кишка, сліпа кишка, товста кишка), мінімальний або незначний некроз крипт (тонка кишка, товста кишка), незначне підгостре запалення (клубова кишка, сліпа кишка) та мінімальний або виражений крововилив (дванадцятипала кишка, тонка кишка, клубова кишка, товста кишка). У 3-місячному дослідженні з використанням доз до 3 мг/кг/добу не спостерігалось впливу на кишечник.

Діарея, нудота, блювання, біль у животі та зниження апетиту є поширеними побічними явищами у клінічних дослідженнях абемациклібу.

#### *Вплив на кістковий мозок та лімфоїдну систему*

У всіх дослідженнях на щурах та собаках спостерігали гіпоцелюлярність кісткового мозку та лімфоїдне виснаження тимуса (пов'язане з малим розміром тимуса та зменшенням маси тимуса) при дозах  $\geq 10$  мг/кг/добу (щури) та  $\geq 0,3$  мг/кг/добу (собаки). У щурів спостерігали додаткові зміни у тимусі у формі медулярної гіперцелюлярності. У щурів та собак спостерігалися корелюючі гематологічні зміни зі зменшенням мієлоїдно-еритроїдного співвідношення (собаки), числа ретикулоцитів, числа еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту, а також зниження числа лімфоцитів, нейтрофілів, моноцитів, тромбоцитів та еозинофілів. У 3-місячному дослідженні на щурах також спостерігалось збільшення MCV, MCH та RDW при дозі  $\geq 3$  мг/кг/добу. У щурів, які отримували  $\geq 10$  мг/кг/добу протягом 3 місяців, спостерігалось зниження АЧТЧ, що, можливо, було пов'язано з цитотоксичністю для кісткового мозку.

При більш високих дозах ( $\geq 30$  мг/кг/добу у щурів,  $\geq 3$  мг/кг/добу у собак) зменшення лімфоїдних фолікулів та зародкових центрів спостерігалось в лімфатичних вузлах та лімфоїдній тканині, асоційованій зі слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту (GALT). У щурів гіперцелюлярність паракортикальної зони відзначалась паралельно зі зменшенням лімфоїдної целюлярності в зонах В-клітин. У собак спостерігалось зниження лімфоїдної целюлярності, яка впливала як на фолікулярні (В-клітинні), так і на паракортикальні (Т-клітинні) зони.

У клінічних дослідженнях абемациклібу повідомлялось про анемію та зниження числа лейкоцитів.

З доклінічної точки зору, подальші заходи не вважаються необхідними.

#### *Вплив на чоловічу репродуктивну систему*

У щурів, які отримували  $\geq 10$  мг/кг/добу протягом 1 місяця, спостерігалось зниження маси яєчка та дегенерація яєчок/виснаження зародкових клітин, пов'язані із затримкою сперматид. Додаткові дані з боку чоловічих репродуктивних органів включали інтратубулярний клітинний дебрис в придатку яєчка та зменшення ваги придатка яєчка, зменшення маси передміхурової залози та атрофію передміхурової залози і атрофію сім'яних залоз. Вважається, що вплив на яєчки пов'язаний з фармакологічним впливом абемациклібу на клітини, що діляться (мітотичні сперматогонії та мейотичні сперматоцити), що призводить до порушення сперматогенезу. Атрофія, що спостерігається в передміхуровій залозі та сім'яних залозах, вважається вторинною щодо токсичності для яєчок. У 3-місячному дослідженні на щурах не спостерігали репродуктивної токсичності у самців, незважаючи на аналогічну експозицію при дозі 10 мг/кг/добу, подібно до 1-місячного дослідження. Причина такої розбіжності незрозуміла.

У собак у 1-місячному дослідженні спостерігалася незначна дегенерація сімєнних канальців з мінімальним гіпо/асперматогенезом у яечку та відповідною оліго/аспермією в придатку яечка при дозі  $\geq 3$  мг/кг/добу. Цей вплив став більш вираженим у 3-місячному дослідженні, де зменшення ваги яечка, яке корелювало з мінімальною до важкої дегенерацією/некрозом сімєнних канальців, та епідидимальний клітинний дебрис спостерігали при дозі  $\geq 0,3$  мг/кг/добу. Виражена та важка оліго/аспермія спостерігалася при дозі 3 мг/кг/добу.

МНТД для токсичності для яєчок у собак була нижче передбачуваної клінічної експозиції АУС. Виходячи з виявленої токсичності для яєчок, фертильність у чоловіків може бути порушена під час лікування абемациклібом.

З доклінічної точки зору, подальші заходи не вважаються необхідними.

#### *Вплив на нирки*

Щури, яким вводили абемацикліб у дозі  $>30$  мг/кг/добу протягом 1 місяця, показали мінімальну або незначну вакуолізацію/дегенерацію збиральних протоків. Трубочаста базофілія спостерігалася у самців після одужання, що свідчить про регенерацію. У 3-місячному дослідженні у щурів, які отримували 30 мг/кг/добу, спостерігалися легкі зміни клубочків, збільшення частоти мінімальної або помірної дегенерації/регенерації канальців, канальцевої пігментації та мінімального медулярного некрозу. Ці дані супроводжувалися збільшенням сечовини та креатиніну у самців, а також зменшенням об'єму сечі, збільшенням питомої ваги сечі та зниженням рН у самців. У собак не було виявлено впливу на нирки.

Клінічна значимість впливу на нирки у щурів невизначена. У клінічних дослідженнях було показано, що абемацикліб підвищує рівень креатиніну в сироватці крові через інгібування транспортерів канальцевої секреції нирок. У пацієнтів не спостерігалася ознак порушення функції нирок.

#### *Вплив на легені*

Абемацикліб викликав накопичення макрофагів у легенях щурів, які отримували  $\geq 10$  мг/кг/добу протягом 1 місяця та  $\geq 3$  мг/кг/добу протягом 3 місяців. При більш високих дозах (30 мг/кг/добу в 1-місячному дослідженні,  $\geq 10$  мг/кг/добу у 3-місячному дослідженні) спостерігалася запалення легенів. Заявник припустив, що запальні зміни можуть бути обумовлені опортуністичною інфекцією, що посилюється внаслідок порушень імунної системи, пов'язаних з абемациклібом. Це здається можливим.

Під час клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували абемацикліб, спостерігалася підвищена частота інфекцій. З доклінічної точки зору, подальші заходи не вважаються необхідними.

#### *Інші ефекти*

Мікроскопічні зміни у надниркових залозах (від мінімальної до помірної кортикальної цитоплазматичної еозинofilії/зниження вакуолізації) спостерігалися у собак, які отримували  $\geq 1$  мг/кг/добу протягом 1 місяця та  $\geq 0,3$  мг/кг/добу протягом 3 місяців. Виражений підвищений рівень холестерину в сироватці крові при таких самих дозах був супутнім ефектом. При більш високих дозах маса надниркових залоз була значно підвищена. У 1-місячному дослідженні в наднирковій залозі спостерігалася мінімальна або незначна мононуклеарна клітинна інфільтрація. У щурів спостерігалася підвищення холестерину при дозі  $\geq 10$  мг/кг/добу. Механізм цього впливу на надниркові залози та рівень холестерину неясний; проте це не вважається побічною реакцією, у пацієнтів не спостерігалася значних змін у рівні холестерину.

Деякі додаткові дані про вплив, що не є несприятливим, включали накопичення макрофагів у жовчному міхурі собак, які отримували 3 мг/кг/добу протягом 3 місяців; збільшення відкладення пігменту в червоній пульпі селезінки у собак, які отримували  $\geq 1$  мг/кг/добу протягом 3 місяців; вакуолізація ацинарних клітин у підшлунковій залозі та вакуолізація макрофагів у селезінці щурів при дозі  $\geq 30$  мг/кг/добу.

У 1-місячному дослідженні у самців щурів спостерігалася атрофія молочних залоз при дозі  $\geq 10$  мг/кг/добу. Оскільки подібних змін не спостерігалася у самок щурів або у собак, клінічна значимість невизначена. Дегенерація м'язового волокна була присутня при дозі 50 мг/кг/добу у щурів, які отримували лікування протягом 1 місяця. Оскільки цей ефект спостерігали при експозиції, приблизно в 15 разів вищій від терапевтичної AUC у людини, його клінічна значимість вважається низькою.

#### *Електрокардіографія (ЕКГ)*

У 4-тижневих та 3-місячних дослідженнях токсичності у собак не було виявлено впливу, пов'язаного з препаратом, на морфологію, частоту серцевих скорочень, інтервали QT та QTc.

#### *Оборотність*

Гіпоцелюлярність кісткового мозку не була оборотною у щурів. У собак спостерігалася стійке зниження еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту; однак число ретикулоцитів збільшилося наприкінці періоду відновлення, що свідчить про регенеративну реакцію та корелює з мікроскопічними даними печінкового екстрамедулярного гемопоєзу, який відзначали у всіх тварин під час відновлення при дозі 10 мг/кг/добу. Дегенерація яєчок та інтратубулярний клітинний дебрис в придатку яєчка, пов'язані зі зменшенням маси яєчок та придатків яєчка, не показали ознак відновлення у щурів. Можлива дегенерація сім'яних каналців, пов'язана з препаратом, з мінімальним гіпо/асперматогенезом та відповідною оліго/аспермією в придатку яєчка спостерігалася у одного собаки під час відновлення при дозі 10 мг/кг/добу. Оскільки тривалість сперматогенного циклу у щурів та собак становить відповідно 48-53 дні та ~8 тижнів, періоди відновлення у 4 тижні не були достатніми для оцінки повного відновлення.

#### Додаткові дослідження для показання «ранні стадії раку молочної залози»

Дослідження токсичності повторних доз проводили на мишах, щоб обрати дози для поточного 2-річного дослідження канцерогенності.

Було проведено 6-місячне дослідження токсичності повторних доз на щурах, щоб обґрунтувати нове показання довгостроковими даними щодо токсичності та охарактеризувати основний людський метаболіт M20, який утворюється в менших кількостях у тварин, на яких проводяться дослідження токсичності.

#### *2-тижневе дослідження токсичності повторних доз у мишей*

Пероральне введення абемациклібу через зонд один раз на добу в дозах 10, 50 або 150 мг/кг/добу загалом добре переносилося мишами лінії CD-1 протягом 14 днів при дозах до 150 мг/кг/добу. Незначні зміни спостерігалися в середній масі тіла та в споживанні їжі переважно при дозі 150 мг/кг/добу. Мінімальні або помірні зміни, пов'язані з абемациклібом, спостерігалися в показниках загального та біохімічного аналізів крові при дозі, що перевищує або дорівнює 10 мг/кг/добу; більшість із цих змін, імовірно, були результатом зменшення споживання їжі, а не побічними явищами. На підставі цих результатів та за відсутності гістопатологічної оцінки максимальну переносиму дозу (MTD) для цього дослідження було встановлено на рівні 150 мг/кг/добу.

#### *3-місячні дослідження токсичності повторних доз у мишей*



	<p>Пероральне введення абемациклібу через зонд мишам лінії CD-1 один раз на добу в дозах 5 і 30 мг/кг/добу добре переносилося. Введення абемациклібу в дозі 150 мг/кг/добу, яка була найвищою з протестованих доз, призвело до випадків передчасної смерті між днями 5 і 84 та, як наслідок, до передчасного припинення застосування препарату самцям і самицям раніше 85-го дня через несприятливі клінічні наслідки. Основні клінічні прояви, пов'язані із застосуванням абемациклібу в дозі 150 мг/кг, включають одне або декілька з таких явищ: зменшення маси тіла, зниження споживання їжі, зниження активності, здуття живота, зневоднення, холодна на дотик або бліда шкіра.</p> <p>У тварин в претермінальному та термінальному стані результати макроскопічного та/або мікроскопічного аналізу, які супроводжувалися змінами в показниках загального та біохімічного аналізів крові, спостерігалися в кістковому мозку, лімфоїдних органах, шлунково-кишковому тракту, репродуктивних органах, нирках, підшлунковій залозі, печінці, серці (лише вакуолізація), паразитоподібній залозі, наднирковій залозі (лише вакуолізація), легенях та очах.</p> <p>Зміни в гематологічних показниках, які, ймовірно, пов'язані зі впливом на кістковий мозок, впливом на лімфоїдні органи або тим та іншим, а також мікроскопічні зміни в нирках, підшлунковій залозі та очах, які спостерігалися при дозі 150 мг/кг/добу, були визнані побічними явищами з огляду на частоту виникнення та/або ступінь тяжкості змін. Виходячи з очевидної токсичності, що спостерігалася при дозі 150 мг/кг/добу, доза, за якої не спостерігаються несприятливі ефекти (NOAEL), становила 30 мг/кг/добу.</p> <p><i>6-місячне дослідження токсичності повторних доз у щурів</i></p> <p>Пероральне введення абемациклібу через зонд у дозі 10 і 30 мг/кг/добу щурам лінії Спраг-Доулі, або введення M20 (LSN3106726) – основного метаболіту абемациклібу в людини – в дозі 20 мг/кг/добу самцям або в дозі 60 мг/кг/добу самицям один раз на добу протягом 6 місяців призвело до вираженої втрати ваги та зниження споживання їжі (з такими супутніми клінічними проявами як худорлявість і помітний хребет) при дозі абемациклібу <math>\geq 10</math> мг/кг/добу у самців і самиць. Випадки смерті, пов'язані з абемациклібом, або позапланова евтаназія мали місце у самців, які отримували дозу 30 мг/кг/добу. Зміни, пов'язані з досліджуванним препаратом, спостерігалися в очах, легенях, нирках, серці, шлунково-кишковому тракту, лімфоїдних тканинах, кістковому мозку, деяких залозах і трахеї.</p> <p>Результати введення M20 були подібними або менш тяжкими, ніж при застосуванні абемациклібу. Зміни в очах і легенях мали несприятливий характер. З огляду на величину змін і характер результатів мікроскопічних досліджень, у цьому дослідженні не вдалося встановити дозу, за якої не спостерігаються несприятливі ефекти (NOAEL), для абемациклібу у самців і самиць та для M20 у самців. Доза NOAEL для M20 у самиць становила 60 мг/кг/добу.</p>
3) генотоксичність: in vitro	<p>Абемацикліб оцінювали у стандартному наборі тестів на генотоксичність in vitro (мутація у бактерій, хромосомна аберація). Дози, використані в тесті на виявлення мікроядер, були значно вищими, ніж дози, використані у 28-денних дослідженнях токсичності повторних доз. Результати були негативними і не виявили жодних доказів генотоксичного потенціалу абемациклібу.</p>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<p>Абемацикліб оцінювали у стандартному наборі тестів на генотоксичність in vivo (виявлення мікроядер у щурів). Дози, використані в тесті на виявлення мікроядер, були значно вищими, ніж дози, використані у</p>

	28-денних дослідженнях токсичності повторних доз. Результати були негативними і не виявили жодних доказів генотоксичного потенціалу абемациклібу.																																																								
4) канцерогенність:	<p>Дослідження канцерогенності абемациклібу для лікування пацієнтів із раком на пізніх стадіях не проводилися (ICH S9 [ICH 2009a]).</p> <p><u>Дослідження для показання «ранні стадії раку молочної залози»</u>  <u>2-річне дослідження канцерогенності на щурах</u>  Таблиця. Дизайн дослідження канцерогенності на щурах</p> <table border="1" data-bbox="584 477 1490 1070"> <thead> <tr> <th rowspan="3">№</th> <th rowspan="3">Досліджу- ваний ма- теріал</th> <th rowspan="3">Рівень доз (мг/кг/добу)</th> <th rowspan="3">Конц. доз (мг/мл)</th> <th colspan="4">Кількість тварин</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Основне дослі- дження</th> <th colspan="2">Токсико- кінетичне дослідження</th> </tr> <tr> <th>са- мці</th> <th>самиці</th> <th>самці</th> <th>самиці</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Контрольний препарат</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Абемацикліб</td> <td>0,3</td> <td>0,1</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Абемацикліб</td> <td>1</td> <td>0,33</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Абемацикліб</td> <td>3</td> <td>1,0</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Скринінг на стан здоров'я<sup>b</sup></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Скорочення: - = Не застосовно; Конц. = Концентрація.  <sup>a</sup> У токсикокінетичному дослідженні тварин використовували лише для оцінки токсикокінетики. У разі необхідності заміни використовували по одній тварині кожної статі з кожної групи у ТК дослідженні  <sup>b</sup> У скринінгу на стан здоров'я тварин використовували лише для оцінки стану здоров'я</p> <p><i>Смертність</i>  Кількість контрольних самців і самиць, які вижили, зменшилася до 20 раніше запланованого тижня припинення дослідження (протягом 95-го та 100-го тижнів відповідно). Отже, некропсію почали проводити на 659-й день (на 95-му тижні) у самців і на 700-й день (на 100-му тижні) у самиць.</p> <p><i>Клінічні прояви</i>  У самців клінічні прояви спостерігалися при всіх рівнях доз. Ці прояви узгоджувалися із загальними проявами токсичності та не свідчили про якийсь особливий тип токсичності. У самиць клінічних проявів не спостерігалось.</p> <p><i>Вплив на масу тіла та споживання їжі</i>  Застосування абемациклібу призводило до зниження приросту маси тіла при дозі 1 мг/кг і вище. У самиць не було виявлено впливу абемациклібу на споживання їжі; у самців, як не парадоксально, спостерігалось збільшення споживання їжі при дозах 1 мг/кг і вище.</p> <p><i>Неопластичні зміни</i>  Неопластичні зміни обмежувались утворенням доброякісних пухлин з інтерстиціальних клітин (клітин Лейдіга) при найвищій із протестованих доз. Ці пухлини супроводжувалися гіперплазією інтерстиціальних</p>	№	Досліджу- ваний ма- теріал	Рівень доз (мг/кг/добу)	Конц. доз (мг/мл)	Кількість тварин				Основне дослі- дження		Токсико- кінетичне дослідження		са- мці	самиці	самці	самиці	1	Контрольний препарат	0	0	60	60	4	4	2	Абемацикліб	0,3	0,1	60	60	10	10	3	Абемацикліб	1	0,33	60	60	10	10	4	Абемацикліб	3	1,0	60	60	10	10	5	Скринінг на стан здоров'я <sup>b</sup>	-	-	10	10	-	-
№	Досліджу- ваний ма- теріал					Рівень доз (мг/кг/добу)	Конц. доз (мг/мл)	Кількість тварин																																																	
								Основне дослі- дження		Токсико- кінетичне дослідження																																															
		са- мці	самиці	самці	самиці																																																				
1	Контрольний препарат	0	0	60	60	4	4																																																		
2	Абемацикліб	0,3	0,1	60	60	10	10																																																		
3	Абемацикліб	1	0,33	60	60	10	10																																																		
4	Абемацикліб	3	1,0	60	60	10	10																																																		
5	Скринінг на стан здоров'я <sup>b</sup>	-	-	10	10	-	-																																																		

	<p>клітин при всіх протестованих дозах. У самців не спостерігалось збільшення випадків новоутворень інших типів. У самиць не спостерігалось збільшення випадків новоутворень будь-якого типу.</p> <p><i>Ефекти, не пов'язані з новоутвореннями</i></p> <p>Окрім утворення пухлин у яечках, при всіх дозах спостерігався несприятливий вплив на яечка та придатки яєчок. Також відзначалися незначні клінічні прояви у вигляді малого розміру передміхурової залози та сім'яних пухирців.</p> <p>У самців щурів при всіх дозах спостерігалися дегенерація волокон кришталика та ретинопатія. У самиць такі ефекти відзначалися з набагато меншою частотою та тяжкістю.</p> <p>У щурів, які отримували абемацикліб, спостерігалася дозозалежна вакуолізація та дилатація ниркових каналців. У щурів, яким вводили абемацикліб у високих дозах, спостерігалось запалення сечового міхура від мінімального до помірного ступеня. Наслідком цього запального процесу була гіперплазія перехідного епітелію.</p> <p>У щурів, які отримували абемацикліб, відзначалося дозозалежне збільшення кількості вакуолізованих макрофагів у легенях.</p> <p>У щурів, які отримували абемацикліб, спостерігалася дозозалежна атрофія острівців Лангерганса. Це могло бути причиною підвищення концентрації глюкози, яке спостерігалось в інших дослідженнях абемациклібу на щурах, але в цьому дослідженні не оцінювалося.</p> <p>У щурів, які отримували абемацикліб, спостерігалось дозозалежне збільшення гіпертрофії/гіперплазії головних клітин. У щурів, яким вводили абемацикліб, в усіх сегментах тонкої кишки відзначалася дозозалежна гіперплазія крипт, а також виражена дилатація або потовщення. Хоча у товстій кишці жодних мікроскопічних змін не спостерігалось, у деяких сегментах товстої кишки також відзначалася виражена дилатація або потовщення.</p> <p>У щурів, які отримували абемацикліб, спостерігалось дозозалежне зниження лімфоїдної целюлярності в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту (GALT). Також відзначався еритрофагоцитоз у лімфатичних вузлах.</p>
довгострокові дослідження	Дослідження не проводились
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дослідження не проводились
додаткові дослідження	Дослідження не проводились
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p>Репродуктивну токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства (DART) абемациклібу оцінювали в дослідження ембріо-фетального розвитку на щурах. Абемацикліб був тератогенним у щурів, викликаючи вісцеральний (головним чином серцево-судинні) і скелетні варіації та вади розвитку та зменшення ваги плода.</p> <p>Підтверджуюче дослідження на другому виді не проводилося, оскільки це дослідження малоймовірно впливають на оцінку ризику для вагітних жінок або ембріона чи плоду, що розвивається, і зазвичай не є виправданим для популяції пацієнтів із прогресуючим раком (ICH S9 [ICH 2009]). Окремі дослідження фертильності та пре/постнатального розвитку не проводились, що також узгоджується з ICH S9 (ICH 2009).</p> <p>Були проведені додаткові дослідження DART з абемациклібом для показання «ранні стадії раку молочної залози», які включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дослідження фертильності самців на щурах, а також</li> <li>• фертильність самок і ранній ембріональний розвиток у щурів.</li> </ul>

	Ці дослідження були проведені для надання додаткової інформації пацієнтам, які можуть перебувати поза дією сфери застосування ICH S9 і тим пацієнтам, які призначають препарати.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p><u>Дослідження для показання «ранні стадії раку молочної залози»</u>  <u>Дослідження фертильності та раннього ембріонального розвитку на самицях щурів</u>  Пероральне введення абемациклібу самицям щурів лінії Crl:CD(SD) Sprag-Доулі через зонд один раз на добу, починаючи з 14 днів до спарювання, протягом періоду спарювання та до 6-го дня після спарювання в дозах 1, 4 і 20 мг/кг/добу чинило несприятливий вплив на споживання їжі, приріст маси тіла та масу тіла при дозі 20 мг/кг/добу. Не було виявлено негативного впливу на репродуктивну функцію. Виходячи з цих результатів, доза, за якої не спостерігаються несприятливі ефекти (NOAEL) для материнського організму, становить 4 мг/кг/добу, а NOAEL для фертильності та раннього ембріонального розвитку — 20 мг/кг/добу.</p> <p><u>Дослідження фертильності у самців щурів</u>  Пероральне введення абемациклібу через зонд у дозах 1 і 10 мг/кг один раз на добу, починаючи з 28 днів до спарювання, протягом 2-тижневого періоду спарювання та надалі до дня напередодні евтаназії, що становило щонайменше 50 послідовних доз, призвело до зниження споживання їжі та зменшення маси тіла при дозі 10 мг/кг/добу. У самців не було виявлено впливу абемациклібу на жоден із оцінюваних показників фертильності або на репродуктивну функцію. Виходячи з цих результатів, доза, за якої не спостерігаються несприятливі ефекти (NOAEL) з точки зору токсичності для самців, становить 1 мг/кг/добу, а доза, за якої не спостерігаються ефекти (NOEL) з точки зору репродуктивної функції, спарювання та фертильності у самців становить 10 мг/кг/добу.</p>
ембріотоксичність	<p>Вплив абемациклібу на розвиток ембріона та плоду оцінювали у щурів у діапазоні доз 1, 4 та 15 мг/кг/добу. Зниження споживання їжі, набору ваги та маси тіла спостерігали при дозі &gt;4 мг/кг/добу. Лікування не впливало на стан матері. Зменшення маси матки та плоду спостерігалось при дозі &gt;4 мг/кг/добу. Збільшення серцево-судинних вад розвитку та їх варіації спостерігалися при дозі 15 мг/кг/добу. Крім того, при дозі 15 мг/кг/добу спостерігалися вади розвитку хвоста у двох плодів з різних послідів, збільшення частоти вад розвитку ребер (не статистично значущих) та збільшення скелетних коливань. При введенні дози 4 мг/кг/добу спостерігалось незначне збільшення серцево-судинних вад розвитку та їх варіацій, такого ж типу, що спостерігалися при дозі 15 мг/кг/добу. Не можна виключати зв'язку з лікуванням абемациклібом.</p> <p>Експозиція (AUC<sub>0-24</sub>) при дозі 4 мг/кг/добу становила 5250 нг х год/мл на GD 17, що відповідає 1,5-кратній межі клінічної експозиції людини при 400 мг/добу. МНТД для токсичності для матері та розвитку ембріона та плоду становила 1 мг/кг/добу, що відповідає AUC<sub>0-24</sub> 843 нг х год/мл на GD 17. Це в 0,2 рази перевищує клінічну експозицію при максимальній терапевтичній дозі (400 мг/добу).</p> <p>На підставі цих результатів абемацикліб вважається тератогенним у щурів при клінічно значущих рівнях експозиції.</p> <p>Заявник не проводив жодного дослідження ЕФР у кроликів. Це прийнятно відповідно до рекомендацій ICH S9, де зазначено, що у випадках, коли дослідження ЕФР є позитивним для ембріофетальної летальності або тератогенності, підтверджуюче дослідження у інших видів зазвичай не виправдане.</p>

пренатальна та постнатальна токсичність	Жодних досліджень щодо фертильності чи пренатального та постнатального розвитку не проводилося. Відповідно до ICH S9 (ICH 2009a), відсутність цих досліджень є прийнятною.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатево-зрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження не проводились. Відповідно до ICH S9 (ICH 2009a), відсутність цих досліджень є прийнятною.
б) місцева переносимість	Місцеву переносимість абемациклібу після перорального застосування оцінювали у дослідженнях токсичності повторних доз. У цих дослідженнях не було виявлено жодних ефектів, що вказували б на місцеві подразнення. Потенціал подразнення очей та шкіри оцінювали у тесті на непрозорість та проникність рогівки великої рогатої худоби (BCOP) <i>in vitro</i> та у дослідженні шкірної токсичності <i>in vivo</i> на щурах, відповідно. Результати показують, що абемацикліб не подразнює очі або шкіру.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження не проводились
імунотоксичність	Окремі дослідження імунотоксичності не проводились. Імунотоксичність оцінювали за стандартними кінцевими точками, включаючи гематологію, у дослідженнях токсичності повторних доз на щурах і собаках.
дослідження механізмів дії	Дослідження не проводились
лікарська залежність	Дослідження не проводились, так як доцільність їх проведення не була виправдано у зв'язку з низьким потенціалом можливої залежності.
токсичність метаболітів	<p>Два основні метаболіти у людини M2 та M20 були проаналізовані у 3-місячних дослідженнях на щурах та собаках. У щурів показник AUC<sub>0-24</sub> був вищим, ніж у людини. Таким чином, M2 був токсикологічно кваліфікований. Вплив M20 був у 22 рази меншим, ніж у людини. Однак в екскрементах M20 та його подальший метаболіт M21 виводилися у собак на рівні, подібному (у % дози) до такого у людини.</p> <p>Відповідно до ICH S9, токсикологічна кваліфікація метаболітів людини не потрібна для пацієнтів з раком на пізніх стадіях.</p> <p>M2 та M20 оцінювали на генотоксичність у тесті на бактеріальні мутації (Еймс) та хромосомні аберації <i>in vitro</i>. Обидва метаболіти були негативними у тесті Еймса. Дослідження M2 та M20 не відповідали вимогам GLP, але заявник надав детальний опис рецептури та досліджень стабільності, що підтверджує достовірність досліджень. У тестах на хромосомні аберації <i>in vitro</i> M2 та M20 у 3-годинних аналізах з активацією метаболізму або без неї спричиняли значне збільшення кількості клітин з ендоредуплікацією. За даними заявника, це могло бути наслідком впливу на мітотичний процес або порушення клітинного циклу. Для цієї заявки подальші дослідження не вважаються необхідними; однак у разі майбутньої заявки, що виходить за рамки ICH S9, заявнику рекомендується провести додаткові експерименти <i>in vitro</i> та/або <i>in vivo</i> відповідно до настанови ICH S2R1 щодо генотоксичності.</p>

	<p><u>Додаткові дослідження для показання «ранні стадії раку молочної залози»</u></p> <p>Людський метаболіт M20, який утворюється в обмеженій кількості у тварин, на яких проводять дослідження токсичності, було включено в 6-місячне дослідження токсичності повторних доз.</p> <p>Метаболіти M2 та M20 у досліджували в мікроядерному тесті на щурах. При введенні M2 (LSN2839567) щурам лінії Crl:CD(SD) перорально через зонд один раз на добу протягом 2 днів поспіль у дозах 500, 1000 і 2000 мг/кг/добу спостерігалася негативна відповідь на індукцію мікроядер у клітинах кісткового мозку. При введенні M20 (LSN3106726) щурам лінії Crl:CD(SD) перорально через зонд один раз на добу протягом 2 днів у дозах 500, 1000 і 2000 мг/кг/добу спостерігалася негативна відповідь на індукцію мікроядер у клітинах кісткового мозку. Крім того, на 2-й день вирішального етапу дослідження в одного самця було зареєстровано смерть, пов'язану із застосуванням M20, при дозі 2000 мг/кг/добу.</p>
токсичність домішок	<p>Окремі дослідження домішок не проводились.</p> <p>Домішки оцінювали в дослідженнях токсичності повторних доз серій абемациклібу, що містять домішки.</p>
інші	<p><i>Фототоксичність.</i></p> <p>Не було жодних доказів шкірної або очної фототоксичності після 3-денного перорального введення (через зонд) абемациклібу у дозах до 40 мг/кг/добу у пігментованих щурів Лонг Еванс після одноразового впливу УФ-випромінювання приблизно через 2 години після введення останньої дози.</p> <p><u>Додаткові дослідження для показання «ранні стадії раку молочної залози»</u></p> <p><i>Додаткові дані щодо токсичності</i></p> <p><i>Вплив на очі</i></p> <p>Під час офтальмологічного огляду в 6-місячному дослідженні на щурах у самців, яким вводили абемацикліб у дозі 10 мг/кг/добу, спостерігалася двостороння катаракта. При проведенні некропсії в цій групі відзначалися такі клінічні прояви як помутніння рогівки. Ці спостереження корелюють із виявленою при мікроскопічному аналізі дегенерацією кришталікових волокон, також відомою як катаракта.</p> <p>Дегенерація волокон кришталіка спостерігалася у самців щурів, яким вводили абемацикліб протягом 6 місяців. У самиць, яким застосовували абемацикліб, такого ефекту не відзначалося. Ця дегенерація не була дозозалежною та виникала з більшою частотою у самців, яким вводили дозу 10 мг/кг/добу порівняно із самцями, які отримували дозу 30 мг/кг/добу. У самців і самиць, яким вводили абемацикліб у дозі 30 мг/кг/добу, спостерігалися зміни, пов'язані з досліджуваним препаратом, зокрема дуже незначні, поверхневі та дифузні помутніння рогівки без мікроскопічного кореляту.</p> <p>У 6-місячному дослідженні у самців і самиць щурів, яким вводили абемацикліб у дозі 30 мг/кг/добу, при огляді очного дна виявлялася блідість диску зорового нерва. У багатьох із цих щурів мікроскопічний аналіз виявляв супутню атрофію сітківки. У 2-річному дослідженні канцерогенності вітреоретинопатія спостерігалася у самців при всіх рівнях доз, а у самиць — лише при високій дозі. У 3-місячному дослідженні атрофія сітківки спостерігалася також у мишей, але лише у 3 самиць та при застосуванні дози, яка перевищувала MTD для мишей. У дослідженнях на собаках або щурах, що тривали менше 6 місяців, впливу на очі не спостерігалася.</p>

	<p><i>Вплив на клапани серця</i></p> <p>У 6-місячному дослідженні токсичності повторних доз у щурів введення абемациклібу чинило мінімальний вплив на серцеві клапани. У щурів, які отримували абемацикліб у дозі 30 мг/кг, спостерігалися вакуолізовані макрофаги, характерні для фосфоліпідозу, та асоційоване з цим запалення всередині стулок серцевих клапанів. Вакуолізація узгоджувалася з отриманими в попередніх дослідженнях даними щодо фосфоліпідозу в клітинах різного типу, в тому числі в макрофагах, лімфоцитах і різних клітинах епітелію. Це був перший випадок, коли вакуолізовані макрофаги спостерігалися в серцевих клапанах і супроводжувалися мінімальним запаленням у різного типу клітинах у 3 із 7 уражених самців. Не було жодних ознак міксоматозних змін, крововиливів або потовщення, а також клінічних проявів, які би вказували на погіршення серцевої функції. Такі серцеві ефекти спостерігалися лише при дозах абемациклібу, які перевищували MTD. Впливу на клапани серця не спостерігалось:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• у менш тривалих дослідження на щурах;</li> <li>• у дослідженнях на собаках; проте найдовше дослідження, яке проводилось на собаках, тривало 3 місяці;</li> <li>• у 2-річному дослідженні канцерогенності на щурах; проте найвища доза, протестована в цьому дослідженні, становила 3 мг/кг.</li> </ul> <p><i>Пухлини інтерстиціальних клітин яєчок</i></p> <p>У дослідженні канцерогенності на щурах введення абемациклібу призвело до збільшення частоти випадків доброякісної гіперплазії інтерстиціальних клітин (клітин Лейдіга) у яєчках щурів при всіх протестованих дозах та до збільшення частоти випадків аденоми інтерстиціальних клітин при дозі 3 мг/кг/добу. Такі ефекти не спостерігалися в короткотривалих дослідженнях абемациклібу на щурах, в тому числі в дослідженні тривалістю 6 місяців.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Доклінічні фармакологічні, фармакокінетичні/токсикокінетичні та токсикологічні дослідження переконливо підтверджують безпечне та ефективне клінічне застосування абемациклібу. Потенційна протипухлинна ефективність абемациклібу в режимі монотерапії була продемонстрована на декількох моделях ксенотрансплантатів пухлин у людини, результати досліджень <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> показали, що ця активність обумовлена інгібуванням ферментів CDK4 та CDK6. Додаткові дослідження також підтвердили, що абемацикліб добре поєднується з ендокринною терапією, що призводить до підвищення ефективності у порівнянні з режимами монотерапії при естроген-рецептор-позитивних формах раку. Фармакокінетика абемациклібу у тварин була добре вивчена та відповідала застосуванню як перорального фармацевтичного препарату. Доклінічна оцінка абемациклібу проводилася на щурах та собаках, які були визнані відповідними видами для проведення випробувань на токсичність з огляду на те, що вони експресують мішені (CDK4 та CDK6) та на підставі схожих з людиною властивостей абсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції. Дослідження токсичності у разі повторних введень на щурах та собаках показали, що профіль токсичності абемациклібу складається переважно з пригнічення кісткового мозку, шлунково-кишкової токсичності, впливу на лімфоїдну тканину та пошкодження репродуктивного тракту самців. Результати доклінічних досліджень абемациклібу загалом узгоджуються з основними клінічними спостереженнями. Абемацикліб має клінічну ефективність при раку молочної залози у монотерапії або в комбінації з ендокринною терапією, що відповідає ефективності, яка спостерігається у доклінічних моделей раку молочної залози. Дані з</p>

клінічної безпеки, отримані в ході клінічних випробувань абемациклібу, загалом відповідають профілю безпеки, що спостерігається в дослідженнях на тваринах. Результати доклінічних досліджень токсикології, фармакологічної безпеки та генетичної токсикології абемациклібу демонструють прийнятний профіль безпеки з токсичними ефектами, які загалом вважаються контрольованими та оборотними. Поширеними побічними явищами у клінічних дослідженнях абемациклібу були переважно явища з боку ШКТ (наприклад, діарея, нудота, блювання, зниження апетиту, закреп, зневоднення, зниження маси тіла, гіпокаліємія, гіпоальбумінемія, гіпонатріємія, біль у животі) та кровотворної системи (наприклад, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія), виникнення яких було б очікуване з огляду на ефекти з боку ШКТ та кровотворної системи, що спостерігаються у щурів та собак. Втома також є клінічним побічним явищем, що виникало після початку лікування (ПЯПЛ), яке важко охарактеризувати на тваринних моделях. Хоча емболія спостерігалася у клінічних дослідженнях у комбінації з фулвестрантом, немає доказів ризику розвитку емболії у тваринних моделях, які отримували абемацикліб у монотерапії, а дослідження токсичності комбінації абемациклібу та фулвестранту не проводилися. Перенесення на людей побічних ефектів з боку репродуктивного тракту у чоловіків, що спостерігалися у щурів та собак, не оцінювалися в клінічних умовах, однак цілком імовірно, що цей висновок буде поширюватися на негативні ефекти з боку фертильності у чоловіків. Хоча клінічно спостерігалася підвищення рівня креатиніну в крові, ці результати, ймовірно, пов'язані з пригніченням специфічних ниркових транспортерів (MATE1, MATE2-K та OCT2), а не з незначними ефектами з боку нирок, що спостерігалися у щурів. Незначні ефекти на легені, підшлункову залозу, селезінку, скелетні м'язи, надниркові залози та жовчний міхур в одного доклінічного виду, імовірно, не були перенесені до відповідних побічних явищ у людей. За результатами досліджень ембріофетального розвитку існує ризик фетальної токсичності, включно з тератогенністю, при клінічно значущих рівнях експозиції препарату, у разі використання абемациклібу вагітною жінкою.

У доклінічних дослідженнях токсичності у разі повторних введень тваринам вводили препарат за схемою один раз на добу, тоді як пацієнти прийматимуть абемацикліб два рази на добу кожні 12 годин. Ця щоденна схема дозування у тварин дозволила компанії «Ліллі» досягти рівнів експозиції, що перевищують максимально переносимий рівень дози у досліджуваних видів; отже, щоденне дозування у тварин було достатнім для оцінки токсичності абемациклібу. Крім того, рівень експозиції абемациклібу у щурів був більший, ніж у людей, що додатково підтверджує використання дозування один раз на добу у доклінічних дослідженнях токсичності. Хоча рівень експозиції у собак при NSTD/NOAEL нижчий від експозиції у людини, а визначена експозиція не перевищувала рівень експозиції у людини в жодному дослідженні, доза 10 мг/кг перевищувала МПД у 28-денному дослідженні на собаках у разі повторного введення препарату; отже, малоімовірно, що дозування два рази на добу у собак виявило б інший профіль токсичності. Кратність експозиції між діапазоном доз у людини від 150 до 200 мг кожні 12 годин та NOAEL у щурів (тобто межа безпеки) більша за одиницю. Такий самий розрахунок у собак становить менше за одиницю. Це узгоджується зі спостереженням побічних ефектів у пацієнтів, які отримували 150–200 мг кожні 12 годин, аналогічних тим, що спостерігалися у собак. У сукупності дані доклінічної токсикології підтверджують клінічне застосування



абемациклібу для лікування поширеного раку з дотриманням відповідних запобіжних заходів.

Загалом, доклінічні дані з фармакодинаміки, представлені у цій заяві, забезпечують достатній доказ принципу для цільового інгібування CDK4 та CDK6 як ефективний засіб лікування пацієнтів з поширеним раком. Основні побічні ефекти, ідентифіковані у доклінічних дослідженнях токсичності, можна пояснити інгібіторною активністю абемациклібу щодо CDK4 та CDK6 в уражених органах і тканинах. Ці доклінічні дані та обґрунтування підтверджують безпеку та ефективність застосування абемациклібу у пацієнтів із запропонованими онкологічними показаннями та є настановами для лікарів та пацієнтів з безпечного застосування абемациклібу.

Нові дослідження, проведені для показання «ранні стадії раку молочної залози», у поєднанні з початковою заявою для поширеного та метастатичного раку, підтверджують застосування абемациклібу при онкологічних показаннях, на які не поширюється сфера дії клінічних настанов ICH S9.

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації



Возна Іванна Олександрівна

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №1**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США <i>(Виробництво готової лікарської форми, контроль якості)</i> Ліллі С.А., Іспанія <i>(Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)</i>
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) –  <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження абсолютної біодоступності LY2835219 у здорових осіб із використанням методу внутрішньовенного введення індикатора; IZY-MC-JPBS (An Absolute Bioavailability Study of LY2835219 in Healthy Subjects Using the Intravenous Tracer Method)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	07 січня 2015 року - 17 лютого 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія

9. Кількість досліджуваних	Запланована кількість: 15 Отримували лікування (принаймні 1 дозу): 11 Завершили лікування: 11 осіб завершили дослідження; 8 осіб були включені у фармакокінетичний (ФК) аналіз.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було оцінити абсолютну біодоступність LY2835219 після одноразової пероральної дози 200 мг LY2835219, пов'язаної з внутрішньовенним (в/в) введенням приблизно 0,4 мг [ <sup>13</sup> C <sub>8</sub> ]-LY2835219 здоровим особам. Вторинною метою було оцінити переносимість LY2835219 після одноразової пероральної дози 200 мг LY2835219 у поєднанні з внутрішньовенним введенням приблизно 0,4 мг [ <sup>13</sup> C <sub>8</sub> ]-LY2835219 здоровим особам. Пошуковою метою було дослідити у здорових осіб вплив LY2835219 та його метаболітів на інтервал QTc.
11. Дизайн клінічного випробування	Фаза 1, одноцентрове, одноперіодне дослідження оцінки абсолютної біодоступності LY2835219 після одноразової пероральної дози 200 мг LY2835219, пов'язаної з в/в введенням приблизно 0,4 мг [ <sup>13</sup> C <sub>8</sub> ]-LY2835219 здоровим особам. Це було дослідження в стаціонарних умовах.
12. Основні критерії включення	Пацієнтами були здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 65 років (включно) з індексом маси тіла від 18 до 32 кг/м <sup>2</sup> .
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	LY2835219 для перорального приймання постачався у вигляді 50-мг капсул (API 2с; номер партії СТ591946) Eli Lilly and Company. У 1-ий день капсули LY2835219 вводили перорально в загальній дозі 200 мг LY2835219. Розчин [ <sup>13</sup> C <sub>8</sub> ]-LY2835219 (номер клінічної партії 1M260115) для внутрішньовенної інфузії готували на місці дослідження і він містив 84 мкг/мл [ <sup>13</sup> C <sub>8</sub> ]-LY2835219 у 10 мМ ацетатному буфері та 0,9% фізіологічному розчині (рН 4,0). Ця концентрація забезпечувала загалом приблизно 0,4 мг [ <sup>13</sup> C <sub>8</sub> ]-LY2835219 і вводилася у вигляді внутрішньовенної дози при постійній швидкості інфузії 20 мл/год протягом 15 хвилин.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Біоаналітичні:</u> Концентрації LY2835219, його метаболітів LSN2839567 (M2), LSN3106726 (M20) та LSN3106729 (M18) і [ <sup>13</sup> C <sub>8</sub> ]-LY2835219 у плазмі крові визначали валідованим методом рідинної хроматографії у тандемі з мас-спектрометрією. <u>Фармакокінетичні:</u> Наступні ФК параметри визначали, залежно від обставин, із концентрацій LY2835219 і його метаболітів LSN2839567 (M2), LSN3106726 (M20) і LSN3106729 (M18) у плазмі крові після перорального дозування та [ <sup>13</sup> C <sub>8</sub> ]-LY2835219 після внутрішньовенного введення, використовуючи некамерні методи: площа під кривою залежності концентрації від часу (AUC) від нуля до часу t, де t - остання точка відліку часу з вимірюваною концентрацією (AUC[0-t <sub>last</sub> ]), AUC від нуля до нескінченності (AUC[0-∞]), відсоток AUC(0-∞) екстрапольований (%AUC[t <sub>last</sub> -∞]), максимальна концентрація лікарського засобу (C <sub>max</sub> ), t <sub>max</sub> , період

	<p>напіввиведення, пов'язаний з кінцевою константою швидкості при некамерному аналізі (<math>t_{1/2}</math>), видимий загальний кліренс лікарського засобу в організмі, розрахований після позасудинного введення (<math>CL/F</math>), видимий обсяг розподілу протягом термінальної фази після позасудинного введення (<math>V_z/F</math>), видимий обсяг розподілу в рівноважному стані після позасудинного введення (<math>V_{ss}/F</math>), загальний кліренс лікарського засобу в організмі, розрахований після в/в введення (<math>CL</math>), обсяг розподілу протягом термінальної фази після в/в введення (<math>V_z</math>), обсяг розподілу в рівноважному стані після в/в введення (<math>V_{ss}</math>). Основним ФК параметром для аналізу була <math>AUC(0-\infty)</math> LY2835219 після приймання як перорально, так і внутрішньовенно. Розраховували метаболічне співвідношення для метаболітів. Абсолютну біодоступність (<math>F</math>) LY2835219 розраховували для кожної окремої особи як співвідношення нормалізованої на дозу <math>AUC(0-\infty)</math> після перорального введення LY2835219 до в/в введення [<math>^{13}C_8</math>]-LY2835219, з поправкою на дозу (нормалізована до 1 мг).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Проаналізовані параметри безпеки включали побічні явища (ПЯ), клінічні лабораторні обстеження, життєво важливі показники, фізичний огляд та електрокардіограми у 12 відведеннях (ЕКГ).</p>
18. Статистичні методи	<p><b>Безпека:</b> Параметри безпеки перераховували та підсумовували з використанням стандартної описової статистики, у разі необхідності. Аналіз залежності „концентрація-QT” у плазмі крові, узгоджений по часу, проводили для оцінки змін вихідного рівня інтервалу QT, скоригованого за формулою Фредеріка (<math>QTcF</math>), пов'язаних з концентраціями LY2835219 у плазмі крові. Цей аналіз також проводили для основних метаболітів LSN2839567 (M2) і LSN3106726 (M20), та для загальних аналізованих речовин. Було проведено лінійний регресійний аналіз.</p> <p><b>Фармакокінетичні:</b> Для кількісної оцінки абсолютної біодоступності LY2835219 застосовували дисперсійну модель змішаного ефекту до log-перетвореної нормованої на дозу <math>AUC(0-\infty)</math> для LY2835219 після перорального та в/в введення [<math>^{13}C_8</math>]-LY2835219. Модель містила фіксований ефект для лікарської форми (пероральної чи внутрішньовенної) та випадковий ефект для особи. Різниця в лікуванні перетворювали назад, щоб представити співвідношення геометричних середніх найменших квадратів і відповідний 90% довірчий інтервал (ДІ).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 65 років (включно).</p>
20. Результати ефективності	<p><b>Фармакокінетика:</b> Після одноразової пероральної дози 200 мг LY2835219, пов'язаної з внутрішньовенним введенням 0,4 мг [<math>^{13}C_8</math>]-LY2835219, абсолютна біодоступність LY2835219 у здорових осіб оцінювалась у 45% (90% ДІ: від 40% до 51 %). Експозиція, досягнута в цьому дослідженні, була дещо нижчою, ніж у попередніх дослідженнях, у дозі 200 мг LY2835219 у здорових осіб в</p>

	<p>умовах натщесерце; однак, діапазон експозицій, досягнутий у дослідженні JPBS, знаходився в межах, що спостерігався у дослідженні ІЗУ-МС-JPBF (JPBF). Порівняно з JPBF, експозиція у JPBS була однаковою для основних метаболітів LSN2839567 (M2) і LSN3106726 (M20), а ступінь міжіндивідуальної варіабельності у JPBS була нижчою, ніж у JPBF.</p> <p>У JPBS нормовані на дозу профілі залежності концентрації від часу для LY2835219 після введення 200 мг LY2835219 (перорально) та індикатора 0,4 мг [<sup>13</sup>C<sub>8</sub>]-LY2835219 (в/в) демонстрували, очевидно, паралельні нахили для кінцевої фази елімінації, що переводили у подібні значення t<sub>1/2</sub> для перорального та в/в введення.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Одноразова пероральна доза 200 мг LY2835219 та 15-хвилинна в/в інфузія дози 0,4 мг [<sup>13</sup>C<sub>8</sub>]-LY2835219 (починаючи через 6 годин після пероральної дози), як правило, добре переносились здоровими особами, а шлунково-кишкові явища були найчастішими повідомленими ПЯ для обидвох способів лікування. Частота ПЯ, що виникали при лікуванні, як правило, була низькою, а більшість ПЯ були легкими за ступенем важкості. Введення в/в дози не змінило профілю ПЯ порівняно з пероральною дозою. На основі клінічних лабораторних оцінок, життєво важливих показників та оцінок ЕКГ у 12 відведеннях, проведених під час дослідження, жодних проблем з боку безпеки не було.</p> <p>Негативні коефіцієнти нахилу, які статистично достовірно відрізнялися від 0, спостерігали між зміною інтервалу QTcF вихідного рівня та концентраціями LY2835219, його основних метаболітів LSN2839567 (M2) і LSN3106726 (M20) та загальних аналізованих речовин у плазмі крові. Використовуючи середні геометричні значення C<sub>max</sub> для кожної аналізованої речовини після пероральної дози 200 мг LY2835219, розраховане зниження QTcF становило лише приблизно від -4 до -5 мс. Враховуючи, що зміни QTcF не перевищували 10 мс, ці зміни не вважалися клінічно значущими. Ні максимального збільшення вихідного рівня більше 30 мс, ні інтервалів QTc, що перевищували 450 мс, не спостерігали після в/в і/або перорального введення LY2835219 у здорових осіб.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Абсолютна біодоступність пероральної дози 200 мг LY2835219, оцінена за допомогою методу в/в індикатора, становила 45% (ДІ 90%: від 40% до 51%). Ступінь варіабельності між особами був від низького до помірного, з коефіцієнтом варіації абсолютної біодоступності та AUC(0-∞) 19% і 31%, відповідно.</li> <li>• Одноразова пероральна доза 200 мг LY2835219 і 15-хвилинна в/в інфузія дози 0,4 мг [<sup>13</sup>C<sub>8</sub>]-LY2835219, починаючи через 6 годин після пероральної дози, як правило, добре переносились здоровими особами. Профіль ПЯ після в/в введення дози був подібним до профілю після перорального введення дози.</li> <li>• LY2835219 і його основні метаболіти LSN2839567 (M2) і LSN3106726 (M20) не збільшували інтервал QTc. Негативні коефіцієнти нахилу, які статистично достовірно відрізнялися від 0, спостерігали між зміною інтервалу QTcF вихідного рівня та концентраціями LY2835219, M2, M20 і загальних</li> </ul>

	<p>аналізованих речовин у плазмі крові, з розрахунком зменшення інтервалу QTcF приблизно від -4 до -5 мс. Ці мінімальні зміни не вважались клінічно значущими.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Введення LY2835219 підвищувало рівень креатиніну вище верхньої межі діапазону нормальних значень приблизно у третини пацієнтів. Ці відхилення не вважались клінічно значущими. Рівні креатиніну були максимальними через 24 або 72 години після введення дози і згодом знижувались; у всіх осіб, крім 1, рівні нормалізувались (були в межах діапазону нормальних значень) через 168 годин після введення дози.</li></ul>
--	--

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації

Возна Іванна Олександрівна



(підпис)

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №2**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США ( <i>Виробництво готової лікарської форми, контроль якості</i> ) Ліллі С.А., Іспанія  ( <i>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії</i> )
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) – <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності з порівнянням лікарських форм капсул і таблеток абемациклібу та вплив харчування на фармакокінетику таблеток абемациклібу у здорових осіб; ІЗУ-МС-ІРСС  (A Bioequivalence Study Comparing Abemaciclib Capsule and Tablet Formulations and Effect of Food on Abemaciclib Tablet Pharmacokinetics in Healthy Subjects)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	03 лютого 2016 року - 28 жовтня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено у 2 дослідних центрах в 1 країні (США).
9. Кількість досліджуваних	Рандомізовано:

	<p>Частина А: 14 осіб          Частина В: 89 осіб          Частина С: 24 особи</p> <p>Отримували лікування (принаймні 1 дозу):          Частина А: 14 осіб          Частина В: 89 осіб          Частина С: 24 особи</p> <p>Завершили лікування:          Частина А: 14 осіб          Частина В: 85 осіб          Частина С: 24 особи</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначити, чи була одна 150 мг таблетка біоеквівалентною трьом капсулам по 50 мг, і чи три таблетки по 50 мг були біоеквівалентними трьом капсулам по 50 мг, що оцінювали за фармакокінетикою (ФК) абемациклібу після приймання одноразових 150 мг доз здоровими особами</li> <li>• Визначити вплив їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі на ФК абемациклібу при застосуванні здоровими особами у вигляді однієї таблетки у дозі 150 мг</li> </ul> <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити переносимість абемациклібу при введенні здоровим особам</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було відкрите, рандомізоване, у 3 частинах, багатоцентрове, з 2 і 3 періодами, перехресне дослідження у здорових осіб. У кожному періоді особам вводили дозу на 1-й день і вони проживали в клінічному дослідному відділенні з 1-го по 5-й день, а амбулаторні візити проводились з 6-го по 9-й день. Між дозами був період вимивання <math>\geq 16</math> днів.</p> <p>Частина А була пілотним дослідженням для порівняння препаратів капсул і таблеток абемациклібу з використанням 50-мг капсули в якості стандарту (С3, доза 150 мг, що вводилася у вигляді капсул 3 x 50 мг), і 150 мг таблетки (Т150) для забезпечення відповідних моментів часу відбору зразків для ФК і визначення інтраіндивідуальної варіабельності для підтвердження обсягу вибірки для частин В і С. Частина В була дослідженням біоеквівалентності лікарських форм капсул і таблеток абемациклібу з використанням 50 мг капсули в якості стандарту (С3, 150 мг дозу, вводили у вигляді капсул з дозуванням 3 x 50 мг) порівняно з таблеткою 150 мг (Т150, 150 мг дозу вводили у вигляді 1 таблетки з дозуванням 150 мг) і таблетки 50 мг (Т50, 150 мг дозу вводили у вигляді таблетки з дозуванням 3 x 50 мг). У частині С оцінювали вплив їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі на ФК абемациклібу при застосуванні у вигляді однієї таблетки дозою 150 мг (Т150 у стані з харчуванням і натщесерце).</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові, стерильні чоловіки та жінки не репродуктивного віку, віком не менше 18 років на момент скринінгу, з індексом маси тіла від 18 до 32 кг/м<sup>2</sup> включно, з прийнятними результатами клінічних лабораторних досліджень і рівнем креатиніну в сироватці крові, як визначено дослідником, мали право на це дослідження. Ключовими критеріями виключення</p>



	<p>з дослідження були особи, які мали в анамнезі або на момент дослідження розлади, здатні суттєво змінити абсорбцію, метаболізм або виведення лікарських засобів, що становило ризик при прийманні досліджуваного лікарського засобу або перешкоджало інтерпретації даних.</p> <p>Особи з холецистектомією були виключені з 26 квітня 2016 р. по 18 липня 2016 р. відповідно до запитів спонсора та медичного моніторингу на основі результатів лабораторних показників поза діапазоном нормальних значень, виявлених в осіб із холецистектомією в окремому дослідженні абемациклібу. Після перегляду додаткових даних окремого дослідження спонсором та за допомогою медичного моніторингу було визначено, що безпечно та прийнятно дозволити особам з холецистектомією взяти участь у дослідженні.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>50 мг капсули абемациклібу (номер партії СТ596800), 150 мг таблетки (номер партії С537587) та 50 мг таблетки (номери партії С537588 та С619853) постачалися Eli Lilly and Company. Абемацикліб вводився у дозуванні 150 мг для всіх способів введення за допомогою або 3 x 50 мг капсул чи таблеток, або однієї 150 мг таблетки.</p> <p>Для введення в стані натщесерце особи отримували одну пероральну дозу абемациклібу вранці 1-го дня кожного періоду після нічного голодування не менше 10 годин. Для введення в умовах харчування особи отримували одну пероральну дозу абемациклібу вранці 1-го дня після повноцінного споживання їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі за 30 хвилин до введення абемациклібу, після нічного голодування не менше 10 годин.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Біоаналітичні: Зразки плазми аналізували для визначення концентрації абемациклібу та метаболітів M2 (LSN2839567) і M20 (LSN3106726) валідованим методом рідинної хроматографії в тандемі з мас-спектрометрією.</p> <p>Фармакокінетичні: Оцінки фармакокінетичних параметрів для абемациклібу, M2 і M20 розраховували стандартними некамерними методами аналізу. Основними параметрами для аналізу були максимальна концентрація лікарського засобу (C<sub>max</sub>), час досягнення C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>), площа під кривою залежності концентрації від часу (AUC) від нульового часу до останньої точки відліку часу з вимірюваною концентрацією (AUC[0-t<sub>last</sub>]), AUC від нуля до нескінченності (AUC[0-∞]) та відсоток AUC(0-∞) екстрапольований (%AUC[t<sub>last</sub>-∞]). Також повідомлено про інші некамерні параметри, такі як період напіввиведення, пов'язаний з кінцевою константою швидкості при некамерному аналізі (t<sub>1/2</sub>), видимий загальний кліренс лікарського засобу в організмі,</p>

	розрахований після перорального приймання (CL/F), видимий обсяг розподілу протягом термінальної фази після перорального приймання (Vz/F), видимий обсяг розподілу в рівноважному стані після перорального приймання (Vss/F) та метаболічне співвідношення (MR).
17. Критерії оцінки безпеки	Моніторинг побічних явищ (ПЯ), клінічні лабораторні показники, життєво важливі показники, електрокардіограми безпеки (ЕКГ) та фізичний огляд. Для оцінки впливу абемациклібу на маркери функції нирок зразки аналізували для визначення концентрації креатиніну, цистатину С, KIM-1 і NGAL.
18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні: Після завершення частини А було проведено аналіз даних для визначення інтраіндивідуальної варіабельності (коефіцієнт варіації [CV]), що спостерігалася для AUC і C<sub>max</sub>. На основі цих даних, частини В і С проводили із зарахуванням достатньої кількості осіб, щоб забезпечити обсяг вибірки осіб, які завершать лікування, щоб забезпечити приблизно 90% ймовірності того, що 90% довірчі інтервали (ДІ) середніх геометричних будуть знаходитися в межах від 0,80 до 1,25, припускаючи, що справжнє співвідношення становило 1,09.</p> <p>Оцінки ФК параметрів для абемациклібу, M2 і M20, а також загальних аналізованих речовин (абемацикліб + M2 + M20) порівнювали між лікарськими формами таблеток (дослідна) та лікарською формою капсули (стандартна) із частини В. Log-перетворені оцінки AUC(0-tlast), AUC(0-∞) і C<sub>max</sub> оцінювали в лінійному дисперсійному аналізі змішаних ефектів із фіксованими ефектами для місця, періоду, послідовності та лікування та випадковим ефектом для особи. Різниця у лікуванні були перетворені назад для представлення співвідношення середніх геометричних найменших квадратів (НК) і відповідних 90% ДІ.</p> <p>Було заявлено про біоеквівалентність між лікарськими формами досліджуваних таблеток і стандартною лікарською формою капсули, якщо 90% ДІ для AUC(0-∞) і C<sub>max</sub> абемациклібу знаходилися в межах діапазону від 0,80 до 1,25.</p> <p>Оцінки ФК параметрів для абемациклібу, M2 і M20, а також загальних аналізованих речовин (абемацикліб + M2 + M20) порівнювали між станами з вживанням їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі та станом натщесерце в частині С. Log-перетворені оцінки AUC(0-tlast), AUC(0-∞) і C<sub>max</sub> оцінювали в лінійному аналізі дисперсійної моделі змішаних ефектів із фіксованими ефектами для періоду, послідовності та лікування та випадковим ефектом для особи. Різниця у лікуванні були перетворені назад для представлення співвідношення середніх геометричних НК і відповідних 90% ДІ.</p> <p>Було заявлено про відсутність впливу їжі на введення абемациклібу, якщо 90% ДІ для AUC(0-∞) і C<sub>max</sub> абемациклібу знаходилися в межах діапазону від 0,80 до 1,25.</p> <p>t<sub>max</sub> аналізували за допомогою критеріїв знакових рангів Вілкоксона окремо від частини В і частини С.</p>

	<p>Наведені вище аналізи повторювали з метою дотримання керівних принципів Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) щодо досліджень біоеквівалентності (ЕМА 2010). Log-перетворені AUC(0-tlast), AUC(0-∞) і Cmax у кожній групі аналізували за допомогою лінійної моделі з фіксованими ефектами. Модель включала фіксовані ефекти для послідовності, періоду, лікування та особи, вкладеної в послідовність і місце. Значення НК для кожного лікування, різницю середніх значень між лікарськими формами таблеток і лікарською формою капсули (частина В) та їх 90% ДІ оцінювали на основі моделі та перетворювали назад з log-шкали для отримання оцінок середніх геометричних НК, співвідношення середніх геометричних та їх 90% ДІ. Аналізи включали лише тих, хто завершив дослідження (особи з оцінюваними даними ФК за всі періоди). Подібні аналізи проводились між станом з вживанням їжі з високим вмістом жиру та станом натщесерце для 150 мг таблетки (частина С).</p> <p>Безпека: Параметри безпеки перерахували та підсумували за допомогою стандартної описової статистики. Для оцінки впливу абемациклібу на маркери ниркової функції рівні креатиніну, цистатину С, КІМ-1 і NGAL до введення дози (вихідний рівень) порівнювали з рівнями після введення дози, а результати узагальнювали за допомогою стандартної описової статистики та графіків.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Чоловіки та жінки не репродуктивного віку, віком не менше 18 років на момент скринінгу</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У частині А (пілотне дослідження) інтраіндивідуальна варіабельність абемациклібу, яку спостерігали для AUC(0-∞) і Cmax становила 23,3% та 26,7%, відповідно. На основі найвищого коефіцієнту CV (26,7%) для частини В (дослідження біоеквівалентності) розраховували обсяг вибірки із 76 осіб з метою забезпечення приблизно 90% ймовірності того, що 90% ДІ середніх геометричних знаходиться в межах 0,80-1,25, припускаючи, що справжнє співвідношення становило 1,09. Жодна зміна обсягу вибірки не була визнана необхідною для частини С (дослідження впливу харчування). Абемацикліб всмоктувався повільно після перорального введення капсули та таблетки в пілотному дослідженні із медіаною tmax 6,02 і 8 годин для капсули та таблетки, відповідно. Оцінки середніх геометричних Cmax становили 104 і 101 нг/мл для таблеток і капсул, відповідно. Після цього концентрація абемациклібу в плазмі знизилась із середнім t1/2 25,3 і 24,1 години для таблетки та капсули, відповідно. Крім того, середнє геометричне CL/F, Vz/F і Vss/F було подібним як для таблетки, так і для капсули. У частині В (дослідження біоеквівалентності) абемацикліб всмоктувався повільно після перорального приймання капсули та таблетки із медіаною tmax 8 годин для всіх 3 лікарських форм. Оцінки середніх геометричних Cmax становили 95,2, 97,7 і 95,8 нг/мл для 150 мг таблетки, 3 x 50мг таблеток і 3 x 50 мг капсул,</p>

	<p>відповідно. Після цього концентрація абемациклібу в плазмі знизилась із середнім значенням <math>t_{1/2}</math> 26,8, 25,6 і 26,3 години для 150 мг таблетки, 3 x 50 мг таблеток і 3 x 50 мг капсул, відповідно. Середнє геометричне <math>CL/F</math>, <math>V_z/F</math> і <math>V_{ss}/F</math> були подібними для всіх лікарських форм. Статистичний аналіз системної експозиції абемациклібу показав, що як таблетки 3 x 50 мг, так і таблетки 150 мг були біоеквівалентними капсулам 3 x 50 мг за первинними ФК параметрами <math>AUC(0-t_{last})</math>, <math>AUC(0-\infty)</math> і <math>C_{max}</math>; 90% ДІ співвідношень середніх геометричних НК знаходилися в інтервалі біоеквівалентності від 0,80 до 1,25. Оцінки ФК параметрів для <math>M_2</math>, <math>M_{20}</math> і загальних аналізованих речовин були однаковими для всіх лікарських форм. Повторення аналізу відповідно до керівних принципів ЕМА також продемонструвало біоеквівалентність.</p> <p>У частині С (дослідження впливу харчування) споживання їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі перед введенням абемациклібу призвело до збільшення експозиції абемациклібу: збільшення <math>AUC(0-\infty)</math> на 13% (співвідношення 1,13, 90% ДІ: 1,05, 1,22) і <math>C_{max}</math> (співвідношення 1,30, 90% ДІ: 1,20, 1,40) на 30%. Однак, враховуючи міжіндивідуальну варіабельність, яку спостерігали для <math>C_{max}</math> (36,5%) та оскільки величина зміни була в межах терапевтичного вікна для абемациклібу, збільшення системної експозиції абемациклібу не вважалось клінічно значущим. Збільшення експозиції також спостерігали для <math>M_2</math>, <math>M_{20}</math> і загальних аналізованих речовин. Не було різниці в медіані <math>t_{max}</math> у стані з харчуванням порівняно зі станом натщесерце для абемациклібу, <math>M_2</math>, <math>M_{20}</math>. Подібні результати були отримані після повторення аналізу відповідно до рекомендацій ЕМА.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Одноразові 150 мг дози абемациклібу добре переносились здоровими особами, а частота виникнення ПЯ, пов'язаних з лікарським засобом, була подібною у групах з капсулами і таблетками. При застосуванні абемациклібу в стані з харчуванням (10 явищ) було більше ПЯ, пов'язаних з лікарським засобом, ніж у стані натщесерце (2 явища). Більшість ПЯ, про які повідомляли під час дослідження, були легкими за ступенем важкості (ступінь 1 за Загальними критеріями визначення термінології для позначення побічних явищ). Найбільш поширеними ПЯ були нудота, головний біль, блювання, діарея та біль у животі, про які повідомляли у всіх 3 частинах дослідження та після введення кожної лікарської форми. Не було проблем з безпекою після приймання одноразових 150 мг доз абемациклібу на основі клінічних лабораторних оцінок, життєво важливих показників та оцінок ЕКГ у 12 відведеннях, проведених під час дослідження.</p> <p>Підвищення середнього рівня креатиніну в сироватці спостерігали після приймання абемациклібу, причому максимальні значення спостерігали через 24 години після введення дози; після цього рівень креатиніну в</p>

	<p>сироватці крові знизився до вихідного рівня за 192 години після введення дози. Не було значних змін порівняно з вихідним рівнем або пов'язаних з ними тенденцій чи закономірностей, які свідчили б про пошкодження нирок, що спостерігалось для рівнів креатиніну сечі, цистатину С, NGAL або KIM-1. Для цих досліджуваних ниркових біомаркерів, за винятком цистатину С, між особами спостерігали високу варіабельність.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 150 мг таблетки та 3 x 50 мг таблетки абемациклібу біоеквівалентні капсулам 3 x 50 мг на основі однієї 150 мг дози у стані натщесерце.</li> <li>• Абемацикліб можна вводити з їжею або без неї, оскільки зміни експозиції, що спостерігали при застосуванні 150 мг дози у стані з харчуванням, не вважалися клінічно значущими, враховуючи величину міжіндивідуальної варіабельності C<sub>max</sub> і AUC(0-∞) абемациклібу, пов'язаної з величиною впливу харчування, який також знаходиться в межах терапевтичного вікна для абемациклібу. Не було різниці у t<sub>max</sub> абемациклібу між станами з харчуванням і без нього.</li> <li>• Одноразові дози 150 мг абемациклібу в таблетованих та капсульних лікарських формах були безпечними та добре переносилися здоровими особами при застосуванні з їжею чи без їжі.</li> <li>• Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові відбулося через 24 години після введення дози, але не вважалось клінічно значущим. Не було значних змін порівняно з вихідним рівнем або пов'язаних з ними тенденцій чи закономірностей, які свідчили б про пошкодження нирок, що спостерігалось для рівнів креатиніну сечі, цистатину С, NGAL або KIM-1. Для цих досліджуваних ниркових біомаркерів, за винятком цистатину С, між особами спостерігали високу варіабельність.</li> </ul>

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації



Возна Іванна Олександрівна

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №3**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США <i>(Виробництво готової лікарської форми, контроль якості)</i>  Ліллі С.А., Іспанія <i>(Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)</i>
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) –  <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Вплив їжі на фармакокінетику LY2835219 у здорових осіб; ІЗУ-МС-JPBG (Effect of Food on the Pharmacokinetics of LY2835219 in Healthy Subjects)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	19 лютого 2014 року - 06 серпня 2014 року

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено в 1 дослідному центрі в 1 країні (США).
9. Кількість досліджуваних	Рандомізували та отримали лікування (принаймні 1 дозу): 24 особи Завершили: 23 особи
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було визначити вплив їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі на фармакокінетику (ФК) LY2835219 за умов одноразового введення дози 200 мг здоровим особам. Вторинними цілями цього дослідження було: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначити вплив стандартного приймання їжі на ФК LY2835219 у здорових осіб.</li> <li>• Визначити вплив їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі та стандартної їжі на ФК метаболітів LY2835219.</li> <li>• Вивчити переносимість LY2835219 після введення 3 окремих доз по 200 мг у здорових осіб із прийманням їжі та без нього.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, рандомізоване, з одноразовим введенням дози, 3-періодне перехресне дослідження у здорових осіб.
12. Основні критерії включення	Очевидно здорові стерильні чоловіки або хірургічно стерильні жінки або жінки в постменопаузі у віці від 18 до 65 років включно, за умовами скринінгу, з індексом маси тіла від 18 до 32 кг/м <sup>2</sup> включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	200 мг LY2835219 вводили у вигляді однократних пероральних доз 4 × 50-мг капсул (номер партії СТ587077).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалася
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Біоаналітичні:</u> Зразки плазми аналізували для визначення концентрації LY2835219 і його метаболітів, LSN2839567 (M2), LSN3106729 (M18) і LSN3106726 (M20), використовуючи валідований метод рідинної хроматографії в тандемі з мас-спектрометрією. <u>Фармакокінетичні:</u> Основними параметрами для аналізу LY2835219 і його метаболітів були площа під кривою залежності концентрації від часу (AUC) від нуля до часу t, де t - остання точка відліку часу з вимірюваною концентрацією (AUC[0-t <sub>last</sub> ]), площа під кривою залежності концентрації від часу від нуля до нескінченності (AUC[0-∞]), максимальна концентрація лікарського засобу (C <sub>max</sub> ) і час досягнення максимальної концентрації лікарського засобу (t <sub>max</sub> ). Інші параметри включали час початку всмоктування препарату (t <sub>lag</sub> ), період напіввиведення, пов'язаний з кінцевою константою швидкості (t <sub>1/2</sub> ), видимий

	загальний кліренс тіла ( $CL/F$ ), видимий обсяг розподілу в стабільному стані ( $V_{ss}/F$ ), видимий обсяг розподілу протягом термінальної фази ( $V_z/F$ ) і метаболічне співвідношення ( $MR$ ).
17. Критерії оцінки безпеки	Параметри безпеки включали реєстрацію побічних явищ (ПЯ), клінічні лабораторні оцінки, вимірювання життєво важливих показників, електрокардіограми в 12 відведеннях (ЕКГ) і фізичні обстеження.
18. Статистичні методи	<u>Безпека:</u> Параметри безпеки перерахували та підсумували з використанням стандартної описової статистики, у разі необхідності. <u>Фармакокінетичні:</u> Оцінки ФК параметрів для LY2835219 і його метаболітів розраховували стандартними некамерними методами аналізу та порівнювали між станами з їжею з високим вмістом жиру та натщесерце, зі стандартним прийманням їжі та натщесерце, а також між станами з їжею з високим вмістом жиру та стандартним прийманням їжі. Log-трансформовані оцінки $C_{max}$ і AUC оцінювали в лінійній моделі змішаних ефектів. Різниця між лікуваннями були log-трансформовані, щоб представити співвідношення середніх геометричних і відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ). $T_{max}$ аналізували за допомогою критерію знакових рангів Вілкоксона. Розраховували оцінки медіанної різниці на основі медіан, 90% ДІ та р-значень за допомогою тесту Вілкоксона.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки у віці від 18 до 65 років включно
20. Результати ефективності	<u>Фармакокінетика</u> <u>Фармакокінетика LY2835219</u> Їжа з високим вмістом жиру та стандартна їжа не впливали на загальну експозицію LY2835219, при цьому 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних найменших квадратів (НК) для $AUC(0-t_{last})$ і $AUC(0-\infty)$ потрапив у межі без ефекту від 0,80 до 1,25. Однак, спостерігалось збільшення $C_{max}$ на 24% і 25% після приймання їжі з високим вмістом жиру та стандартного приймання їжі порівняно зі станом голодування, відповідно, при цьому верхня межа 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних НК перевищувала 1,25 для обох видів харчування. Не було відмінностей між AUC і $C_{max}$ LY2835219 після приймання їжі з високим вмістом жиру порівняно зі стандартною їжею, при цьому 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних НК для обох параметрів був у межах від 0,80 до 1,25. Медіана $t_{max}$ LY2835219 затрималася приблизно на 2 години після приймання їжі з високим вмістом жиру порівняно із станом голодування, причому різниця була



статистично значущою. Однак, статистичний аналіз не показав значної різниці в медіані  $t_{max}$  між стандартним прийманням їжі та станом голодування.

Фармакокінетика LSN2839567 (M2)

Їжа з високим вмістом жиру та стандартна їжа не впливали на загальну експозицію M2, при цьому 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних НК для  $AUC(0-t_{last})$  і  $AUC(0-\infty)$  потрапив у межі без ефекту від 0,80 до 1,25. Однак, спостерігалось збільшення  $C_{max}$  на 24% і 29% після приймання їжі з високим вмістом жиру та стандартного приймання їжі порівняно зі станом голодування, відповідно, при цьому верхня межа 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних НК перевищувала 1,25 для обох видів харчування. Не було різниці між  $AUC$  і  $C_{max}$  M2 після приймання їжі з високим вмістом жиру порівняно зі стандартною їжею, при цьому 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних НК для обох параметрів був у межах 0,80-1,25. Медіана  $t_{max}$  M2 затрималася приблизно на 2 години після приймання їжі з високим вмістом жиру порівняно із станом голодування, причому різниця була статистично значущою. Однак, статистичний аналіз не показав значної різниці в медіані  $t_{max}$  між стандартним прийманням їжі та станом голодування.

Фармакокінетика LSN3106729 (M18)

Їжа з високим вмістом жиру та стандартна їжа не впливали на загальну експозицію M18, при цьому 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних НК для  $AUC(0-t_{last})$  і  $AUC(0-\infty)$  потрапив у межі без ефекту від 0,80 до 1,25. Не було різниці в  $C_{max}$  M18 між прийманням їжі з високим вмістом жиру та станом голодування; однак, спостерігалось збільшення  $C_{max}$  на 17% після стандартного приймання їжі порівняно із станом голодування, причому верхня межа 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних НК перевищувала 1,25. Не було різниці між  $AUC$  і  $C_{max}$  M18 після приймання їжі з високим вмістом жиру порівняно зі стандартною їжею, при цьому 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних НК для обох параметрів знаходився у межах 0,80-1,25.

Не було статистичної різниці в  $t_{max}$  M18 між станом голодування та станом з прийманням їжі (їжі з високим вмістом жиру та стандартної їжі). Однак різниця в 2 години в медіані  $t_{max}$  між їжею з високим вмістом жиру та стандартною їжею була статистично значущою.

Фармакокінетика LSN3106726 (M20)

Їжа з високим вмістом жиру та стандартна їжа не впливали на загальну експозицію M20, при цьому 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних НК для  $AUC(0-t_{last})$  і  $AUC(0-\infty)$

	<p>потрапив у межі без ефекту від 0,80 до 1,25. На Стах M20 також не впливала їжа з високим вмістом жиру та стандартна їжа порівняно зі станом голодування, при цьому 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних НК для Стах потрапив у межі без ефекту від 0,80 до 1,25. Не було різниці між AUC і <math>C_{max}</math> M20 після приймання їжі з високим вмістом жиру порівняно зі стандартною їжею, при цьому 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних НК для обох параметрів знаходився в межах 0,80-1,25.</p> <p>Не було статистичної різниці в <math>t_{max}</math> M20 між 3 дієтичними станами.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Усі ПЯ, що виникали під час лікування (TEAE), про які повідомляли під час дослідження, були легкими за ступенем важкості (загальні критерії визначення термінології для позначення побічних явищ, ступінь 1). Серйозних ПЯ чи будь-якого припинення лікування через ПЯ не було. Кількість осіб, які повідомляли про TEAE, що вважалися пов'язаними з досліджуванним препаратом, була низькою для кожного лікування без очевидної різниці між дієтичними станами. Найчастіше повідомленими TEAE були нудота, діарея і головний біль; про всі інші TEAE повідомляла лише 1 особа під час дослідження.</p> <p>Не було проблем з безпекою після приймання однократних доз 200 мг LY2835219 на основі клінічних лабораторних оцінок, життєво важливих показників та оцінок ЕКГ у 12 відведеннях, проведених під час дослідження. Невеликі зниження середнього артеріального тиску у положенні лежачи на спині та незначне збільшення середньої частоти пульсу у положенні лежачи на спині спостерігалися від 4 до 8 годин після введення дози LY2835219, що зникали до кінця кожного періоду дослідження.</p> <p>Підвищення рівня креатиніну відбувалося після введення LY2835219 з максимальними середніми значеннями, що спостерігали через 24 години після введення дози; після цього рівень креатиніну знизився і повернувся до вихідного рівня (-1 день періоду 1) до -1 дня наступного періоду лікування. Збільшення рівня креатиніну порівнювали для доз, введених за різних дієтичних станів. Рівні креатиніну зросли вище верхньої межі діапазону нормальних значень приблизно у 50% пацієнтів; для більшості цих осіб рівень креатиніну був лише вище діапазону нормальних значень через 24 і/або 72 години після введення дози, а більшість осіб мали рівень креатиніну в межах діапазону нормальних значень через 192 години після</p>

	введення дози в періоді 3, що було остаточною оцінкою перед випискою.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Їжа з високим вмістом жиру та стандартна їжа не впливали на загальну експозицію LY2835219 на основі AUC. C<sub>max</sub> LY2835219 була приблизно на 24-25% вище після приймання їжі з високим вмістом жиру та стандартного приймання їжі порівняно із станом голодування, хоча ця різниця не вважалася клінічно значущою. Варіабельність ФК у LY2835219 між особами була високою - 59,2% для AUC(0-∞) і 49,0% для C<sub>max</sub>.</li> <li>• Їжа з високим вмістом жиру затримала медіану t<sub>max</sub> LY2835219 на 2 години, тоді як стандартна їжа не впливала на t<sub>max</sub> LY2835219 порівняно із станом голодування.</li> <li>• Їжа з високим вмістом жиру та стандартна їжа не впливали на AUC метаболітів M2, M18 і M20. C<sub>max</sub> був вищим для M2 після їжі з високим вмістом жиру та стандартного приймання їжі порівняно зі станом голодування та для M18 після стандартного приймання їжі порівняно із станом голодування. Однак не було різниці в C<sub>max</sub> для M18 між їжею з високим вмістом жиру та станом голодування та для M20 між 3 дієтичними станами.</li> <li>• Їжа з високим вмістом жиру затримала медіану t<sub>max</sub> M2 на 2 години, тоді як стандартна їжа не впливала на t<sub>max</sub> M2 порівняно із станом голодування. Однак на t<sub>max</sub> M18 і M20 їжа не впливає (їжа з високим вмістом жиру та стандартна їжа). Однократні дози 200 мг LY2835219 добре переносились здоровими особами за умов введення з їжею та без неї.</li> <li>• LY2835219 можна приймати незалежно від вживання їжі.</li> </ul>

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації

Возна Іванна Олександрівна



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №4**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Неделренд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США ( <i>Виробництво готової лікарської форми, контроль якості</i> ) Ліллі С.А., Іспанія ( <i>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії</i> )
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) – <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Вплив харчування на фармакокінетику пропонованої комерційної лікарської форми абемациклібу у здорових осіб; I3Y-MC-JPBV. (The Effect of Food on the Pharmacokinetics of the Proposed Commercial Formulation of Abemaciclib in Healthy Subjects)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	24 червня 2015 року - 10 вересня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводили у 2 дослідних центрах в 1 країні (США)
9. Кількість досліджуваних	Рандомізовано: 30 Отримували лікування (принаймні 1 дозу): 30

	Завершили лікування: 29
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було визначити вплив їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі на фармакокінетику (ФК) абемациклібу при одноразовій дозі 200 мг пропонованої комерційної лікарської форми здоровим особам. Вторинною метою було визначити їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі на ФК основних метаболітів абемациклібу при введенні у вигляді одноразової дози 200 мг пропонованої комерційної лікарської форми здоровим особам.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите 2-періодне рандомізоване перехресне дослідження у здорових осіб. Особи отримували 200 мг абемациклібу, що вводили перорально, 1-го дня кожного періоду лікування, а відбір проб для ФК проводили до 192 годин (9-й день).
12. Основні критерії включення	Особи жіночої статі (не репродуктивного віку) та стерильні чоловіки віком від 18 років на момент скринінгу з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 32 кг/м <sup>2</sup> , включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Особи отримували 2 разові пероральні дози 200 мг абемациклібу, що надходили з партією пакування СТ595286.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<i>Біоаналітичні:</i> Зразки крові відбирали для визначення концентрацій абемациклібу, LSN2839567 (M2) і LSN3106726 (M20) в плазмі крові валідованим методом рідинної хроматографії в тандемі з мас-спектрометрією. <i>Фармакокінетичні:</i> ФК параметри абемациклібу та його метаболітів M2 і M20 складали площу під кривою залежності концентрації від часу від нуля до часу t, де t - остання точка відліку часу з вимірюваною концентрацією (AUC[0-tlast]), площу під кривою залежності концентрації від часу від нуля до нескінченності (AUC[0-∞]) та максимальну концентрацію (Cmax). Інші некамерні параметри, такі як відсоток AUC(0-∞) екстрапольованого (%AUC[tlast-∞]) часу досягнення максимальної концентрації (tmax), період напіввиведення, пов'язаний з кінцевою константою швидкості в некамерному аналізі (t1/2), видимий загальний кліренс лікарського засобу в організмі, розрахований після позасудинного введення (CL/F), видимий обсяг розподілу протягом термінальної фази після позасудинного введення (Vz/F), видимий обсяг розподілу в рівноважному стані після позасудинного введення (Vss/F) та метаболічне співвідношення (MR) обчислювали, у

	разі необхідності. Відповідні ФК параметри також обчислювали для загальних активних видів.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку та переносимість оцінювали протягом дослідження шляхом вимірювання життєво важливих показників, фізичного огляду, клінічних лабораторних досліджень, електрокардіограм (ЕКГ) та реєстрації побічних явищ (ПЯ).
18. Статистичні методи	<i>Безпека:</i> Параметри безпеки перерахували та підсумовували з використанням стандартної описової статистики, у разі необхідності. <i>Фармакокінетичні:</i> Первинним аналізом була оцінка $\log$ -перетворених $AUC(0-t_{last})$ , $AUC(0-\infty)$ , $C_{max}$ і $t_{max}$ абемациклібу, його метаболітів M2 і M20, а також загальної кількості активних видів, усі параметри (крім $t_{max}$ ) аналізували за допомогою аналізу дисперсійної моделі з фіксованими ефектами для періоду, послідовності та лікування та випадковим ефектом для особи. Оцінювали 90% довірчий інтервал (ДІ) співвідношення між станом з харчуванням та станом натщесерце, разом з середніми геометричними найменших квадратів (НК) та співвідношенням для кожного стану. $t_{max}$ аналізували непараметрично, використовуючи критерії знакових рангів Вілкоксона.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки (нерепродуктивного віку) та стерильні чоловіки віком від 18 років
20. Результати ефективності	Вживання їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі перед введенням дози призвело до збільшення експозиції абемациклібу на основі $AUC(0-\infty)$ і збільшення $C_{max}$ на 27% і 35%, відповідно, після одноразових 200 мг доз абемациклібу. Співвідношення середніх геометричних НК для $AUC(0-\infty)$ і $C_{max}$ становили 1,27 (90% ДІ 1,18, 1,36) та 1,35 (90% ДІ 1,25, 1,46), відповідно. Не було різниці в $t_{max}$ абемациклібу у станах з харчуванням і натщесерце. Середнє значення $t_{1/2}$ абемациклібу було подібним у станах з харчуванням і натщесерце. Вживання їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі призвело до 22% збільшення експозиції M2 на основі $C_{max}$ після одноразових 200 мг доз абемациклібу, при цьому співвідношення середніх геометричних НК становило 1,22 (90% ДІ 1,10, 1,35). Не спостерігався вплив на експозицію M2 на основі $AUC(0-t_{last})$ і $AUC(0-\infty)$ , при цьому 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних НК знаходилися в межах 0,80-1,25. Не було помітної різниці в $t_{max}$ для M2 у станах з харчуванням і натщесерце. MR для M2 показав, що на M2 припадає 41% і 44% абемациклібу після введення дози у стані з харчуванням і натщесерце, відповідно; таким чином M2 відображає експозицію абемациклібу в обох дієтичних станах.

	<p>Середнє значення <math>t_{1/2}</math> для M2 було подібне у стані з харчуванням і натщесерце.</p> <p>Вживання їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі перед введенням дози не впливало на експозицію M20 після одноразових 200 мг доз абемациклібу з 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних НК як для <math>AUC(0-\infty)</math>, так і <math>C_{max}</math>, що знаходилися в межах 0,80-1,25. Медіана <math>t_{max}</math> для M20 була подібна у стані з харчуванням і натщесерце. MR для M20 показав, що на M20 припадає 67% і 78% абемациклібу після введення дози у стані з харчуванням і натщесерце, відповідно. Середнє значення <math>t_{1/2}</math> для M20 було подібне у стані з харчуванням і натщесерце.</p> <p>Вживання їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі перед введенням дози призвело до 27% збільшення експозиції загальних активних видів (абемацикліб + M2 + M20) на основі <math>C_{max}</math> після одноразових 200 мг доз абемациклібу із співвідношенням середніх геометричних, що становить 1,27 (90% ДІ 1,18, 1,37). Спостерігали незначне збільшення експозиції загальних активних видів на основі <math>AUC(0-t_{last})</math> і <math>AUC(0-\infty)</math>, причому верхні межі 90% ДІ для співвідношень середніх геометричних знаходилися безпосередньо за межею без ефекту від 0,80 до 1,25, при цьому співвідношення середніх геометричних НК та відповідних 90% ДІ становило 1,19 (90% ДІ 1,12, 1,26) для обох параметрів. Не було різниці в <math>t_{max}</math> для загальних активних видів у стані з харчуванням і натщесерце.</p>
21. Результати безпеки	<p>Одноразові 200 мг дози абемациклібу, як правило, добре переносились здоровими особами. З 30 осіб, які отримали одну дозу абемациклібу, 5 повідомили про виникнення TEAE, які були пов'язані з абемациклібом, за оцінкою дослідника, кожне з яких вважалося легким за ступенем важкості.</p> <p>Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові порівняно з вихідним рівнем спостерігали у більшості осіб, хоча жодне підвищення не вважалося клінічно значущим.</p> <p>Після введення абемациклібу в кожному дієтичному стані спостерігали незначне зниження артеріального тиску у положенні лежачи на спині, хоча жодне з цих знижень не вважали клінічно значущим. Збільшення середньої частоти пульсу спостерігали у кожному періоді лікування, починаючи з 4 годин після введення дози, і вона залишалася вище вихідного рівня через 24 години оцінки в обох періодах лікування.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Введення дози 200 мг абемациклібу після вживання їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі збільшило експозицію абемациклібу на 27% (90% ДІ 1,18, 1,36) на основі <math>AUC</math> та на 35% (90% ДІ 1,25, 1,46) на основі <math>C_{max}</math>.</li> </ul>

• Введення дози 200 мг абемациклібу після вживання їжі з високим вмістом жиру, висококалорійної їжі збільшило експозицію загальних активних видів (абемацикліб + M2 + M20) на 27% (90% ДІ 1,18, 1,37) на основі Стах; збільшило експозицію на основі АUC лише на 19% (90% ДІ 1,12, 1,26).

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації



Возна Іванна Олександрівна



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №5**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США (Виробництво готової лікарської форми, контроль якості) Ліллі С.А., Іспанія (Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) – <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, однократно сліпе, плацебо-контрольоване, з разовим збільшенням дози дослідження для визначення взаємозв'язку „експозиція-відповідь” між концентрацією абемациклібу та інтервалом QT у здорових осіб; ІЗУ-МС-ІРСА (A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Determine the Exposure-Response Relationship between Abemaciclib and QT Interval in Healthy Subjects)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1

7. Період проведення клінічного випробування	10 лютого 2016 року - 12 липня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено у 2 дослідних центрах в 1 країні (США).
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 40 Отримували лікування: 35 Завершили лікування: 34
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль: Визначити взаємозв'язок між концентраціями абемациклібу та метаболітів LSN2839567 (M2) і LSN3106726 (M20) у плазмі та інтервалом QT після разового зростання пероральних доз абемациклібу. Вторинні цілі: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити безпеку та переносимість разових зростаючих доз абемациклібу в здорових добровольців</li> <li>• Оцінити фармакокінетику (ФК) разових зростаючих доз абемациклібу в здорових добровольців</li> <li>• Оцінити вплив абемациклібу на ФК лопераміду, субстрату Р-глікопротеїну (P-gp)</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Це однократно сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження з разовим збільшенням дози включало 2 когорти. Для кожної когорти проводили скринінгове обстеження до 28 днів перед включенням у дослідження з метою забезпечення права на участь у дослідженні.
12. Основні критерії включення	Очевидно здорові, стерильні чоловіки та жінки не репродуктивного віку, від 18 до 70 років, з індексом маси тіла від 18 до 32 кг/м <sup>2</sup> , включно, з прийнятними результатами клінічних лабораторних досліджень, креатиніном у сироватці крові та артеріальним тиском, як визначено дослідником, мали право на це дослідження. Ключовими критеріями виключення з дослідження були особи, у яких була аномалія на ЕКГ у 12 відведеннях, що, на думку дослідника, збільшувало ризики, пов'язані з участю у дослідженні, або впливало чи викривляло коригований інтервал QT (аналіз QTc); особи, які мали в анамнезі або наявність розладів, здатних суттєво змінити абсорбцію, метаболізм або елімінацію лікарських засобів, що становило ризик при прийманні досліджуваних лікарських засобів або перешкождали інтерпретації даних; або (для когорти 2) мали відому гіперчутливість до лопераміду гідрохлориду чи до будь-якої з допоміжних

	речовин, разом із будь-якими ознаками основної інфекції чи коліту.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Капсули абемациклібу 100 мг (С3, капсульна форма абемациклібу [25% w/w], номер партії СТ595301), які постачалися Eli Lilly and Company. Вводили зростаючі дози абемациклібу 200, 300, 400 і 600 мг. Для обох когорт особи отримували одну пероральну дозу абемациклібу або плацебо вранці 1-го дня кожного періоду в стані натщесерце (після нічного голодування без їжі не менше 10 годин).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Відповідні капсули плацебо (номер партії СТ595302) постачали Eli Lilly and Company. Щоб підтримувати пацієнта у сліпому дослідженні в кожному періоді, особи, призначені до кожної послідовності, отримували однакову кількість капсул. Капсули плацебо відповідали розміру та зовнішньому вигляду капсулам абемациклібу.
15. Супутня терапія	Капсули лопераміду у дозі 2 мг (номер партії 30227432) надавалися CRU для перорального приймання. Особи отримували одноразову пероральну дозу 8 мг лопераміду на -3-ій день та одну пероральну дозу 8 мг лопераміду одночасно з одноразовою пероральною дозою 400 мг абемациклібу чи плацебо на 1-ий день. Лоперамід вводили відкритим способом.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакодинамічні: З метою вимірювання інтервалу QT для первинного аналізу проводили безперервний моніторинг ЕКГ для кожної особи за допомогою цифрового рекордера Холтера у 12 відведеннях приблизно від 2 годин до введення дози до 24 годин після введення дози 1-го дня кожного періоду. До десяти 14-секундних ЕКГ у 12 відведеннях було отримано з безперервного моніторингу ЕКГ за Холтером на -2, -1,5, -1, -0,5 і -0,25 години до введення дози та на 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 і 24 години після введення дози за допомогою ретельного лабораторного методу вилучення ЕКГ QT Plus. Високоточний аналіз QT проводили для всіх аналізованих ритмів у 10 повторях ЕКГ. Обчислювали медіану значень QT, QTc і RR кожного отриманого повтору, а середнє значення всіх доступних медіан від номінального моменту часу використовували як звітну величину пацієнта на той момент часу. Крім того, категоріальний морфологічний аналіз зубця Т і вимірювання інтервалів PR і QRS

	<p>виконували вручну у 3 з 10 повторень у кожену точку часу.</p> <p>Біоаналітичні: Концентрації абемациклібу та метаболітів M2 і M20 у плазмі крові визначали валідованим методом рідинної хроматографії в тандемі з мас-спектрометрією (PX-МС/МС). Концентрації лопераміду та його метаболіту N-десметиллопераміду в плазмі крові також аналізували методом PX-МС/МС.</p> <p>Фармакокінетичні: Оцінки фармакокінетичних параметрів для абемациклібу та метаболітів M2 і M20, а також лопераміду та його метаболіту N-десметиллопераміду розраховували за стандартними некамерними методами аналізу. Первинні параметри для аналізу включали максимальну концентрацію (<math>C_{max}</math>) і відповідний час досягнення <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>), площу під кривою залежності концентрації від часу (AUC) від нуля до часу <math>t</math> (AUC[0-<math>t_{last}</math>]), де <math>t</math> є останньою точкою відліку часу з вимірюваною концентрацією, AUC від нуля до нескінченності (AUC[0-<math>\infty</math>]) та відсоток AUC(0-<math>\infty</math>) екстрапольований (%AUC[<math>t_{last}</math>-<math>\infty</math>]). Також повідомляли про інші некамерні параметри, включаючи період напіввиведення, пов'язаний з кінцевою константою швидкості (<math>t_{1/2}</math>), видимий загальний кліренс лікарського засобу в організмі, розрахований після позасудинного введення (CL/F), видимий обсяг розподілу протягом термінальної фази після позасудинного введення (<math>V_z/F</math>), видимий обсяг розподілу в рівноважному стані після позасудинного введення (<math>V_{ss}/F</math>) метаболічне співвідношення (MR).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Моніторинг побічних явищ, клінічних лабораторних показників, життєво важливих показників, ЕКГ безпеки та фізичних оглядів. Для оцінки впливу абемациклібу на маркери функції нирок зразки аналізували для визначення концентрації креатиніну, цистатину С, KIM-1 і NGAL.</p>
18. Статистичні методи	<p><i>Оцінка зростання дози:</i> Рішення щодо збільшення когорти 1 визначалися дослідником і спонсором на основі даних про безпеку (побічні явища, лабораторні дослідження клінічної безпеки, життєво важливі показники, ЕКГ у 12 відведеннях, супутні ліки та цільові фізичні огляди). Рішення щодо збільшення когорти 2 визначалися Комісією з огляду безпеки (до складу якої входили дослідники та медичний(і) представник(и) і фахівець з фармакокінетики) на основі даних про</p>

безпеку, маркерів функції нирок і ФК даних, залежно від ситуації. Дані оцінювали на постійній основі, доки не була визначена максимально стерпна доза (МСД) або не спостерігали плато для експозиції абемациклібу. Найвищий рівень стерпної дози був позначений як максимально стерпна доза (МСД).

*Фармакодинамічні:* Середній скорегований за формулою Фредеріка QT інтервал (QTcF) повторних QTcF вимірювань у кожен момент часу після введення дози розраховували для кожного пацієнта та для кожного періоду. Середні значення QTcF по всіх часових точках перед введенням дози (включаючи всі повторення) на 1-й день розраховували для кожного пацієнта для кожного періоду дослідження і служило вихідним рівнем для конкретного періоду. Різницю з вихідним рівнем (плацебо-скореговану  $[\Delta]QTcF$ ) для кожного часового моменту визначали шляхом віднімання вихідного рівня QTcF цього пацієнта. Первинний аналіз базувався на узгодженій за часом плацебо-скорегованій зміні порівняно з вихідним рівнем ( $\Delta\Delta$ )QTcF.

Категоріальний аналіз даних інтервалу QTc проводили з метою отримати кількість і відсоток осіб, які відповідають або перевищують критерії, запропоновані Міжнародною конференцією з гармонізації, керівництво E14 (ICH 2005) для абсолютного подовження інтервалу QTc ( $>450$  мс,  $>480$  мс і  $>500$  мс), зміни у вимірюванні інтервалу QTc перед введенням дози ( $>30$  мс і  $>60$  мс) та абсолютного подовження інтервалу PR і QRS (інтервал PR  $>200$  мс та інтервал QRS  $>110$  мс).

Зміну порівняно з вихідним рівнем, а також  $\Delta\Delta$  частоти серцевих скорочень (ЧСС), QTcF, QT інтервал між серцевими скороченнями (QTbtb), відхилення від QTbtb та інтервал QT, описовий аналіз, що включає кількість осіб, середнє, медіану, мінімум, максимум, стандартне відхилення (SD), стандартну помилку та 90% довірчий інтервал (ДІ; з t-тесту) розраховували для кожного лікування та часової точки. Для інтервалів PR і QRS представлені лише зведені статистичні дані та відсутні ДІ.

*Фармакокінетичні/Фармакодинамічні:* Аналіз залежності „експозиція-відповідь” для даних ЕКГ, зібрані під час інтенсивного графіка ЕКГ разом з відбором зразків для ФК, використали для окреслення впливу абемациклібу, M2 і M20 на інтервал QT. Отримання ЕКГ за допомогою монітора Холтера у 12 відведеннях і відбір зразків для

ФК здійснювали в наступні часові моменти, пов'язані з введенням дози в 1-ий день: до введення дози (-0,25 години) та 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 і 24 години після введення дози. ФК/ФД аналіз не проводили для даних, отриманих від осіб, які отримували лоперамід, щоб уникнути змішування даних через потенційний вплив лоперамід у на інтервали QT.

Взаємозв'язок між концентраціями абемациклібу, M2 і M20 у плазмі крові та  $\Delta\Delta QTcF$  оцінювали за допомогою лінійного підходу моделювання змішаних ефектів. Змінною відповіді була  $\Delta\Delta QTcF$ , а концентрації встановлювали як фіксований ефект, а особу як випадковий ефект. Повідомлено про перерив і нахил з моделі разом з відповідними для них 90% ДІ. Прогнозовані інтервали з використанням  $S_{max}$ , оцінені як найвища дана доза в дослідженні, повідомляли разом із 90% ДІ. Також було представлено графік розсіювання з  $\Delta\Delta QTcF$  порівняно з концентраціями разом із встановленим рівнем. Вважалось, що абемацикліб не викликає клінічно значущого подовження QTcF, якщо верхня межа двостороннього 90% ДІ прогнозованого  $\Delta\Delta QTcF$  була нижче 10 мс при найвищих концентраціях лікарського засобу в плазмі крові.

*Фармакокінетичні:*

Вплив абемациклібу на фармакокінетику лоперамід: Оцінки фармакокінетичних параметрів з когорти 2 (Період 4) оцінювали для визначення впливу абемациклібу на ФК лоперамід (стандартний лікарський засіб = лоперамід самостійно / лоперамід + плацебо; досліджуваний лікарський засіб = абемацикліб + лоперамід). Оскільки зразки плазми для ФК, зібрані до введення дози на 1-ий день, були позитивними щодо лоперамід та N-десметиллоперамід унаслідок перенесення від введення дози на -3-ій день, концентрації лоперамід та N-десметиллоперамід, отримані після введення дози 1-го дня, були скориговані з урахуванням перенесення.  $S_{max}$  і AUC лоперамід були log-перетворені та проаналізовані з використанням лінійної моделі змішаних ефектів з лікуванням (лоперамід + абемацикліб і лоперамід самостійно / лоперамід + плацебо) як фіксованого ефекту та особи як випадкового ефекту. Середнє геометричне найменших квадратів (НК) для кожного лікування та співвідношення середніх геометричних НК розраховували разом з їх 90% ДІ. Повідомлено також про між- та

інтраіндивідуальний коефіцієнт варіації (CV) лопераміду.

Статистичну різницю між  $t_{max}$  лопераміду аналізували за допомогою критеріїв знакових рангів Вілкоксона (для 400 мг абемациклібу + 8 мг лопераміду порівняно з 8 мг лопераміду одного) та критеріїв суми рангів Вілкоксона (для 400 мг абемациклібу + 8 мг лопераміду порівняно з 8 мг лопераміду + плацебо). Розраховували медіану різниці між лоперамід + абемацикліб і лоперамід самостійно / лоперамід + плацебо, 90% ДІ для медіани різниці та р-значення.

Оцінювали вплив одноразової дози абемациклібу на метаболізм лопераміду (утворення N-десметиллопераміду), розраховували стандартні описові статистичні дані (середнє значення та SD) для співвідношення AUC N-десметиллопераміду та лопераміду, коли лоперамід вводили окремо порівняно з введенням у поєднанні з абемациклібом.

Вплив лопераміду на фармакокінетику абемациклібу: Оцінки фармакокінетичних параметрів для когорти 1 (період 4, за винятком плацебо) та когорти 2 (період 4, абемацикліб + лоперамід самостійно) оцінювали для визначення впливу лопераміду на ФК абемациклібу (стандартний лікарський засіб = абемацикліб самостійно [когорта 1, період 4]; досліджуваний лікарський засіб = абемацикліб + лоперамід [когорта 2, період 4]).

Stax і AUC абемациклібу були log-перетворені та проаналізовані за допомогою моделі лінійної регресії із змішаними ефектами з лікуванням (абемацикліб + лоперамід і абемацикліб самостійно) як фіксованого ефекту та особи як випадкового ефекту. Середнє геометричне НК для кожного лікування та співвідношення середніх геометричних НК розраховували разом із їх 90% ДІ. Також повідомлено про між- та інтраіндивідуальний коефіцієнт варіації CV абемациклібу.

Статистичну різницю між  $t_{max}$  абемациклібу проаналізували за допомогою критеріїв суми рангів Вілкоксона. Обчислили медіану різниць між абемацикліб + лоперамід і абемацикліб самостійно, 90% ДІ для медіани різниць і р-значення.

Пропорційність дози абемациклібу: Пропорційність дози абемациклібу оцінювали, пристосовуючи степеневу модель до AUC (AUC[0- $t_{last}$ ], AUC[0- $\infty$ ]) і Stax порівняно з дозою. 95% ДІ експоненти використовували для оцінки пропорційності

	<p>доз. Крім того, розраховували нормовані на дозу середні геометричні та співвідношення нормованих на дозу середніх геометричних порівняно з 200 мг.</p> <p><i>Безпека:</i> Параметри безпеки були перераховані та підсумовані за допомогою стандартної описової статистики. Для оцінки впливу абемациклібу на частоту пульсу, описову статистику, такі величини як середнє значення, медіана та SD, розраховували для кожного моменту часу за рівнем дози в обох когортах 1 і 2. Розраховували та представили узагальнені статистичні дані щодо частоти пульсу, скорегованої на плацебо. Представлено відповідні діаграми розмаху для частоти пульсу та <math>\Delta HR</math>.</p> <p>Для оцінки впливу абемациклібу на маркери ниркової функції, рівні креатиніну, цистатину С, KIM-1 і NGAL перед введенням дози (вихідному рівні) порівнювали з рівнями після введення дози, а результати узагальнювали за допомогою стандартної описової статистики та графіків.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Чоловіки та жінки, від 18 до 70 років.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У цьому дослідженні фази 1 зростання дози здоровим особам вводили одноразові зростаючі пероральні дози 200, 300, 400 або 600 мг абемациклібу або плацебо для визначення зв'язку між концентрацією абемациклібу, його основних активних метаболітів M2 і M20 в плазмі крові та інтервалом QT. При найвищому можливому рівні разової дози, який оцінювали в цьому дослідженні (600 мг), середнє геометричне <math>St_{ax}</math> для абемациклібу становило 308 нг/мл (45% CV), що було подібним до показника, який спостерігали при повторному введенні дози 200 мг двічі на день у хворих на рак у дослідженні JPBA (середнє геометричне <math>St_{ax}</math> у рівноважному стані становило 298 нг/мл [72% CV]). Більш високі дози понад 600 мг для отримання подібної експозиції при одночасному застосуванні абемациклібу та інгібіторів CYP3A неможливо оцінити через дозообмежуючу токсичність (ДОТ), що спостерігалася на рівні дози 600 мг у цьому дослідженні. Взаємозв'язок між концентраціями абемациклібу та його основних активних метаболітів у плазмі крові та <math>\Delta\Delta QTcF</math> оцінювали за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів. Встановлені нахили <math>\Delta\Delta QTcF</math> і концентрацій абемациклібу, M2, M20 і загальних аналізованих речовин статистично не</p>



відрізнялись від 0 (р-значення > 0,05), а верхні межі 90% ДІ для прогнозованого середнього  $\Delta\Delta QTcF$  при Стах для кожної дози були меншими більше 10 мс. За результатами аналізів залежності „експозиція-відповідь” верхні межі двостороннього 90% ДІ прогнозованого  $\Delta\Delta QTcF$  становили менше 10 мс при найвищих концентраціях абемациклібу, M2, M20 і загальних аналізованих речовин. Отже, абемацикліб не подовжує інтервал QT до будь-якої клінічно значущої міри.

Категоріальний аналіз даних інтервалу QTc не показав жодної особи з інтервалом  $QTcF > 480$  мс і жодної особи з максимальним збільшенням інтервалу  $QTcF > 60$  мс. Інтервал  $QTcF > 450$  мс спостерігали у 2 з 35 осіб після приймання 400 мг абемациклібу та у 1 з 15 осіб після введення дози 600 мг абемациклібу. Збільшення інтервалу  $QTcF > 30$  мс спостерігали у 1 з 15 осіб після приймання 600 мг абемациклібу.  $PR > 200$  мс спостерігали в 1 з 15 осіб після приймання 600 мг дози абемациклібу. Збільшення або зменшення інтервалів PR, RR, QT (некореговане) або інтервалу QRS не було пов'язано з дозою.

У цьому дослідженні пропорційність дози в діапазоні від 200 до 600 мг була статистично підтверджена на основі 95% ДІ експоненти для  $AUC(0-t_{last})$ ,  $AUC(0-\infty)$  і Стах, що містить 1,0 після одноразового перорального приймання абемациклібу здоровими особами. Нормовані на дозу середні геометричні та співвідношення нормованих на дозу середніх геометричних порівняно з 200 мг також підтримують докази пропорційності дози. При застосуванні однієї дози в діапазоні від 200 до 600 мг не спостерігали плато абсорбції.

Одночасне введення 8 мг субстрату Р-гр лопераміду з 400 мг абемациклібу призвело до невеликих, але статистично значущих збільшень  $AUC(0-t_{last})$  лопераміду (співвідношення AUC 1,13, 90% ДІ 1,03, 1,25) та  $AUC(0-\infty)$  (співвідношення AUC 1,09, 90% ДІ 1,01, 1,18). Однак їх 90% ДІ для співвідношення середніх геометричних містились у межах 0,80-1,25. Збільшення Стах також було статистично значущим (співвідношення Стах 1,35, 90% ДІ 1,15, 1,59). Незважаючи на те, що незначне збільшення експозиції лопераміду було статистично значущим, це не вважається клінічно значущим ФК-ефектом абемациклібу на лоперамід, оскільки значне збільшення експозиції лопераміду в присутності препаратів, що інгібують

метаболізм лоперамід, не було пов'язано з клінічними симптомами депресії центральної нервової системи чи токсичності опіоїдів, коли лоперамід вводили у рекомендованих дозах. У цьому дослідженні 2 пацієнти повідомляли про запаморочення 1 ступеня після одночасного приймання 8 мг лоперамід та 400 мг абемациклібу; однак особи, які отримували 400 мг абемациклібу, також повідомляли про запаморочення 1 ступеня. Отже, чіткого ефекту від одночасного приймання абемациклібу та лоперамід немає.

Більше збільшення AUC(0-tlast) (співвідношення AUC 1,94, 90% ДІ 1,70, 2,22), AUC(0-∞) (співвідношення AUC 1,47, 90% ДІ 1,12, 1,91) і Cmax (співвідношення Cmax 2,33, 90% ДІ 1,93, 2,81) спостерігали для N-десметиллоперамід, основного метаболіту лоперамід, коли одночасно застосовувати лоперамід з абемациклібом. Оскільки N-десметиллоперамід має у 2-3 рази меншу силу дії, ніж лоперамід, збільшення його експозиції знову не вважалось клінічно значущим.

Дослідження *in vitro* показали, що абемацикліб інгібує P-gp. Це дослідження підтвердило, що у людини абемацикліб пригнічує P-gp, на що вказує збільшення системної експозиції лоперамід та N-десметиллоперамід. Лоперамід не мав значного впливу на ФК абемациклібу, у сукупності з іншим підтверджуючи, що лоперамід і абемацикліб можна безпечно призначати одночасно.

Підвищення середнього рівня креатиніну в сироватці спостерігали після приймання абемациклібу, причому максимальні значення спостерігали через 24 години після введення дози, які поверталися до вихідного рівня через 192 години після введення. Після введення абемациклібу в діапазоні доз від 200 до 600 мг не спостерігали значних змін порівняно з вихідними рівнями або пов'язаними з ними тенденціями чи закономірностями, які б свідчили про пошкодження нирок за показниками креатиніну сечі, цистатину С, NGAL або КІМ-1. Проте спостерігалася висока варіабельність між особами для цих маркерів.

<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Одноразові дози абемациклібу 200, 300 і 400 мг добре переносились здоровими особами, при цьому спостерігали низьку частоту ПЯ, пов'язаних з лікуванням (в першу чергу діареї та нудоти), про більшість з них повідомляли як про легку ступінь важкості (ступінь 1 за СТСАЕ). Однак частота та важкість пов'язаних із лікуванням шлунково-кишкових явищ (насамперед діареї, нудоти та блювання) зростали при одноразовому введенні дози 600 мг, що, як визначив дослідник, суттєво заважало повсякденній діяльності, і збільшення дози було зупинено на основі цього доказу ДОТ. Період 8 не починали, а рівень дози 900 мг не тестували. Таким чином, МСД для одноразової пероральної дози абемациклібу у здорових осіб було визначено як 400 мг.</p> <p>Підвищення рівня печінкових трансаміназ (АСТ і АЛТ) спостерігали у 4 з 15 осіб після приймання 8 мг лопераміду з плацебо (2 особи) або 8 мг лопераміду з 400 мг абемациклібу (2 особи). АСТ і АЛТ повернулись до нормальних значень, і всі 4 особи згодом отримували 400 і 600 мг абемациклібу без ПЯ як результатів підвищених рівнів печінкових трансаміназ. До збільшення дози до 600 мг 15 особам було призначено повторне введення дози на рівні 400 мг абемациклібу без одночасного приймання лопераміду, при якому повідомляли про випадки діареї, більшість з яких мали легкий ступінь важкості. На підставі отриманих додаткових даних було підтверджено, що доза 400 мг добре переноситься пацієнтами.</p> <p>Не було додаткових проблем з безпекою після приймання одноразових доз 200, 300, 400 або 600 мг абемациклібу на основі клінічних лабораторних оцінок, життєво важливих показників та оцінок ЕКГ у 12 відведеннях, проведених під час дослідження.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Абемацикліб не спричиняє клінічно значущого подовження QTcF у здорових осіб, оскільки верхня межа двобічного 90% ДІ прогнозованого <math>\Delta\Delta\text{QTcF}</math> була нижче 10 мс при найвищих концентраціях абемациклібу, M2, M20 і загальних аналізованих речовин.</li> <li>• Концентрації абемациклібу та метаболітів M2 і M20 у плазмі крові не виявляли зв'язку з <math>\Delta\Delta\text{QTcF}</math> після одноразового зростання пероральних доз абемациклібу від 200 до 600 мг.</li> <li>• Одноразові зростаючі дози абемациклібу до 400 мг були безпечними та добре</li> </ul>

	<p>переносилися здоровими особами. На рівні дози 600 мг частота та важкість шлунково-кишкових явищ зростали. Отже, визначена МСД для одноразової пероральної дози у здорових осіб становила 400 мг.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Пропорційність дози була статистично виведена для одноразових пероральних доз абемациклібу від 200 до 600 мг у здорових осіб на основі <math>AUC(0-t_{last})</math>, <math>AUC(0-\infty)</math> і <math>C_{max}</math>. Жодного плато в експозиції не було.</li></ul>
--	---

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації

  
Возна Іванна Олександрівна

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ  
про клінічне випробування №6**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США <i>(Виробництво готової лікарської форми, контроль якості)</i> Ліллі С.А., Іспанія  <i>(Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)</i>
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) – <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження фази 1 подвійного інгібітора CDK4/6 у пацієнтів з прогресуючим раком; ІЗУ-МС-JPBA (Phase 1 Study of a CDK4/6 Dual Inhibitor in Patients with Advanced Cancer)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	28 грудня 2009 року - 29 травня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено в 3 дослідних центрах в 1 країні (США).

9. Кількість досліджуваних	Отримували лікування (принаймні 1 дозу LY2835219): 225 пацієнтів загалом, у тому числі 33 пацієнти у фазі збільшення дози та 192 пацієнти у пухлино-специфічних розширених фазах.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було оцінити безпеку та переносимість LY2835219 при пероральному застосуванні у пацієнтів із прогресуючим раком. Вторинними цілями цього дослідження були визначення фармакокінетики (ФК) LY2835219, оцінка фармакодинамічних і прогностичних біомаркерів, документування протипухлинної активності LY2835219 та встановлення рекомендованого діапазону доз для досліджень фази 2.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження ІЗУ-МС-JPBA (JPBA) було багатоцентровим, нерандомізованим, відкритим, зі збільшенням дози, дослідженням фази 1 LY2835219 у пацієнтів із прогресуючим раком. Дизайн дослідження складався з фази збільшення дози (частина А) та 6 пухлино-специфічних розширених фаз (частини В, С, D, Е, F і G). Під час збільшення дози 33 пацієнти отримували лікування за двома схемами: один раз на добу (50, 100, 150 і 225 мг кожні 24 години [Q24H]) та двічі на день (75, 100, 150, 200 і 275 мг кожні 12 годин [Q12H]). Збільшення дози відбувалося до тих пір, поки максимальна стерпна доза (МСД) не була визначена принаймні за 1 схемою. Після того, як останній включений у фазу збільшення дози пацієнт пройшов цикл 1, розпочалися 6 пухлино-специфічних розширених фаз. У кожній пухлино-специфічній розширеній фазі щонайменше 15 і до 45 - 60 пацієнтів отримували лікування за схемою двічі на день у дозі не більше МСД з введенням LY2835219 з 1 по 28 день 28-денного циклу.
12. Основні критерії включення	Пацієнти мали бути віком $\geq 18$ років і, на думку дослідника, бути відповідними кандидатами для експериментальної терапії або після того, як доступні стандартні методи лікування перестали надавати клінічну користь (частини А, В, С, D, Е та F), або в поєднанні з фульвестрантом (лише частина G). Пацієнтам слід було мати адекватну функцію органів, включаючи гематологічну, печінкову та ниркову, та передбачувану тривалість життя $\geq 12$ тижнів. <u>Додаткові критерії для збільшення дози (частина А)</u> Для частини А у пацієнта мали бути наявні гістологічні чи цитологічні докази раку, або солідна пухлина, або лімфома, яка була прогресуючою та/або метастатичною; мали бути вимірювані або невимірювані прояви захворювання, як визначено критеріями оцінки відповіді солідних пухлин (RECIST 1.1); і функціональний статус (PS) $\leq 1$ за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG). Пацієнтам не слід було мати злоякісної пухлини чи метастазів у центральній нервовій системі (ЦНС).

	<p><u>Додаткові критерії для пухлино-специфічних розширених фаз (частини В, С, D, Е, F і G)</u></p> <p>Для частин В, С, D, Е, F і G пацієнту слід було мати гістологічні чи цитологічні дані про 1 з наступних видів раку:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частина В: NSCLC будь-якого підтипу, який був прогресуючим або метастатичним</li> <li>• Частина С: GBM, яка прогресувала чи рецидивувала після променевої терапії та/або хіміотерапії</li> <li>• Частина D: Рак молочної залози, який був прогресуючим і/або метастатичним</li> <li>• Частина Е: Меланома, яка була прогресуючою та/або метастатичною</li> <li>• Частина F: Колоректальний рак, який був прогресуючим і/або метастатичним</li> <li>• Частина G: Рак молочної залози, який був не тільки прогресуючим і/або метастатичним, але також HR +. Пацієнткою мала бути жінка в постменопаузі з прогресуванням захворювання після терапії антиестрогенами, і на момент вступу в дослідження вона могла отримувати фульвестрант.</li> </ul> <p>Для всіх фаз пацієнтам слід було мати PS <math>\leq 2</math> згідно з шкалою ECOG.</p> <p>Для частин В, С, D, Е та F у пацієнтів мали бути вимірювані прояви захворювання згідно з RECIST v1.1.</p> <p>Для частини G у пацієнта мали бути вимірювані чи невимірювані прояви захворювання згідно з RECIST v1.1.</p> <p>Для частин В, D, Е, F і G пацієнтам не слід було мати метастазів у ЦНС, які були рентгенологічно чи клінічно нестабільними менш ніж за 14 днів до приймання досліджуваного препарату, незалежно від того, чи отримували вони кортикостероїди.</p> <p>Для частини С пацієнтам не слід було мати GBM, яка була рентгенологічно чи клінічно нестабільною, менш ніж за 14 днів до приймання досліджуваного препарату, незалежно від того, чи отримували вони кортикостероїди.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>LY2835219 вводили перорально у вигляді капсул по 25 мг і 150 мг або за схемою Q24H загалом 28 доз за 28-денний цикл, або за схемою Q12H загалом 56 доз за 28-денний цикл.</p> <p><u>Для частини А (збільшення дози):</u> Дози LY2835219 один раз на добу по 50, 100, 150 і 225 мг. Дози LY2835219 двічі на добу по 75, 100, 150, 200 і 275 мг.</p> <p><u>Для частин В, С, D, Е, F і G:</u> Пацієнти отримували дозу не більшу, ніж МСД (200 мг за схемою Q12H).</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Відсутній</p>

15. Супутня терапія	Фульвестрант (лише частина G), доза та спосіб введення: 500 мг фульвестранту вводили внутрішньом'язово приблизно на 1-ий, 15-ий день (лише тим пацієнтам, які ще не отримували фульвестрант), і 29-ий день циклу 1 і 28-ий день циклу 2 і надалі.
16. Критерії оцінки ефективності	Вторинною метою дослідження було задокументувати будь-яку протипухлинну активність. Відповідь пухлин оцінювали за допомогою RECIST v1.1. Кінцеві точки включали найкращу загальну відповідь, тривалість загальної відповіді, тривалість загальної повної відповіді (CR), тривалість стабільного захворювання (SD), виживаність без прогресування (PFS), частоту об'єктивної відповіді (ORR) та показник контролю захворювання (DCR – частка пацієнтів, які показували SD або підтвердили CR чи часткову відповідь [PR] відносно вихідного рівня протягом дослідження).
17. Критерії оцінки безпеки	Аналізи безпеки включали побічні явища (ПЯ) та серйозні побічні явища (СПЯ); дозообмежуючі прояви токсичності (ДОТ) та ДОТ-еквівалентні токсичності; смерті; PS за ECOG; супутню терапію; результати лабораторних досліджень; життєво-важливі показники; дані переливання; рентген; огляд і електрокардіограми (ЕКГ).
18. Статистичні методи	<p>Близько 200 пацієнтів мали бути включені до цього дослідження зі збільшенням дози у дизайні 3+3 з подальшим підтвердженням дози у 6 пухлино-специфічних розширених фазах. Під час фази збільшення дози пацієнтів включали до послідовних когорт; загальну кількість пацієнтів у конкретній когорті визначали на основі наявності ДОТ (від 2 до 6 пацієнтів на когорті) на цьому рівні дози. Під час підтвердження дози щонайменше 15 і до 45-60 пацієнтів отримували лікування за схемою двічі на день у дозі, що не перевищувала МСД (200 мг за схемою Q12H), з введенням LY2835219 у дні з 1 по 28 у 28-денному циклі, зі змінами протягом циклу 1, щоб забезпечити відбір зразків для ФК після разового приймання та повторних доз.</p> <p>Аналізи для цього дослідження були описовими; жодних р-значень не розраховували. Аналіз даних проводили за когортою та для всіх досліджуваних пацієнтів разом, у разі необхідності. Для безперервних змінних підсумкова статистика включала кількість пацієнтів, середнє значення, медіану, стандартне відхилення, стандартну помилку, мінімум і максимум. Категорійні кінцеві точки підсумовували за кількістю пацієнтів, частотою, відсотками та їхніми стандартними помилками.</p> <p>Під час збільшення дози всі дані підсумовували за когортами (і для всіх пацієнтів разом у разі необхідності), якщо не було зазначено інше. Під час підтвердження дози (частини B-G) усі дані підсумовували за пухлино-специфічною когортою.</p>



	<p><b>Ефективність:</b> Оцінку ефективності проводили для пацієнтів під час фази підтвердження дози (частини В, С, D, E, F і G).</p> <p>PS за ECOG перераховували та підсумовували для пацієнтів на терапії за когортами та циклами. Повідомлені дані про ураження (цільові чи нецільові) та оцінку дослідників, а також онкомаркери перераховували для пацієнтів на терапії.</p> <p>Найкращу загальну відповідь, тривалість загальної відповіді та тривалість SD підсумовували для пацієнтів на терапії в частинах В, С, D, E, F і G.</p> <p>ORR і DCR з відповідними 95% довірчими інтервалами (ДІ) оцінювали методом Клоппера-Пірсона. Час до кінцевих точок явища, включаючи тривалість загальної відповіді, тривалість загальної CR, тривалість SD і ВВП, криву виживаності оцінювали методом Каплана-Мейера. Надали медіани разом із 95% ДІ.</p> <p>У частині G пацієнти могли вже отримати 1 або більше циклів фульвестранту до включення у дослідження. Ця попередня терапія могла заплутати інтерпретацію відповіді та прогресування. Як результат, підрахунки результатів пухлинної реакції та дані про час до явища вважалися лише описовими.</p> <p><b>Безпека:</b> Аналізи безпеки проводили для всіх пацієнтів, які отримали принаймні 1 дозу LY2835219. Перечислювали та підсумовували ДОТ і ДОТ-еквівалентні токсичності для всіх пацієнтів, які перебували на терапії, за когортами.</p> <p>Побічні явища, що виникали під час лікування, та серйозні побічні явища підсумовували за кодом згідно із Загальними критеріями визначення термінології для позначення побічних явищ (CTCAE) (категорія та термін) і, за необхідності, за термінами згідно з Медичним словником для регуляторної діяльності (MedDRA). Відповідні гематологічні та хімічні лабораторні показники, оцінені за CTCAE версії 4.0, перечислювали та підсумовували за максимальною оцінкою кожного циклу. Дані про життєво важливі показники і ЕКГ перечислювали та підсумовували. Усі смерті перечислювали та підсумовували. Перечислювали дані про переливання та рентген.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Більшість зареєстрованих пацієнтів були європеоїдної раси (94,2%) та жінками (66,7%). Загальний середній вік становив 61,0 рік (діапазон: 24 - 85 років), середній ріст був 165,0 см (діапазон: 142 - 188 см), середня маса тіла становила 70,50 кг (діапазон: 43,6 – 175,1 кг) і середній індекс маси тіла становив 25,50 кг/м<sup>2</sup> (діапазон: 15,8 – 52,9 кг/м<sup>2</sup>).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Фармакокінетичні аналізи:</b>  <i>Фармакокінетика LY2835219 в плазмі</i>  Після одноразового перорального введення експозиція LY2835219 у плазмі зростала із збільшенням дози. Динаміка концентрації LY2835219 у плазмі характеризувалася повільним всмоктуванням із середнім часом досягнення максимальної концентрації</p>

у плазмі ( $T_{max}$ ), який коливається від 4 до 6 годин після введення дози. LY2835219 показує помірний або високий ступінь виведення, а також значний розподіл з діапазоном  $CL/F$  і  $V_{ss}/F$  від 34,9 до 83,4 л/год і приблизно від 1300 до 4930 л, відповідно. Середнє значення  $t_{1/2}$  коливалося від 17,4 до 38,1 годин, але не було послідовної тенденції щодо дози, що свідчить про відсутність дозозалежних змін рівня достовірності. Варіабельність ФК велика, коефіцієнти варіації (CV) досягали максимальних значень 117% і 96% для  $C_{max}$  і площі під кривою залежності концентрації від часу в плазмі від 0 часу до останньої виміряної концентрації в плазмі ( $AUC_{0-t_{last}}$ ), відповідно.

Після багаторазового введення за схемою Q24H значення, що спостерігалися для максимальної концентрації в плазмі в стабільному стані ( $C_{max,ss}$ ) та площі під кривою залежності концентрації від часу в плазмі крові в стабільному стані протягом інтервалу дозування ( $AUC_{0-t,ss}$ ), були лише незначно вищими, ніж ті, що спостерігались після одноразового приймання. Повторне дозування за схемою Q12H призвело до збільшення площі під кривою залежності концентрації від часу в плазмі крові у стабільному стані протягом 24 годин ( $AUC_{0-24,ss}$ ) порівняно з отриманою при дозуванні за схемою Q24H, із середніми значеннями, що досягали 4280 та 5520 нг\*год/мл для 150 і 200 мг за схемою Q12H, відповідно (зверніть увагу, що  $AUC_{0-24,ss}$ , зазначені в цьому документі, відповідають AUC, що виникала лише з 1 дози, введеної на 28-ий день циклу 1, а не вдвічі більші за  $AUC_{0-t,ss}$ ). Значення  $C_{max,ss}$  також були вищими, ніж ті, що спостерігалися після дозування за схемою Q24H, і пов'язані із медіаною  $T_{max}$  приблизно 4 години після введення. Варіабельність ФК була від помірної до великої зі значеннями CV, що досягали значень від 86% до 90% для  $C_{max,ss}$  і  $AUC_{0-t,ss}$ .

#### *Аналіз пропорційності дози*

Після одноразового перорального приймання 50-275 мг LY2835219  $C_{max}$  у плазмі крові збільшувалася пропорційно дозі, тоді як збільшення  $AUC_{0-t_{last}}$  і площі під кривою залежності концентрації від часу від нульового часу до нескінченності ( $AUC_{0-\infty}$ ) здавалося трохи більшим, ніж пропорційне дозі. Однак статистичну значущість не можна встановити на рівні 90% достовірності. Після багаторазового дозування за схемою Q12H одноразової дози в діапазоні від 75 до 200 мг збільшення експозиції здавалося пропорційним дозі для  $AUC_{0-t,ss}$ , але дещо меншим, ніж пропорційне дозі для  $C_{max,ss}$ . Через кількість ФК варіабельності, яку спостерігали, статистичну значущість не вдалося встановити на рівні 90% достовірності.

#### *LY2835219 плюс фульвестрант*

У пацієнтів із HR+ прогресуючим і/або метастатичним раком молочної залози, які були включені до дослідження частини G, де LY2835219 тестували у дозі 200 мг у поєднанні з фульвестрантом 500 мг, рівні експозиції LY2835219 у плазмі були подібними до рівня

у загальній популяції пацієнтів, незалежно від часу початку лікування фульвестрантом. Мінімальні рівні фульвестранту у плазмі крові, що спостерігали на 28-й день циклу 1 у цих пацієнтів, були подібними до тих, про які раніше повідомляли в літературі у пацієнтів, які отримували фульвестрант як монотерапію.

#### *Концентрації спинномозкової рідини*

Зразки СМР відбирали після повторного дозування за схемою Q12H на 15-й день циклу 1, а концентрації LY2835219 і його основних метаболітів LSN2839567 і LSN3106726 були доступні від 10 пацієнтів з метастазами в мозку. Концентрації LY2835219 в СМР були приблизно подібними до концентрацій незв'язаної речовини в плазмі. Загалом концентрації метаболітів були меншими за концентрації LY2835219, а у деяких пацієнтів менші за нижню межу кількісного визначення (1 нг/мл).

#### *Фармакокінетика метаболітів LY2835219 у плазмі*

Після одноразового прийому LY2835219 в діапазоні 50-275 мг динаміка метаболітів LY2835219 у плазмі характеризувалася подібним  $T_{max}$ , як у вихідного препарату, за винятком LSN3106726, який має довшу медіану  $T_{max}$ , яка досягала приблизно 10 годин у дозах по 150 і 200 мг. LSN3106726 був найпоширенішим з усіх 3 метаболітів, за ним наступними були LSN2839567 і LSN3106729.  $t_{1/2}$  для всіх 3 метаболітів був довшим, ніж для LY2835219, із середніми значеннями приблизно 36, 39 і 32 години для LSN2839567, LSN3106729 і LSN3106726, відповідно, у дозі 200 мг.  $t_{1/2}$  усіх 3 метаболітів залишався стабільним із дозою. У стабільному стані LSN3106726 також був найпоширенішим метаболітом, середнє співвідношення метаболіту до вихідного препарату в стабільному стані становило від 54,6% до 77,83% і від 60,2% до 96,76% для  $C_{max,ss}$  і  $AUC_{0-\tau,ss}$ , відповідно. LSN2839567 є другим поширеним метаболітом у плазмі, середнє співвідношення метаболіту до вихідного препарату в стабільному стані становить від 31,9% до 50,1% і від 36,3% до 48,5% для  $C_{max,ss}$  і  $AUC_{0-\tau,ss}$ , відповідно. Відносна кількість LSN3106729 ніколи не перевищувала 20% від кількості вихідного препарату, чи для  $C_{max,ss}$  чи для  $AUC_{0-\tau,ss}$ . Співвідношення метаболітів до вихідного препарату залишалось стабільним з дозою для всіх 3 метаболітів.

#### *Фармакодинамічні аналізи:*

Біоптати шкіри, зібрані як перед прийманням дози, так і через 4 години після введення дози, показують зниження H-балу, розрахованого для експресії pRb, із збільшенням концентрації в плазмі. Зокрема, більш послідовне інгібування CDK4/6 пов'язане зі стабільним станом LY2835219 через рівні концентрації в плазмі, що перевищують 200 нг/мл. Подібним чином, зменшення щільності клітин у фазі S, виміряне зменшенням H-балу, отриманого для експресії topoII $\alpha$ , спостерігали за

	концентрації LY2835219 у плазмі, що перевищує мінімальне значення стабільного стану 200 нг/мл.
21. Результати безпеки	<p>Середня тривалість лікування становила 2 цикли для всіх пацієнтів у частині А, 2 цикли в когорті NSCLC (частина В), 1 цикл у когорті GBM (частина С), 4 цикли в когорті раку молочної залози (частина D), 2 цикли у когорті меланоми (частина Е), 2 цикли в когорті колоректального раку (частина F) та 8 циклів у когорті HR + раку молочної залози (частина G - LY2835219 плюс фульвестрант).</p> <p>3 пацієнтів у частинах від В до F, яким призначили LY2835219 у дозі 150 мг за схемою Q12H, 14 пацієнтів (17,3%) отримували мінімальну дозу 100 мг за Q12H, 2 пацієнти (2,5%) отримували мінімальну дозу 50 мг за Q12H і 1 пацієнт (1,2%) отримував мінімальну дозу 25 мг за Q12H. 3 пацієнтів, яким призначили LY2835219 у дозі 200 мг за Q12H, 33 пацієнти (35,9%) отримували мінімальну дозу 150 мг за Q12H, 6 пацієнтів (6,5%) отримували мінімальну дозу 100 мг за Q12H і 1 пацієнт (1,1%) отримував мінімальну дозу 50 мг за Q12H. Загалом 17 пацієнтів (89,5%) у когорті HR+ раку молочної залози (частина G - LY2835219 плюс фульвестрант) отримували зменшення дози. У частинах від В до F пропуск приймання дози мали 45 пацієнтів (55,6%), яким призначили LY2835219 у дозі 150 мг за Q12H, і 64 пацієнти (69,6%), яким призначили LY2835219 у дозі 200 мг за Q12H. Середня тривалість пропуску становила 2 дні та 4 дні, відповідно, для пацієнтів, яким призначили LY2835219 у дозі 150 мг за Q12H і LY2835219 у дозі 200 мг за Q12H. У частині G пропуски дози мали 89,5% пацієнтів, яким призначили LY2835219, а середня тривалість пропуску становила 4 дні.</p> <p>Під час дослідження у фазі збільшення дози у 2 з 3 пацієнтів, які отримували LY2835219 у дозі 275 мг за Q12H, спостерігалася ДОТ втоми 3 ступеня та в 1 з 7 пацієнтів, які отримували LY2835219 у дозі 200 мг за Q12H, спостерігалася ДОТ втоми 3 ступеня. ДОТ-еквівалентну токсичність мали 16 пацієнтів (7,8%) у частинах від А до F (у тому числі 1 пацієнт у частині А [когорта 9], 6 пацієнтів у когорті NSCLC, 1 пацієнт у когорті GBM, 6 пацієнтів у когорті раку молочної залози і 2 пацієнти у когорті меланоми) та 6 пацієнтів (31,6%) у частині G. Частота ДОТ-еквівалентної токсичності була менше 33% у всіх когортах.</p> <p>У всіх пацієнтів у фазі збільшення дози (частина А) спостерігали побічні явища, що виникали під час лікування; побічні явища, які виникали під час лікування, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, мали 81,8% цих пацієнтів. Загальна охопленість побічних явищ, що виникали під час лікування, була однаковою для всіх когорт у розширених фазах (частини В - G), коливаючись від 93,3% пацієнтів у когорті колоректального раку (частина F) до 100% пацієнтів у когортах раку молочної залози (частина D), меланоми (частина Е) та HR+ раку</p>

	<p>молочної залози (частина G - LY2835219 + фульвестрант).</p> <p>Більшість пацієнтів у розширених фазах також мали побічні явища, що виникали під час лікування, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, коливаючись від 70,6% пацієнтів у когорті GBM (частина C) до 100% пацієнтів у когортах меланому (частина E) та HR+ раку молочної залози (частина G - LY2835219 плюс фульвестрант).</p> <p>Загалом було повідомлено про 34 випадки смерті пацієнтів, у тому числі 1 пацієнт у частині A (когорта 9 - LY2835219 275 мг Q12H), 16 пацієнтів у когорті NSCLC (частина B), 6 пацієнтів у когорті GBM (частина C), 3 пацієнти у когорті раку молочної залози (частина D), 6 пацієнтів у когорті меланому (частина E) та 2 пацієнти у когорті HR+ раку молочної залози (частина G). Більшість смертей (29) були наслідком досліджуваного захворювання; жодна смерть не вважалася пов'язаною з досліджуваним препаратом. Смерть від ПЯ включала сепсис (3 пацієнти) та легеневу інфекцію (1 пацієнт). Окрім того, для 1 пацієнта в когорті GBM (частина C) смерть настала під час періоду спостереження після припинення лікування, розтин не проводився, і причину смерті встановити не вдалося. У п'ятдесяти чотирьох пацієнтів (26,2%) у частинах A-F і у 2 пацієнтів (10,5%) у частині G спостерігалось принаймні 1 СПЯ. 12 пацієнтів (5,8%) у частинах A-F мали СПЯ, що, можливо, пов'язані з досліджуваним препаратом, включали сплутаність свідомості та діарею (по 2 пацієнти) і коліт; розлади шлунково-кишкового тракту - інше, уточнення (пневматоз кишечника згідно з кращим терміном MedDRA); гіпокаліємію; легеневу інфекцію (пневмонія за кращим терміном MedDRA); зменшення кількості нейтрофілів; ректальний крововилив; зменшення кількості тромбоцитів; пневмоніт; і зменшення кількості лейкоцитів (по 1 пацієнту кожне). У частині G СПЯ, можливо, пов'язані з досліджуваним препаратом, мав 1 пацієнт (5,3%) і включали анемію та лихоманку.</p> <p>У клінічній базі даних 4 пацієнти були перераховані як такі, що припинили приймання досліджуваного препарату через ПЯ, включаючи 1 пацієнта з нейтропенією 3 класу (можливо, пов'язану з досліджуваним препаратом), 1 пацієнта з нудотою 3 класу (можливо, пов'язану з досліджуваним препаратом), 1 пацієнта з інфарктом міокарда 4 класу (не пов'язаним з досліджуваним препаратом) та легеневою емболією 3 класу (не пов'язаною з досліджуваним препаратом). Окрім того, 1 пацієнт включений до системи безпеки Lilly, оскільки він припинив приймання через СПЯ пневмоніту 3 класу.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Загалом, профіль безпеки є прийнятним, і LY2835219, як правило, добре переноситься як і монотерапія, так і в поєднанні з фульвестрантом. Під час дослідження повідомлялося про декілька ступенів <math>\geq 3</math> побічних явищ, які виникали під час лікування, а ті, що спостерігались,</p>

були керованими та контрольованими. Отримані дані про безпеку у дослідженні JPBA підтримують додаткову розробку LY2835219 у кількох популяціях хворих на рак.

Експозиція LY2835219 у плазмі збільшувалась із дозою як після одноразового, так і після багаторазового перорального введення, без видимих дозозалежних змін рівня достовірності. Рівні LY2835219 у плазмі залишались незмінними після поєднання з фульвестрантом. LY2835219 виявлено в СМР пацієнтів з метастазами в мозок. Співвідношення метаболітів до вихідного препарату у стабільному стані було постійним з дозою для всіх 3 основних метаболітів LY2835219 у плазмі крові.

У біоптатах шкіри спостерігали залежність від концентрації CDK4/6 і пригнічення клітинного циклу. LY2835219 як монотерапія має клінічну активність у декількох типах пухлин. Зокрема, результати ефективності цього дослідження підтверджують розробку LY2835219 у пацієнтів з KRAS мутантним NSCLC і жінок з HR+ метастатичним раком молочної залози.

МСД для схеми дозування двічі на добу була визначена рівною 200 мг, встановивши це як рекомендовану дозу для майбутніх досліджень LY2835219 як монотерапії. Рекомендована доза LY2835219 у поєднанні з фульвестрантом для майбутніх досліджень становить 200 мг за схемою Q12H.

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації

Возна Іванна Олександрівна



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №7**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США <i>(Виробництво готової лікарської форми, контроль якості)</i> Ліллі С.А., Іспанія <i>(Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)</i>
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); <u>Згідно п.9 розділу V</u> Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) – <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження фази 1 LY2835219 в японських пацієнтів з прогресуючим раком; IZY-JE-JPBC (A Phase 1 Study of LY2835219 in Japanese Patients with Advanced Cancer)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	21 грудня 2013 року - 01 квітня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено в 1 дослідному центрі в 1 країні (Японія).
9. Кількість досліджуваних	Отримували лікування (принаймні 1 дозу): 12 Завершили період оцінки ДОТ: 12
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження було підтвердити безпеку та переносимість LY2835219 у пацієнтів з прогресуючим раком до максимальної стерпної дози (МСД), як визначено у дослідженні фази 1 IZY-MS-JPBA (JPBA). Вторинними цілями цього дослідження були оцінка фармакокінетичних (ФК) параметрів LY2835219 і дослідження протипухлинної активності LY2835219.

	Метою цього дослідження було вивчення фармакодинамічних і прогностичних біомаркерів.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження ІЗУ-ЖЕ-ЖРВС (ЖРВС) було нерандомізованим, непорівняльним, відкритим дослідженням фази 1 зі збільшенням дози LY2835219 з метою підтвердження безпеки та переносимості LY2835219 у пацієнтів з прогресуючим раком до МСД 200 мг кожні 12 годин (Q12H), як визначено у дослідженні фази 1 ЖРВА. У дослідженнях ЖРВА і ЖРВС МСД визначали як найвищий рівень дози, при якій менше 33% пацієнтів відчувають дозообмежуючі прояви токсичності (ДОТ) протягом циклу 1. Це дослідження складалося з 3 рівнів дози (100 мг, 150 мг і 200 мг). Збільшення дози продовжувалось на основі частоти ДОТ, що спостерігалася в циклі 1, доки $\geq 33\%$ пацієнтів в когорті 1 не показали ДОТ або не досягли запланованого найвищого рівня дози. Три або 6 пацієнтів були призначені для кожного рівня дози та отримували перорально LY2835219 за схемою Q12H. Один цикл визначався як 28 днів (цикл 1: 32 дні), і лікування LY2835219 тривало до прогресування захворювання, розвитку неприйнятної токсичності чи виконання інших критеріїв припинення.
12. Основні критерії включення	Пацієнти мали бути віком $\geq 20$ років і мати гістологічні або цитологічні докази діагнозу раку (солідна пухлина чи лімфома), який був прогресуючим і/або метастатичним. На думку дослідника, пацієнти були відповідними кандидатами для експериментальної терапії, оскільки наявна стандартна терапія не забезпечила клінічної вигоди для їх захворювання. Пацієнтам слід було мати функціональний статус $\leq 1$ за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG). Пацієнтам також слід було мати адекватну функцію органу, включаючи гематологічну, печінкову і ниркову, та передбачувану тривалість життя $\geq 12$ тижнів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	LY2835219 (100 мг, 150 мг або 200 мг) вводили перорально за схемою Q12H протягом 28-денного циклу. LY2835219 вводили за схемою Q12H, без їжі та приблизно в один і той же час кожного дня. У циклі 1 початкову дозу LY2835219 вводили на 3-ій день, щоб забезпечити відбір зразків для ФК протягом 72 годин після одноразового приймання; решта 55 доз вводили за схемою Q12H у дні з 1 по 28, з відбором зразків для ФК на 1-ий, 15-ий, 22-ий день і протягом 24 годин після останньої дози, прийнятої вранці 28-го дня. У циклі 1 пацієнтам спеціально наказали не приймати другу дозу досліджуваного препарату на 28-ий день. У циклі 2 та надалі досліджуваний препарат вводили з 1 по 28 день 28-денного циклу.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Протипухлинна активність відповідно до критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин версії 1.1 або переглянутих критеріїв відповіді на злоякісну лімфому.



17. Критерії оцінки безпеки	ДОТ, гематологічні та хімічні показники, побічні явища, що виникали під час лікування (ТЕАЕ), використовуючи Загальні критерії визначення термінології для позначення побічних явищ (СТСАЕ), версія 4.03, і Медичний словник для регуляторної діяльності, серйозні побічні явища (СПЯ), коригування дози, електрокардіограми (ЕКГ) та життєво важливі показники.
18. Статистичні методи	Ефективність: Дані про ефективність перераховані за групами доз. Окрім того, дані про ефективність підсумовані для кожної групи доз за допомогою таблиці частоти або узагальненої статистики, залежно від характеристик даних. Безпека: ДОТ перераховані та підсумовані за частотою у кожній групі доз. Побічні явища (ПЯ) включаючи ТЕАЕ, перераховані та зведені в таблиці частот. Ступінь важкості ПЯ класифікували за допомогою СТСАЕ версії 4.03. Інші дані про безпеку, такі як лабораторні дослідження та життєво важливі показники, підсумовані за допомогою зведеної статистики.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній загальний вік становив 59,1 років з діапазоном від 37 до 73 років.
20. Результати ефективності	Жодної відповіді не спостерігали (повної відповіді [CR] або часткової відповіді [PR]). У когорті 3 у 1 пацієнта спостерігали стабільну хворобу (SD) із показником контролю захворювання 16,7%, а у 5 пацієнтів спостерігалися події PFS з медіаною 1,6 місяця.
21. Результати безпеки	Загалом 8 пацієнтів (66,7%) завершили цикл 1; по 1 пацієнту (8,3%) кожен пройшов 2 цикли, 3 цикли та 10 циклів лікування. Один ДОТ (нудота 2 ступеня) спостерігався при найвищій введеної дозі, 200 мг за схемою Q12H в когорті 3, та необхідному пропуску дози. Усі 12 пацієнтів, які отримували лікування у цьому дослідженні (100,0%), мали принаймні 1 ТЕАЕ (будь-якого ступеня). Найчастіше повідомлені ТЕАЕ включали підвищення рівня креатиніну в крові, зниження апетиту та нейтропенію (66,7%, n=2) у когорті 1; підвищений рівень креатиніну в крові та діарею (66,7%, n=2 кожен) у когорті 2; та діарею (100%, n=6), підвищення рівня креатиніну в крові (83,3%, n=5), блювання та зниження кількості лейкоцитів (66,7%, n=4) у когорті 3. ТЕАЕ були переважно явищами 1 або 2 ступеня (мали 2 і 6 пацієнтів, відповідно). ТЕАЕ 3 ступеня (нейтропенія, тромбоцитопенія, діарея, зниження кількості лейкоцитів, зниження абсолютного числа нейтрофілів, зниження гемоглобіну та зниження кількості лімфоцитів) мали 4 пацієнти загалом, з більшою кількістю пацієнтів із 3 ступенем ТЕАЕ у когорті 3 (50,0%, n=3) порівняно з когортою 2 (33,3%, n=1). У цьому дослідженні не було ПЯ, що призвели до смерті. В одного пацієнта в когорті 3 спостерігалася нудота 2 ступеня, що, можливо, було пов'язано з досліджуваним препаратом, що призвело до припинення приймання. Про СПЯ повідомляли 2

	<p>пацієнти в когорті 2 (інфекція жовчовивідних шляхів, свищ шлунка та легенева інфекція) та 2 пацієнти в когорті 3 (біль при раку, зниження апетиту та тромбоз глибоких вен), жоден з яких не вважався пов'язаним із досліджуваним препаратом. Два пацієнти в когорті 1 (66,7%) померли протягом періоду спостереження через досліджуване захворювання; смерть 1 пацієнта настала більше ніж через 30 днів після останньої дози, а смерть 1 пацієнта настала протягом 30 днів після останньої дози.</p> <p>У лабораторних аналізованих зразках, пов'язаних з безпекою, не було неочікуваних змін. Не було клінічно значущих змін систолічного або діастолічного артеріального тиску, насичення киснем, частоти пульсу, частоти дихання або температури тіла. Не було виявлено взаємозв'язку між інтервалами QT, скоригованими Fridericia, та концентрацією LY2835219 у плазмі.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Загалом, профіль безпеки є прийнятним, і LY2835219, як правило, переноситься як монотерапія.</p> <p>Один ДОТ спостерігався в когорті 200 мг за схемою Q12H. Результати дослідження безпеки JPBC підтверджують додаткову розробку LY2835219 у кількох популяціях хворих на рак.</p> <p>Переносимість до 200 мг спостерігали за схемою дозування двічі на день, встановлюючи це як рекомендовану дозу для майбутніх досліджень з використанням LY2835219 як монотерапії.</p> <p>Щодо протипухлинної активності LY2835219, 1 SD у 6 пацієнтів спостерігали в когорті 200 мг за схемою Q12H.</p> <p>ФК профіль LY2835219 характеризувався повільним всмоктуванням, а <math>t_{1/2}</math> після одноразового перорального приймання становив від 14,2 до 27,5 годин.</p>

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації



Возна Іванна Олександрівна

## Додаток 30

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №8**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США (Виробництво готової лікарської форми, контроль якості) Ліллі С.А., Іспанія (Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьом (автономне досьом); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) – <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Однодозове фармакокінетичне дослідження абемациклібу (LY2835219) у пацієнтів із різним ступенем порушення функції печінки, ІЗУ-МС-JPBV  A Single-Dose Pharmacokinetic Study of Abemaciclib (LY2835219) in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	09 березня 2015 року - 19 серпня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводили в 5 дослідних центрах в 1 країні (США).

9. Кількість досліджуваних	Рандомізовано: 35 Отримували лікування (принаймні 1 дозу): 35 Завершили лікування: 35
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було оцінити фармакокінетику (ФК) абемациклібу та його активних метаболітів LSN3106726 (M20), LSN2839567 (M2) і LSN3106729 (M18) після приймання одноразової дози абемациклібу у пацієнтів з легким, середнім або важким порушенням функції печінки (класифікований за Чайлдом-П'ю) порівняно з контрольними здоровими особами. Вторинною метою було оцінити переносимість одноразової дози абемациклібу у пацієнтів з легким, середнім або важким порушенням функції печінки (класифіковано за Чайлдом-П'ю) та у здорових осіб контрольної групи.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було однодозове, багатоцентрове, відкрите дослідження у пацієнтів із порушеннями функції печінки та осіб контрольної групи з нормальною функцією печінки. Особи отримували 200 мг абемациклібу, який вводили перорально на 1-й день, а відбір зразків для ФК проводили до 192 годин (9-й день). Осіб з помірним порушенням функції печінки включали після задовільного огляду даних про безпеку та ФК для осіб з легким порушенням функції печінки, а осіб з важким порушенням функції печінки включали після задовільного огляду даних про безпеку та ФК для осіб з помірним порушенням функції печінки.
12. Основні критерії включення	Жінки (не репродуктивного віку) та чоловіки у віці від 18 до 85 років, включно, з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 40 кг/м <sup>2</sup> , включно. До групи 1 входили особи з нормальною функцією печінки; групи 2, 3 і 4 включали осіб із легким, середнім і важким порушеннями функції печінки, відповідно (класифіковано за Чайлдом-П'ю).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Особи отримували разову 200-мг пероральну дозу абемациклібу, що надходила з партією № СТ593502.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Біоаналітичні:</u> Зразки плазми крові відбирали для визначення концентрацій абемациклібу, M2, M18 і M20 валідованим методом рідинної хроматографії в тандемі з мас-спектрометрією. <u>Фармакокінетичні:</u> Визначали ФК параметри: площу під кривою залежності концентрації від часу від нуля до часу $t$ , де $t$ є останньою точкою відліку часу з вимірюваною концентрацією ( $AUC[0-t_{last}]$ ), площу під кривою залежності концентрації від часу від нуля до нескінченності ( $AUC[0-\infty]$ ) та максимальну концентрацію ( $C_{max}$ ) абемациклібу та його метаболітів M2, M18 і M20. Інші некамерні параметри, такі як час досягнення максимальної концентрації ( $t_{max}$ ), період напіввиведення, пов'язаний з кінцевою константою

	<p>швидкості в некамерному аналізі (<math>t_{1/2}</math>), видимий загальний кліренс лікарського засобу в організмі, розрахований після позасудинного введення (<math>CL/F</math>), видимий обсяг розподілу протягом термінальної фази після позасудинного введення (<math>V_z/F</math>), видимий обсяг розподілу в рівноважному стані після позасудинного введення (<math>V_{ss}/F</math>) та співвідношення метаболіту та вихідної речовини (<math>MR</math>) обчислювали, у разі необхідності. Відповідні ФК параметри також розраховували для загальної кількості аналізованої речовини. Також розраховували фракцію незв'язаної речовини (<math>f_u</math>), площу під кривою залежності концентрації незв'язаної речовини від часу від нуля до нескінченності (<math>AUC[0-\infty]</math>, <math>ub</math>) та максимальну концентрацію незв'язаної речовини (<math>C_{max, ub}</math>).</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку та переносимість оцінювали протягом дослідження шляхом вимірювання життєво важливих показників, фізичного огляду, клінічних лабораторних досліджень, електрокардіограм (ЕКГ) та реєстрації побічних явищ (ПЯ).</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><u>Безпека:</u> Лабораторні параметри безпеки перераховували разом із значеннями, що виходили за межі діапазону нормальних значень, а параметри клінічної хімії та гематології підсумовували за допомогою стандартної описової статистики. Життєво важливі показники перерахували та підсумовували за часовими точками разом зі зміною вихідного рівня (день 1, перед дозою). Перерахували інтерпретації ЕКГ. Побічні явища, що виникали під час лікування (TEAE), перерахували та підсумовували.</p> <p><u>Фармакокінетичні:</u> Первинним аналізом була оцінка <math>\log</math>-перетворених <math>AUC(0-t_{last})</math>, <math>AUC(0-\infty)</math>, <math>C_{max}</math> і <math>t_{1/2}</math> абемациклібу, його метаболітів M2, M18 і M20, та загальних аналізованих речовин, використовуючи аналіз дисперсійної моделі з групою як фіксованим фактором. Оцінювали 90% довірчий інтервал (ДІ) співвідношення між кожною групою порушення функції печінки та контрольною групою (нормальна функція печінки), а також середні геометричні найменших квадратів (НК) та співвідношення для кожної групи. За цією методологією також аналізували <math>f_u</math>, <math>AUC(0-\infty)</math>, <math>ub</math> і <math>C_{max, ub}</math>. <math>t_{max}</math> аналізували непараметрично, використовуючи критерії знакових рангів Вілкоксона.</p> <p>Окрім первинного аналізу, <math>\log</math>-перетворені ФК параметри, <math>AUC(0-\infty)</math>, <math>C_{max}</math> і <math>CL/F</math> (лише абемацикліб) аналізували за допомогою простої лінійної моделі порівняно з оцінкою Чайлда-П'ю. Це було побудовано на основі лінійної регресії та точкових смуг з рівнем довіри 90%; контрольна група була включена в цей аналіз. Також провели пошуковий аналіз ФК параметрів з класифікацією дисфункції печінки згідно з Робочою групою Національного інституту раку (NCI). Цей аналіз був подібним до описаного вище, за винятком того, що</p>

	змінна базувалася на класифікації NCI, а не на класифікації Чайлда-П'ю.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Жінки та чоловіки у віці від 18 до 85 років
20. Результати ефективності	<p>Подібне середнє геометричне НК <math>AUC(0-\infty)</math> абемациклібу спостерігали у пацієнтів із легким або середнім порушеннями функції печінки порівняно з особами з контрольної групи з нормальною функцією печінки; в осіб з важким порушенням функції печінки середнє геометричне НК <math>AUC(0-\infty)</math> абемациклібу було в 2,09 рази вищим, ніж у пацієнтів з нормальною функцією печінки. Ця більша AUC в осіб з важким порушенням функції печінки була зумовлена нижчим рівнем CL/F (21,5 л/год порівняно з 44,8 л/год в осіб з важким порушенням функції печінки та осіб з нормальною функцією печінки, відповідно). Середнє геометричне НК <math>C_{max}</math> абемациклібу було подібне в осіб з легким або важким порушенням функції печінки порівняно з особами з нормальною функцією печінки; однак середнє геометричне НК <math>C_{max}</math> було приблизно на 37% нижче в осіб з помірним порушенням функції печінки порівняно з особами з нормальною функцією печінки. Середнє геометричне НК <math>t_{1/2}</math> абемациклібу було приблизно в 1,39, 1,59 і 2,30 рази довше в осіб із легким, середнім або важким порушенням функції печінки, відповідно, порівняно з тим, що спостерігали в осіб із нормальною функцією печінки. Медіана <math>t_{max}</math> абемациклібу статистично не відрізнялася в осіб з легким, середнім або важким порушенням функції печінки від осіб контрольної групи.</p> <p>Регресійний аналіз показав позитивну залежність між <math>AUC(0-\infty)</math> та оцінкою Чайлда-П'ю. Не було взаємозв'язку між <math>C_{max}</math> абемациклібу та оцінкою Чайлда-П'ю.</p> <p>Вплив кожного з метаболітів M2, M18 і M20 зменшувався із збільшенням ступеня порушення функції печінки, тоді як <math>AUC(0-\infty)</math> загальних аналізованих речовин у пацієнтів з важким порушенням функції печінки збільшувалася приблизно на 20%, а <math>C_{max}</math> зменшувалася приблизно на 20% порівняно з контрольною групою.</p> <p><math>f_u</math> абемациклібу була вищою у пацієнтів з порушеннями функцій печінки порівняно з особами контрольної групи з нормальною функцією печінки, а середнє геометричне <math>f_u</math> у пацієнтів з важкими порушеннями функції печінки була в 2,14 рази вищою, ніж в осіб контрольної групи.</p>
21. Результати безпеки	Одноразові дози 200 мг абемациклібу, як правило, добре переносились особами з нормальною функцією печінки та особами з порушеннями функції печінки. З 35 осіб, які отримували разову дозу абемациклібу, 15 повідомили про ТЕАЕ, які були пов'язані з абемациклібом, за оцінкою дослідника, кожне з яких

	<p>вважалося легким за ступенем важкості. Не було виявлено взаємозв'язку між типом і кількістю ПЯ та важкістю порушення функцій печінки, причому найбільша кількість пов'язаних із лікуванням ТЕАЕ та відсоток осіб, які перенесли пов'язані з лікуванням ТЕАЕ, спостерігалися у групі з легким порушенням функції печінки.</p> <p>Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові порівняно з вихідним рівнем спостерігали у більшості осіб, хоча жодне з підвищень не вважалося клінічно значущим.</p> <p>Після введення абемациклібу спостерігали незначне зниження середнього систолічного чи діастолічного артеріального тиску лежачи у положенні на спині у кожній групі функції печінки. Збільшення середньої частоти пульсу спостерігали у кожній групі функції печінки, включаючи контрольну групу, від 6 годин після введення дози і вона залишалася вище вихідного рівня через 96 годин оцінок у всіх групах функції печінки, крім осіб з важкими порушеннями функції печінки.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Площі AUC абемациклібу були подібними в осіб контрольної групи та осіб групи з легким або середнім порушенням функції печінки. Особи з важким порушенням функції печінки мали середнє геометричне НК <math>AUC(0-\infty)</math>, яке було в 2,09 (90% ДІ 1,33, 3,28) рази вищим, ніж те, що спостерігали в осіб контрольної групи. Також спостерігали позитивний зв'язок між <math>AUC(0-\infty)</math> абемациклібу та показником Чайлда-П'ю. В осіб із важким порушенням функції печінки середнє геометричне НК <math>t_{1/2}</math> було до 2,30 (90% ДІ 1,78, 2,98) разів довше, ніж в осіб контрольної групи. Вища <math>AUC(0-\infty)</math> в осіб із важким порушенням функції печінки була обумовлена нижчим середнім рівнем CL/F (21,5 л/год в осіб із важким порушенням функції печінки порівняно з 44,8 л/год в осіб з нормальною функцією печінки).</li> <li>• <math>AUC(0-t_{last})</math>, <math>AUC(0-\infty)</math> і <math>C_{max}</math> M2, M18 і M20 зазвичай зменшувались із збільшенням важкості порушення функції печінки (в межах від 28% [90% СІ 0,529, 0,987] зменшення <math>AUC[0-t_{last}]</math> M2 в осіб з з легким порушенням функції печінки до 96% [90% ДІ 0,0168, 0,0903] зменшення <math>AUC[0-t_{last}]</math> M18 в осіб з важким порушенням функції печінки порівняно з особами контрольної групи). Лінійна регресія показала значні негативні взаємозв'язки між <math>AUC(0-\infty)</math> і <math>C_{max}</math> та оцінкою Чайлда-П'ю для кожного метаболіту. <math>t_{1/2}</math> був довшим у групах з порушеннями функції печінки порівняно з особами з контрольної групи як для M2, так і для M20, а <math>t_{max}</math> M2 і M18 був раніше в осіб з важкими порушеннями функції печінки порівняно з особами з контрольної групи.</li> <li>• <math>AUC(0-\infty)</math> в осіб з легким та середнім порушеннями функції печінки була приблизно на 20% менша, ніж в осіб контрольної групи та приблизно на 20% більшою в осіб із важким порушенням функції печінки, ніж в осіб контрольної групи. <math>C_{max}</math> була нижчою в осіб з легким,</li> </ul>

середнім і важким порушеннями функції печінки порівняно з контролем. Лінійна регресія не показала взаємозв'язку між  $AUC(0-\infty)$  загальних аналізованих речовин і оцінкою Чайлда-П'ю, а також негативну залежність між  $C_{max}$  і оцінкою Чайлда-П'ю.

- Зв'язування з білками плазми крові абемациклібу та його метаболітів зменшувалось із збільшенням важкості порушення функції печінки, при цьому середнє геометричне НК  $f_u$  абемациклібу в осіб із важким порушенням функції печінки у 2,14 рази (90% ДІ 1,64, 2,79) було більшим, ніж в осіб контрольної групи, що призвело до збільшення  $AUC(0-\infty)$ ,  $ub$  абемациклібу в 4,46 рази (90% ДІ 2,91, 6,82), що спостерігали в осіб контрольної групи.  $f_u$  загальних аналізованих речовин була вища у всіх групах з порушенням функції печінки порівняно з контролем. Величина зміни експозиції незв'язаних загальних активних видів була нижчою, ніж у незв'язаної вихідної речовини;  $AUC(0-\infty)$ ,  $ub$  і  $C_{max}$ ,  $ub$  загальних аналізованих речовин були вищими, відповідно, у 2,69 і 1,78 рази в осіб із важким порушенням функції печінки порівняно з особами контрольної групи.

- Одноразові дози 200 мг абемациклібу, як правило, добре переносились особами з нормальною функцією печінки та особами з легким, середнім або важким порушенням функції печінки, при цьому не спостерігали зв'язку між кількістю та типом ПЯ і важкістю порушень функції печінки.

- Підвищена експозиція незв'язаного абемациклібу, яку спостерігали у пацієнтів з важким порушенням функції печінки, може вимагати рекомендацій щодо зменшення дози для цієї популяції.

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації

Возна Іванна Олександрівна





Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ  
про клінічне випробування №9**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США <i>(Виробництво готової лікарської форми, контроль якості)</i> Ліллі С.А., Іспанія  <i>(Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)</i>
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) – <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Вплив інгібування CYP3A кларитроміцином на фармакокінетику LY2835219 і його метаболітів у хворих на рак, ІЗУ-МС-JPBE  <i>(Effects of CYP3A Inhibition by Clarithromycin on the Pharmacokinetics of LY2835219 and Its Metabolites in Cancer Patients)</i>
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	22 квітня 2014 року - 05 лютого 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено в 1 дослідному центрі в 1 країні (США).
9. Кількість досліджуваних	Отримували лікування (принаймні 1 дозу): 26 Завершили фазу взаємодії з іншими лікарськими засобами: 20 пацієнтів

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><u>Мета:</u> Основною метою цього дослідження було оцінити вплив кларитроміцину, інгібітора СYP3A, на фармакокінетику (ФК) LY2835219 і його метаболітів, LSN3106726, LSN2839567, LSN3106729 і LSN2878851, після введення одноразової дози LY2835219.</p> <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• охарактеризувати безпеку та переносимість одноразової дози LY2835219 при монотерапії чи в поєднанні з кларитроміцином</li> <li>• оцінити безпеку та переносимість LY2835219 під час розширеного дослідження фази безпеки</li> <li>• задокументувати будь-яку протипухлинну активність під час хронічного введення LY2835219 у розширеному дослідженні фази безпеки.</li> </ul>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було відкрите 2-періодне дослідження з фіксованою послідовністю для дослідження впливу інгібування СYP3A кларитроміцином на метаболізм LY2835219 у пацієнтів із прогресуючим і/або метастатичним раком з наступним розширеним дослідженням безпеки. LY2835219 вводили перорально у вигляді одноразової дози 50 мг двічі на добу; як монотерапію на 1-й день періоду 1 та у поєднанні з кларитроміцином на 5-ий день періоду 2, після 4 днів введення дози 500 мг кларитроміцину кожні 12 годин (Q12H), а потім 7 додаткових днів вводили дозу кларитроміцину за схемою Q12H для загалом 12 днів введення дози за схемою Q12H. Серійні зразки крові відбирали протягом 168 і 240 годин після приймання дози LY2835219 у періоді 1 та періоді 2, відповідно, під час фази взаємодії з іншими лікарськими засобами для визначення концентрації LY2835219 та його метаболітів у плазмі крові.</p> <p>Після завершення періоду 2 пацієнти, які відповідали вимогам, продовжували отримувати LY2835219 у розширеному дослідженні безпеки у дозі 200 мг за схемою Q12H протягом 28-денного циклу, доки не були виконані критерії припинення.</p> <p>У цьому документі повідомлено лише про результати фази взаємодії з іншими лікарськими засобами.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнти були віком старше 18 років з гістологічними чи цитологічними доказами прогресуючого і/або метастатичного раку (солідні пухлини) та функціональним станом від 0 до 2 за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG).</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>LY2835219 50 мг давали у вигляді 2 x 25 мг капсул (рецептура C1) двічі (1-ий день періоду 1 і 5-ий день періоду 2); постачався з номером партії CT584465.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовувався</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Кларитроміцин 500 мг давали у вигляді 1 x 500 мг таблетки за схемою Q12H протягом 12 днів (1-ий день періоду 2 – 12-ий день періоду 2) із місцевого джерела.</p>

16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Біоаналітичні:</u> Концентрації LY2835219 і його метаболітів LSN2878851 (M1), LSN2839567 (M2), LSN3106729 (M18) і LSN3106726 (M20) у плазмі аналізували методом рідинної хроматографії в тандемі з мас-спектрометрією (PX/МС/МС).</p> <p>Концентрації кларитроміцину в плазмі крові визначали за допомогою валідованого методу PX/МС/МС.</p> <p><u>Фармакокінетичні:</u> Оцінки фармакокінетичних параметрів, які включали площу під кривою залежності концентрації від часу (AUC) від нуля до часу <math>t</math>, де <math>t</math> є останньою точкою відліку часу з вимірюваною концентрацією (AUC[0-<math>t_{last}</math>]), AUC від часу нуль до нескінченності (AUC[0-<math>\infty</math>]), максимальну концентрацію (<math>C_{max}</math>) і час досягнення максимальної концентрації (<math>t_{max}</math>), кінцевий період напіввиведення (<math>t_{1/2}</math>), видимий обсяг розподілу в стабільному стані (<math>V_{ss}/F</math>), видимий обсяг розподілу під час термінальної фази після позасудинного введення (<math>V_z/F</math>), метаболічне співвідношення (MR) та видимий системний кліренс (CL/F), для LY2835219 та його метаболітів і загальних аналізованих речовин після обох доз розраховували за стандартними некамерними методами аналізу..</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Дані про безпеку включали реєстрацію побічних явищ (ПЯ), клінічні лабораторні дослідження, електрокардіограми (ЕКГ) та життєво важливі показники.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетика:</u> AUC і <math>C_{max}</math> LY2835219 та його метаболітів і загальних аналізованих речовин були log-трансформовані та проаналізовані за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів з лікуванням (кларитроміцин + LY2835219 і LY2835219 як монотерапія) як фіксованого ефекту та особи як випадкового ефекту. Середні найменших квадратів для кожного лікування та різницю середніх оцінювали за допомогою моделі змішаних ефектів разом із 90% довірчими інтервалами (ДІ) та зворотно перетворювали з log-шкали для отримання оцінок середніх геометричних і 90% ДІ для співвідношення середніх геометричних. <math>t_{max}</math> LY2835219 порівнювали між лікуваннями з використанням критерію знакових рангів Вілкоксона. Обчислено оцінку Ходжеса-Лемана медіани різниці та 90% ДІ.</p> <p><u>Безпека:</u> Перечислено дані аналізу сечі та ЕКГ; перечислено та підсумовано інші дані про безпеку з використанням стандартної описової статистики.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Пацієнти віком старше 18 років</p>
20. Результати ефективності	<p>Дослідження розподілу та фенотипування людини <i>in vitro</i> показали, що LY2835219 значною мірою метаболізується через CYP3A. Основні циркулюючі метаболіти M2 і M20 мають подібну біологічну активність, як вихідний препарат. Поточне дослідження продемонструвало, що одночасне введення LY2835219 з кларитроміцином, потужним інгібітором CYP3A, збільшує експозицію LY2835219. Співвідношення AUC (0-<math>\infty</math>) і <math>C_{max}</math> LY2835219 у присутності кларитроміцину</p>

	<p>порівняно з лише LY2835219 становили 3,37 і 1,30, відповідно. Інгібування кларитроміцином продовжувало середнє значення <math>t_{1/2}</math> LY2835219 з 28,8 до 63,6 годин. Інгібування CYP3A також призвело до збільшення загальної експозиції аналізованих речовин LY2835219, виміряної AUC(0-<math>\infty</math>): співвідношення загальної кількості аналізованих речовин у присутності кларитроміцину порівняно з лише LY2835219 становило 2,19. Вплив на <math>C_{max}</math> мінімальний із середнім співвідношенням 0,927.</p> <p>Окрім інгібування CYP3A, кларитроміцин також інгібує P-гр. Основним метаболітом LY2835219, що виділяється з калом, є M2, який утворений CYP3A, і також є субстратом P-гр. Відповідно до утворення через CYP3A, одночасне застосування кларитроміцину та LY2835219 знижувало <math>C_{max}</math> M2 приблизно на 68%. Однак, AUC0-<math>\infty</math> збільшилася приблизно на 32%, що може бути пов'язано з пригніченням його подальшого метаболізму CYP3A та/або пригніченням його жовчного виведення з калом через P-гр. M20 є незначним метаболітом LY2835219, що виводиться з калом, і як <math>C_{max}</math>, так і AUC знижуються у присутності кларитроміцину завдяки його утворенню через CYP3A.</p> <p>Спільне введення LY2835219 з кларитроміцином також зменшило експозицію M18, оскільки концентрації в плазмі крові для більшості пацієнтів були на рівні або нижче рівня кількісного визначення.</p> <p>Низька експозиція M18, вторинного метаболіту, у присутності кларитроміцину, ймовірно, обумовлена пригніченням його утворення через CYP3A з M2 і/або M20.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Одноразові дози 50 мг LY2835219, введені під час дослідження фази взаємодії з іншими лікарськими засобами, як правило, добре переносилися при введенні окремо чи при одночасному застосуванні з 500 мг кларитроміцину за схемою Q12H, а профіль побічних явищ, які виникали під час лікування (TEAE) був подібним для кожного лікування. Більшість TEAE, про які повідомляли під час дослідження, були 1 або 2 ступеня важкості. Дослідник вважав, що TEAE 4-го ступеня гіпоглікемії, про яку повідомляли після введення лише кларитроміцину, пов'язаний із застосуванням кларитроміцину. Усі інші TEAE за ступенем важкості, що перевищують ступінь 2, вважалися обумовленими досліджуваним захворюванням або іншим медичним станом та не пов'язаними з досліджуваним препаратом.</p> <p>Інших проблем з безпекою після приймання одноразових доз 50 мг LY2835219 на основі клінічних оцінок, життєво важливих показників та оцінок ЕКГ у 12 відведеннях, проведених під час дослідження на фазі взаємодії з іншими лікарськими засобами, не було. Середнє підвищення рівня креатиніну в сироватці крові становило 13,2 мкмоль/л у період 1 після введення 50 мг LY2835219 і 16,4 мкмоль/л у період 2 після одночасного введення LY2835219 і кларитроміцину.</p> <p>Загалом, одночасне введення LY2835219 із сильним інгібітором CYP3A призвело до збільшення експозиції вихідних і загальних аналізованих речовин. Оскільки метаболіти M2 і M20 утворюються та елімінуються за</p>

	<p>допомогою СYP3A, вплив інгібування СYP3A на загальні аналізовані речовини (приблизне збільшення в 2 рази) менший, ніж вплив на вихідний препарат (приблизне збільшення в 3,4 рази). Загалом, LY2835219 не слід одночасно вводити з сильними інгібіторами СYP3A, такими як кларитроміцин, через значне підвищення експозиції LY2835219. Якщо не вдається уникнути одночасного введення інгібіторів СYP3A, дозу LY2835219 можна зменшити.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Введення LY2835219 із сильним інгібітором СYP3A кларитроміцином: <ul style="list-style-type: none"> <li>• збільшило середню AUC(0-∞) і C<sub>max</sub> LY2835219 на 237% і 30%. Співвідношення (90% ДІ) LY2835219 у присутності кларитроміцину порівняно з одним LY2835219 становило 3,37 (2,85; 3,99) і 1,30 (1,10; 1,52), відповідно, для AUC(0-∞) і C<sub>max</sub>.</li> <li>• збільшило середню AUC(0-∞) M2 на 32% і зменшило середню C<sub>max</sub> на 67%. Співвідношення (90% ДІ) LSN2839567 у присутності кларитроміцину порівняно з одним LY2835219 становило 1,32 (1,14; 1,53) і 0,326 (0,268; 0,397), відповідно, для AUC(0-∞) і C<sub>max</sub>.</li> <li>• зменшило середню AUC(0-∞) і C<sub>max</sub> M20 на 6% і 73%, відповідно. Співвідношення (90% ДІ) LSN3106726 у присутності кларитроміцину порівняно з одним LY2835219 становило 0,944 (0,842; 1,06) і 0,268 (0,214; 0,337), відповідно, для AUC(0-∞) і C<sub>max</sub>.</li> <li>• збільшило середню AUC(0-∞) загальних аналізованих речовин на 119% і зменшило середню C<sub>max</sub> на 7%. Співвідношення (90% ДІ) загальних аналізованих речовин у присутності кларитроміцину порівняно з одним LY2835219 становило 2,19 (1,87; 2,56) і 0,927 (0,790; 1,09), для AUC(0-∞) і C<sub>max</sub>, відповідно.</li> </ul> </li> <li>• Одноразові дози 50 мг LY2835219, введені під час дослідження фази взаємодії з іншими лікарськими засобами, як правило, добре переносилися пацієнтами із прогресуючим і/або метастатичним раком при введенні з або без кларитроміцину.</li> <li>• Слід уникати одночасного приймання абемациклібу з сильними інгібіторами. Якщо не вдається уникнути одночасного застосування інгібіторів СYP3A, дозу абемациклібу слід зменшити.</li> </ul>

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації

Возна Іванна Олександрівна



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ  
про клінічне випробування №10**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США (Виробництво готової лікарської форми, контроль якості) Ліллі С.А., Іспанія  (Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) – Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив індукції CYP3A рифампіном на фармакокінетику LY2835219 і його метаболітів у здорових осіб; I3Y-MS-JPBF  (Effects of CYP3A Induction by Rifampin on the Pharmacokinetics of LY2835219 and its Metabolites in Healthy Subjects)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	02 жовтня 2014 року - 28 листопада 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено в 1 дослідному центрі в 1 країні (США).

9. Кількість досліджуваних	Включено: 24 Отримували лікування (принаймні 1 дозу): 24 Завершили: 22
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було оцінити вплив рифампіну, індуктора CYP3A, на фармакокінетику (ФК) LY2835219 і його метаболітів LSN3106726 (M20), LSN2839567 (M2), LSN3106729 (M18) і LSN2878851 (M1) після одноразової дози LY2835219 як монотерапії чи в поєднанні з рифампіном здоровими особами. Вторинною метою було охарактеризувати переносимість однієї дози LY2835219 як монотерапії чи в поєднанні з рифампіном у здорових осіб.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите 2-періодне дослідження з фіксованою послідовністю у здорових осіб. LY2835219 вводили перорально у вигляді одноразової дози 200 мг двічі; окремо на 1-й день періоду 1 та в поєднанні з рифампіном на 7-й день періоду 2, після 6 днів дозування рифампіну один раз на добу. Для обох періодів серійні зразки крові відбирали протягом 192 годин після введення дози LY2835219 для визначення концентрації LY2835219 і його метаболітів у плазмі крові.
12. Основні критерії включення	Здорові стерильні чоловіки та хірургічно стерильні жінки та жінки в постменопаузі віком від 18 років з індексом маси тіла від 18 до 32 м <sup>2</sup> /кг, включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	200 мг LY2835219 давали у вигляді 4 × 50-мг (25% w/w) капсул двічі (1-ий день періоду 1 і 7-ий день періоду 2); постачався з номером партії CT592575.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувалася.
15. Супутня терапія	600 мг рифампіну давали у вигляді 2 x 300-мг капсул один раз в день протягом 14 днів (1-ий день – 14-ий день періоду 2) з номером партії 3117588.
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Біоаналітичні:</u> Концентрації LY2835219 і метаболітів LSN2878851 (M1), LSN2839567 (M2), LSN3106729 (M18) і LSN3106726 (M20) у плазмі аналізували за допомогою методу рідинної хроматографії в тандемі з мас-спектрометрією (PX/MC/MC). Концентрації 4-бета-гідроксихолестерину (4-βОНCh) і кортизолу та 6-бета-гідроксикортизолу (6-βОНC) у плазмі крові аналізували за допомогою валідованого методу PX/MC/MC.

	<p><u>Фармакокінетичні/фармакодинамічні:</u>  Оцінки фармакокінетичних параметрів, включаючи площу під кривою залежності концентрації від часу (AUC) від нуля до часу <math>t</math>, де <math>t</math> - остання точка відліку часу з вимірюваною концентрацією (AUC[0-<math>t_{last}</math>]), AUC від нульового часу до нескінченності (AUC[0-<math>\infty</math>]), максимальну концентрацію (<math>C_{max}</math>) і час досягнення максимальної концентрації (<math>t_{max}</math>) для LY2835219 та метаболітів і загальних аналізованих речовин після обох доз, розраховувались стандартними некамерними методами аналізу.</p> <p>Дослідні: Рівні 4-<math>\beta</math>ОНCh у плазмі крові, а також рівні загального холестерину в сироватці крові вимірювали перед введенням дози на 1-ий і 7-ий дні періоду 2. Рівні 4-<math>\beta</math>ОНCh у плазмі крові відносно загального холестерину в сироватці крові розраховували протягом обох днів. Окрім того, у періоді 2 рівні кортизолу в плазмі та концентрацію 6-<math>\beta</math>ОНС у сечі вимірювали перед введенням дози на 1-ий і 7-ий дні. Кількість 6-<math>\beta</math>ОНС, що виділялася з сечею, відносно AUC кортизолу у плазмі (нирковий кліренс 6-<math>\beta</math> гідроксилування кортизолу) розраховували протягом обох днів, починаючи з 9-ого дня періоду 1 і 6-ого дня періоду 2 (від -24 до 0 годин відносно дозування рифампіну на 1-ий і 7-ий дні періоду 2).</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Дані про безпеку включали реєстрацію побічних явищ (ПЯ), клінічні лабораторні оцінки, життєво важливі показники, електрокардіограми у 12 відведеннях (ЕКГ) і фізичні обстеження (як зазначено).</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><u>Безпека:</u> Перечислені дані аналізу сечі та ЕКГ; перечислені та підсумовані інші дані про безпеку з використанням стандартної описової статистики.</p> <p><u>Фармакокінетичні/фармакодинамічні:</u>  AUC(0-<math>t_{last}</math>), AUC(0-<math>\infty</math>) і <math>C_{max}</math> LY2835219 та його метаболітів і загальних аналізованих речовин були log-трансформовані та проаналізовані за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів з лікуванням (рифампін + LY2835219 і LY2835219 як монотерапія) як фіксованого ефекту та особи як випадкового ефекту. Бальні оцінки середніх найменших квадратних (НК) були піднесені до ступеня, а результати повідомляли у вихідному форматі, який забезпечував середні геометричні НК. Співвідношення середніх геометричних НК (тобто, рифампін + LY2835219 і LY2835219 як монотерапія) розраховували разом із 90% ДІ для</p>



	<p>співвідношень. У моделі вказані ступені свободи Кенворда-Роджера.</p> <p>Статистичну різницю між <math>t_{max}</math> LY2835219 і його метаболітами в періоди 1 і 2 аналізували за допомогою критерію знакових рангів Вілкоксона. Розраховали медіани різниць (тобто, рифампін + LY2835219 до LY2835219 окремо), 90% ДІ для медіан різниць і р-значення. В аналіз були включені лише особи з даними ФК параметрів для <math>t_{max}</math> за обидва періоди.</p> <p>Перелічено зведену статистику щодо фармакодинамічних маркерів.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Чоловіки та жінки в віком від 18 років</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Це дослідження продемонструвало, що індукція CYP3A рифампіном зменшує експозицію LY2835219, який є субстратом CYP3A. Одночасне введення LY2835219 з рифампіном зменшувало <math>AUC(0-t_{last})</math>, <math>AUC(0-\infty)</math> і <math>C_{max}</math> приблизно на 96%, 95% і 92%, відповідно, порівняно з введенням лише LY2835219.</p> <p>Індукція CYP3A також зменшила експозицію метаболітів M2 і M20, зі зменшенням <math>AUC(0-t_{last})</math> і <math>AUC(0-\infty)</math> приблизно на 66% та 65%, відповідно, для M2; та 80% і 80%, відповідно, для M20. <math>C_{max}</math> M20, але не M2, також знизилася, а медіана <math>t_{max}</math> становила приблизно на 3,75 і 8 годин раніше для M2 та M20, відповідно, коли LY2835219 одночасно вводили з рифампіном порівняно із введенням лише LY2835219.</p> <p>Експозиція M18 збільшувалася, коли CYP3A був індукований рифампіном, з <math>AUC(0-t_{last})</math>, <math>AUC(0-\infty)</math> і <math>C_{max}</math>, які були вищі приблизно на 48%, 31% і 326%, відповідно, коли LY2835219 одночасно вводили з рифампіном порівняно з введенням лише LY2835219. Медіана <math>t_{max}</math> M18 становила приблизно на 3 години раніше, коли LY2835219 одночасно вводили з рифампіном.</p> <p>Зниження експозиції загальних аналізованих речовин спостерігалось при одночасному введенні LY2835219 з рифампіном порівняно з тим, коли його вводили окремо, з <math>AUC(0-t_{last})</math>, <math>AUC(0-\infty)</math> і <math>C_{max}</math> меншими приблизно на 77%, 77% і 45 %, відповідно.</p> <p>4-<math>\beta</math>ОНCh у плазмі крові відносно загального рівня холестерину в сироватці крові виявився у 2,6 рази вищим після 6-денного введення 600 мг рифампіну один раз в день і приблизно у 2,4 рази вищим при подальшому спостереженні, ніж до введення рифампіну. Кліренс <math>\beta</math>ОНС у сечі був</p>

	приблизно в 5,5 разів вищим після 6-денного введення 600 мг рифампіну один раз в день порівняно з попереднім дозуванням.
21. Результати безпеки	<p>Одноразові дози 200 мг LY2835219, як правило, добре переносились здоровими особами при введенні 600 мг рифампіну та без нього, а профіль ПЯ, що виникали під час лікування, був подібним для кожного періоду лікування. Більшість ПЯ, про які повідомляли під час дослідження, були легкими за ступенем важкості (Загальні критерії для визначення термінології ПЯ [СТСАЕ] 1 ступеня). Не було проблем з безпекою після приймання одноразових доз 200 мг LY2835219 на основі клінічних оцінок, життєво важливих показників та оцінок ЕКГ у 12 відведеннях, проведених під час дослідження.</p> <p>Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові порівняно з вихідним рівнем спостерігали після застосування LY2835219 при введенні окремо та разом з рифампіном для всіх осіб, крім 2, хоча більшість значень залишалася в межах діапазону нормальних значень, і клінічно значущих змін не було. Невеликі зниження середнього артеріального тиску спостерігали навколо t<sub>max</sub> після одночасного приймання 200 мг LY2835219 з 600 мг рифампіну та, аналогічно, лише LY2835219. Невелике збільшення середньої частоти пульсу спостерігали після введення дози через 6 і 10 годин після одночасного приймання з рифампіном, але не для LY2835219 як монотерапії.</p> <p>Загалом, результати вказують на те, що LY2835219 не слід одночасно вводити з сильними індукторами CYP3A, такими як рифампін, через значне зниження експозиції LY2835219.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одночасне введення одноразової 200 мг дози LY2835219 з 600 мг рифампіну після 6 днів введення 600 мг рифампіну один раз в день зменшило AUC(0-t<sub>last</sub>), AUC(0-∞) і C<sub>max</sub> LY2835219 на 96%, 95% і 92%, відповідно, у здорових осіб і призвело до більш раннього t<sub>max</sub> порівняно з введенням лише LY2835219.</li> <li>• Одночасне введення одноразової 200-мг дози LY2835219 з 600 мг рифампіну після 6 днів введення 600 мг рифампіну один раз в день зменшило AUC(0-t<sub>last</sub>) і AUC(0-∞) метаболітів LSN2839567 (M2) і LSN3106726 (M20) на від 65% до 80%. C<sub>max</sub> M2 не змінювалася при одночасному застосуванні рифампіну і зменшувалася на 36% для M20.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одночасне введення одноразової 200-мг дози LY2835219 з 600 мг рифампіну після 6 днів введення 600 мг рифампіну один раз в день збільшило AUC(0-t<sub>last</sub>), AUC(0-∞) і C<sub>max</sub> метаболіту LSN3106729 (M18) на 48%, 31% і 326%, відповідно.</li> <li>• Одночасне введення одноразової 200-мг дози LY2835219 з 600 мг рифампіну після 6 днів введення 600 мг рифампіну один раз в день зменшило AUC(0-t<sub>last</sub>), AUC(0-∞) і C<sub>max</sub> загальної аналізованої речовини приблизно на 77%, 77% і 45%, відповідно.</li> <li>• Одноразові дози 200 мг LY2835219, як правило, добре переносились здоровими особами за умов введення з рифампіном або без нього.</li> </ul> <p>Співвідношення 4-βОНCh до загального рівня холестерину в сироватці крові та кліренс 6-βОНС у сечі збільшилися, відповідно, у 2,6 і 5,5 рази після введення рифампіну протягом 6 днів, що свідчить про збільшення активності й індукції CYP3A. LY2835219 не слід одночасно вводити з сильними індукторами CYP3A, такими як рифампін, через значне зниження експозиції LY2835219.</p>
--	--

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №11**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США (Виробництво готової лікарської форми, контроль якості)  Ліллі С.А., Іспанія (Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) – Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Розподіл [ <sup>14</sup> C]-LY2835219 після перорального введення здоровим особам; I3Y-MC-JPBD (Disposition of [ <sup>14</sup> C]-LY2835219 Following Oral Administration in Healthy Subjects)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	20 серпня 2013 року - 1 жовтня 2013 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено в 1 дослідному центрі в 1 країні (США).

9. Кількість досліджуваних	Отримали лікування (принаймні 1 дозу): 6 осіб Завершили лікування: 6 осіб
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою дослідження було: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначити розподіл радіоактивності та LY2835219 у здорових осіб після перорального приймання одноразової дози 150 мг (приблизно 5 мкКі) [<sup>14</sup>C]-LY2835219.</li> </ul> Вторинними цілями дослідження були: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначити фармакокінетику (ФК) загальної радіоактивності LY2835219 і його метаболітів LSN2878851 (M1), LSN2839567 (M2), LSN3106729 (M18) і LSN3106726 (M20) у плазмі крові після перорального приймання одноразової дози 150 мг (приблизно 5 мкКі) [<sup>14</sup>C]-LY2835219.</li> <li>• Оцінити баланс маси шляхом кількісної оцінки виведення радіоактивності із сечею, калом і повітрям при видиху (у разі необхідності).</li> <li>• Виявити основні метаболіти LY2835219 у плазмі, сечі та калі.</li> <li>• Вивчити безпеку та переносимість одноразової дози LY2835219 у здорових осіб.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите дослідження фази I для визначення розподілу радіоактивного LY2835219 у здорових осіб після перорального приймання одноразової дози LY2835219 150 мг, що містить приблизно 5 мкКі [ <sup>14</sup> C]-LY2835219.
12. Основні критерії включення	Здорові, хірургічно стерильні жінки або жінки в постменопаузі, або стерильні чоловіки, що визначалося анамнезом, фізичним оглядом, клінічними лабораторними дослідженнями та електрокардіограмами (ECG). Особи мали бути віком від 18 до 65 років включно з індексом маси тіла від 18 до 29 кг/м <sup>2</sup> , включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Одноразову дозу 150 мг LY2835219 вводили у вигляді перорального розчину. Кожна окрема доза містила не маркований LY2835219 та радіомаркований LY2835219 (постачався з номером партії СТ583778) для забезпечення 150 мг загального активного фармацевтичного інгредієнта приблизно з 5 мкКі радіоактивності.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалась

16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичний аналіз і профілювання метаболітів: Зразки венозної крові відбирали до 336 годин після введення дози для визначення загальної концентрації радіоактивної речовини та концентрацій LY2835219 і його метаболітів (M1, M2, M18 і M20) у плазмі. Додаткові зразки венозної крові відбирали для профілювання метаболітів до 72 годин після введення дози. Баланс маси та профілювання метаболітів: Послідовно зразки сечі та калу збирали до 168 годин після введення дози та кожні 24 години після цього, поки не були виконані зазначені критерії вивільнення. Для аналізу $^{14}\text{CO}_2$ відбирали зразок повітря при видиху до 48 годин після введення дози.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінки побічних явищ (ПЯ), клінічні лабораторні оцінки, ЕКГ у 12 відведеннях і вимірювання життєво важливих показників.
18. Статистичні методи	Формально статистичний аналіз ФК, профілювання метаболітів або даних про безпеку не проводили. Дані перерахували та підсумовували відповідним чином.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки, віком від 18 до 65 років включно
20. Результати ефективності	<p><u>Фармакокінетичне резюме:</u></p> <p>Після перорального приймання LY2835219 повільно всмоктувався із середнім значенням <math>t_{\text{max}}</math> 8,00 годин після введення дози та двофазним розподілом із середнім <math>t_{1/2}</math> 29,0 годин. Максимальні рівні загальної радіоактивності в плазмі досягалися при середньому <math>t_{\text{max}}</math> 8,00 годин після введення дози та двофазному розподілу із середнім <math>t_{1/2}</math> 108 годин.</p> <p>LY2835219 становив приблизно 34% та 52% загальної радіоактивності в плазмі на основі <math>\text{AUC}(0-\infty)</math> і <math>\text{C}_{\text{max}}</math>, відповідно, вказуючи на наявність метаболітів, що циркулюють у крові. Кількісний аналіз метаболітів LSN3106726 (M20), LSN2839567 (M2) і LSN3106729 (M18) показав, що на ці метаболіти припадає приблизно 26% і 25%, 13% і 12%, а також 5% і 5% від загальної радіоактивності плазми на основі <math>\text{AUC}(0-\infty)</math> і <math>\text{C}_{\text{max}}</math>, відповідно. Разом з урахуванням <math>\text{AUC}(0-\infty)</math> вихідний препарат і метаболіти становили приблизно 78% від загальної радіоактивності плазми. Окрім вищезазначених компонентів якісне профілювання за допомогою РХ/МС показало метаболіт M22 (вихідний N-дезізопропіл) у плазмі всіх пацієнтів. Метаболічні співвідношення вказували на те, що LSN3106726 (M20) був</p>

найпоширенішим у плазмі крові із середнім значенням MR AUC і MR C<sub>max</sub> 0,707 і 0,444, відповідно. Другим за поширеністю метаболітом був LSN2839567 (M2) із середнім значенням MR AUC і MR C<sub>max</sub> 0,416 і 0,250, відповідно; а LSN3106729 (M18) був найменш поширеним із співвідношенням 0,149 і 0,0978, відповідно. Концентрація метаболіту LSN2878851 (M1) у плазмі крові, як правило, була близько або нижче нижньої межі кількісного визначення протягом усього періоду відбору проб.

**Виведення та баланс маси:**

Загальне відновлення радіоактивності в сечі та калі становило 84,4% ( $\pm 5,51\%$ ) протягом 336-годинного періоду дослідження, а відновлення в окремих осіб становило від 75,2% до 91,1%. Загальне відновлення 75,2% для особи 1002 показує, що виділення було неповним до останнього періоду збору від 312 до 336 годин, однак загальний характер розподілу був подібним до інших осіб. Середня доза радіоактивності, що відновлюється з калом, становила 81,0% ( $\pm 6,71\%$ ), а середня доза радіоактивності, що відновлюється з сечею, становила 3,43% ( $\pm 2,20\%$ ) за 336-годинний період дослідження. Помітної радіоактивності у повітрі при видиху не виявлено. Таким чином, основний шлях елімінації був з калом, причому більша частина введеної радіоактивності відновлювалася з калом (73,4%) у перші 192 години після приймання дози.

**Резюме профілювання та ідентифікації метаболітів:**

Загалом у плазмі та/або калі людини після одноразової пероральної дози 150 мг [14C]-LY2835219 було виявлено 6 метаболітів разом із вихідним препаратом. Через низьку кількість виділеної дози радіоактивності зразки сечі не профілювали. Профілі метаболітів у плазмі були якісно подібними між особами та містили вихідний препарат (LY2835219) і 5 метаболітів (LSN2878851 [M1], LSN2839567 [M2], LSN3106729 [M18], LSN3106726 [M20] і N-дезизопропіл вихідного препарату [M22]). Виходячи з AUC(0- $\infty$ ), вихідний препарат і 3 метаболіти (M2, M18 і M20) становили приблизно 78% загальної радіоактивності плазми. У калі, крім вихідної сполуки та метаболітів плазми крові, спостерігався також сульфатний кон'югат M20 (метаболіт M21).

Із загальної 75,4% введеної дози, виведеної з калом від 0 до 216 годин, приблизно 7% дози було визначено як незмінену вихідну сполуку LY2835219, а 52% як метаболіти.

	<p>Таким чином, після перорального приймання LY2835219 в основному вивільнявся за допомогою окисного метаболізму з подальшим виведенням із жовцю метаболітів, причому N-деметилування - це основний шлях елімінації.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Одноразові пероральні дози 150 мг [<sup>14</sup>C]-LY2835219 мали добру переносимість. Клінічно значущих проблем із безпекою на основі життєво важливих показників, клінічних лабораторних оцінок і даних ЕКГ у здорових пацієнтів не було. З 6 осіб, які отримали одну дозу [<sup>14</sup>C]-LY2835219, 1 особа повідомила про ПЯ (головний біль), який був пов'язаний з [<sup>14</sup>C]-LY2835219 за оцінкою дослідника. Інші ПЯ були пов'язані з іншими захворюваннями чи процедурами дослідження. Усі ПЯ мали легкий ступінь важкості, за винятком одного помірною ПЯ (задуха), який не був пов'язаний з досліджуваним лікуванням. Серйозних або важких ПЯ не було. Усі ПЯ зникли без лікування.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ФК LY2835219 у плазмі у здорових осіб після перорального приймання одноразової пероральної дози 150 мг LY2835219, що містила приблизно 5 мкКі [<sup>14</sup>C]-LY2835219, характеризувалася середнім значенням t<sub>max</sub> 8,00 годин після введення дози та двофазним розподілом із середнім t<sub>1/2</sub> 29,0 годин. Максимальні рівні загальної радіоактивності в плазмі були досягнуті при середньому t<sub>max</sub> 8,00 годин після введення дози та двофазному розподілі із середнім t<sub>1/2</sub> 108 годин.</li> <li>• LY2835219 становив приблизно 34% і 52% загальної радіоактивності у плазмі на основі AUC(0-∞) і C<sub>max</sub>, відповідно, що вказує на наявність циркулюючих метаболітів. Кількісний аналіз метаболітів LSN3106726 (M20), LSN2839567 (M2) і LSN3106729 (M18) показав, що на ці метаболіти припадає приблизно 26% і 25%, 13% і 12%, а також 5% і 5% загальної радіоактивності плазми на основі AUC(0-∞) і C<sub>max</sub>, відповідно. Разом з урахуванням AUC(0-∞) вихідний препарат і метаболіти (M2, M18 і M20) становили приблизно 78% від загальної радіоактивності плазми. Окрім вищезазначених компонентів, якісне профілювання за допомогою РХ/МС показало метаболіт M22 (N-дезіпропіл вихідного препарату) у плазмі всіх пацієнтів.</li> <li>• Отримано кількісний баланс маси, загальне відновлення радіоактивності</li> </ul>



(середнє  $\pm$  стандартне відхилення (SD)) у сечі та калі становило 84,4% ( $\pm 5,51\%$ ) протягом 336-годинного періоду дослідження, а відновлення в окремих осіб коливалося від 75,2% до 91,1%. Середня доза ( $\pm$ SD) радіоактивності, відновлена в калі, становила 81,0% ( $\pm 6,71\%$ ), а середня доза ( $\pm$ SD) радіоактивності, відновлена в сечі, становила 3,43% ( $\pm 2,20\%$ ) за 336-годинний період дослідження. Помітної радіоактивності в повітрі при видиху не виявлено. Таким чином, основний шлях елімінації був з калом, причому більша частина введеної радіоактивності відновлювалася з калом (73,4%) у перші 192 години після введення дози.

Помітної радіоактивності в повітрі при видиху не виявлено. Таким чином, основний шлях елімінації був з калом, причому більша частина введеної радіоактивності відновлювалася з калом (73,4%) у перші 192 години після введення дози.

- Загалом у плазмі та/або калі людини після одноразової пероральної дози 150 мг [ $^{14}\text{C}$ ]-LY2835219 було виявлено 6 метаболітів разом із вихідним препаратом. У калі із загальної кількості 75,4% введеної дози, виведеної від 0 до 216 годин, приблизно 7% дози було ідентифіковано як вихідну сполуку LY2835219, а 52% - як метаболіти. Таким чином, після перорального приймання LY2835219 в основному вивільнявся за допомогою окисного метаболізму з подальшим виведенням із жовчю метаболітів з N-деметилуванням, що представляло основний шлях елімінації.

- Одноразова пероральна доза 150 мг [ $^{14}\text{C}$ ]-LY2835219 добре переносилась здоровими особами. Клінічно значущих проблем безпеки щодо життєво важливих показників, клінічних лабораторних оцінок і даних ЕКГ не було.

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №12**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США ( <i>Виробництво готової лікарської форми, контроль якості</i> ) Ліллі С.А., Іспанія ( <i>Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії</i> )
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) – <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Дослідження фази 2 інгібітора CDK4/6 у пацієнтів з рецидивуючою чи рефракторною мантійноклітинною лімфомою; IZY-MC-JPBV (Phase 2 Study of a CDK4/6 Inhibitor for Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 3 квітня 2013 року Дата закриття бази даних: 28 вересня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено у 8 дослідних центрах у 2 країнах (Франція, Німеччина).
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: приблизно 20 пацієнтів Отримували лікування (принаймні 1 дозу): 28 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основною метою</u> цього дослідження було оцінити показник контролю захворювання (DCR) (повна відповідь [CR] + повна відповідь, непідтверджена [CRu] + часткова відповідь [PR] + стабільна хвороба [SD]) для пацієнтів, які отримували абемацикліб (LY2835219) при рецидивуючих або рефракторних мантійноклітинних лімфомах (MCL). <u>Вторинними цілями</u> дослідження були оцінка безпеки та переносимості абемациклібу при пероральному

	<p>застосуванні у пацієнтів із рецидивуючою чи рефракторною MCL; визначити фармакокінетику (ФК) абемациклібу; оцінити фармакодинамічні та прогностичні біомаркери; дослідити пов'язану зі здоров'ям якість життя (HRQoL) та симптоми у пацієнтів із рецидивуючою чи рефракторною MCL, які отримують лікування абемациклібом за допомогою функціональної оцінки протипухлинної терапії - лімфоми (FACT-Lym); а також визначити загальну частоту відповіді (ORR), тривалість відповіді (DoR), виживаність без явищ, час до прогресування (TTP), виживаність без захворювання, виживаність без прогресування (PFS) та загальну виживаність (OS) для пацієнтів з рецидивуючою чи рефракторною MCL.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження ІЗУ-МС-JPBV (JPBV) було багатоцентровим, нерандомізованим, відкритим, дослідження фази 2 у пацієнтів з рецидивуючою чи рефракторною MCL.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Пацієнтам слід було мати MCL, рецидивуючу або рефракторну, після доступного стандартного лікування, яке (залежно від країни) могло включати дозоінтенсивну терапію (наприклад, трансплантацію стовбурових клітин), імунохіміотерапію (наприклад, СНОР плюс ритуксимаб або бендамустин плюс ритуксимаб), або монотерапію (наприклад, бортезоміб або темсіролімус). Однак для пацієнтів, які не переносили чи не могли отримувати (наприклад, через супутні захворювання) стандартне лікування (або, як альтернативу, один або кілька його компонентів), не вимагали наявності MCL, рецидивуючої чи рефракторної, після конкретного стандартного лікування (або, як альтернативи, цих конкретних компонентів). Пацієнти чоловічої та жіночої статі мали бути віком <math>\geq 18</math> років і мати захворювання, яке можна було оцінити відповідно до Критеріїв відповіді для неходжкінських лімфом. Пацієнтам слід було мати адекватну функцію органів; мати функціональний статус за Східною об'єднаною онкологічною групою (ECOG) 0, 1 або 2; і слід було припинити всі попередні методи лікування раку (включаючи хіміотерапію, променеви терапію, імунотерапію та експериментальну терапію) принаймні 21 день для мієлосупресивних препаратів або 14 днів для немієлосупресивних препаратів до отримання досліджуваного препарату та одужати від гострих наслідків терапії (токсичність, пов'язана з лікуванням, на вихідному рівні), за винятком залишкової алопеції. Пацієнти були виключені з дослідження, якщо вони мали симптоматичні метастази в ЦНС; отримали аутологічну чи алогенну трансплантацію стовбурових клітин протягом 75 днів від первинної дози досліджуваного препарату (реципієнтам алогенної трансплантації стовбурових клітин слід було припинити імунодепресивну терапію принаймні за 14 днів до введення досліджуваного препарату, не перевищуючи гостру хворобу трансплантата проти господаря 1-го ступеня 1-го дня циклу 1); і мати вихідну електрокардіограму (ЕКГ) з будь-яким із наступних висновків: шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків, аномальний скорегований інтервал QT за формулою Базетта (визначений як <math>\geq 450</math> мілісекунд для</p>

	чоловіків і $\geq 470$ мілісекунд для жінок) або докази гострої ішемії міокарда.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Абемацикліб вводили перорально по 200 мг кожні 12 ( $\pm$ 2) годин з 1 по 28 день 28-денного циклу.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною кінцевою точкою був DCR на основі критеріїв відповіді для неходжкінських лімфом (включаючи оцінку кісткового мозку). Вторинні кінцеві точки включали ORR, DoR, виживаність без явищ, TTP, виживаність без захворювання, PFS і OS.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища (ПЯ), клінічні гематологічні та хімічні показники, Загальні критерії визначення термінології для позначення побічних явищ (CTCAE), версія 4.0, Національного інституту раку (NCI).
18. Статистичні методи	<p>У цьому дослідженні взяли участь близько 20 пацієнтів. Для дихотомізованих кінцевих точок, таких як DCR, були надані оцінки точок і точні довірчі інтервали (ДІ). Час до кінцевих точок явища оцінювали за кривими Каплана-Мейера.</p> <p><u>Ефективність:</u></p> <p>Первинний аналіз: DCR і 95% ДІ оцінювали для кваліфікованих пацієнтів методом Клоппера-Пірсона. Вторинний аналіз: ORR і 95% ДІ оцінювали для кваліфікованих пацієнтів методом Клоппера-Пірсона. DoR аналізували методом Каплана-Мейера. Якщо пацієнт отримував іншу протипухлинну терапію до прогресування, пацієнта цензурували на дату початку цієї іншої терапії. Вибірку для аналізу тривалості об'єктивної відповіді аналізували лише для вибірки пацієнтів, які виявляли об'єктивну відповідь. PFS аналізували методом Каплана-Мейера. Якщо пацієнт отримував іншу протипухлинну терапію до прогресування, пацієнта цензурували на дату початку цієї іншої терапії. Повідомлено про квартилі та 95% ДІ. OS аналізували методом Каплана-Мейера. Повідомлено про квартилі та 95% ДІ.</p> <p><u>Безпека:</u> Середню добову дозу підсумовували, використовуючи описову статистику для кожного циклу та протягом усього дослідження. Підсумовували ПЯ, які мали місце протягом періоду досліджуваного лікування або протягом 30 днів після останньої дози досліджуваного лікування, незалежно від причинності. Підсумки зроблено за групою CTCAE, кращим терміном CTCAE, системно-органним класом (SOC) і кращим терміном Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) та ступенем CTCAE. Підсумки, подібні до вищезазначених, були зроблені шляхом вивчення взаємозв'язку з лікарським засобом: не пов'язані, можливо пов'язані. Підсумовували випадки смерті, серйозних побічних явищ (СПЯ) та припинення лікування внаслідок ПЯ, що трапилися протягом періоду досліджуваного лікування або протягом 30 днів після останньої дози досліджуваного лікування, незалежно від причинності. Підраховані частоти (і відсотки) виконували за групою CTCAE, кращим терміном CTCAE, SOC і кращим терміном MedDRA та ступенем CTCAE. Завершили перелік ПЯ.</p>

	<p><u>Біоаналітичні дослідження:</u> Зразки плазми, отримані в ході цього дослідження, аналізували на наявність абемациклібу та метаболітів LSN2839567 (M2), LSN3106726 (M20) і LSN3106729 (M18) валідованим методом рідинної хроматографії в тандемі з мас-спектрометрією.</p> <p><u>Фармакокінетичні/фармакодинамічні дослідження:</u></p> <p><u>Фармакокінетичні:</u> Аналізи ФК проводили для пацієнтів, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату і було зібрано достатню кількість зразків для оцінки ФК параметрів абемациклібу та його метаболітів (LSN2839567, LSN3106726 і LSN3106729). Оцінки ФК параметрів для абемациклібу розраховували за стандартними некамерними методами аналізу. Максимальна концентрація (C<sub>max</sub>), площа під кривою залежності концентрації від часу від 0 часу до останньої концентрації (AUC (0-last)) та інші відповідні параметри, які можна було розрахувати за даними, були отримані некамерними методами аналізу.</p> <p><u>Фармакодинамічні дослідження:/біомаркер:</u> Біоптати шкіри збирали перед лікуванням (вихідний рівень) і на 15 день циклу 1 та аналізували щодо рівнів p-Rb, загальної Rb і topoII<math>\alpha</math>, визначених за Н-балами ІГХ. Використовували діаграму розмаху для оцінки різниці в ІГХ експресії на вихідному рівні та після лікування. Крім того, максимальну відсоткову зміну розміру пухлини оцінювали як функцію відсоткової зміни p-Rb від вихідного рівня у шкірі. p-Rb у циркулюючих клітинах лімфоми, зібраних послідовно після одноразового приймання на 1-ий день циклу 1 та після багаторазового дозування на 15-ий день циклу 1, визначали за допомогою проточної цитометрії. Збережені зразки пухлини збирали на вихідному рівні та проаналізували щодо потенційних біомаркерів, які стосуються шляху CDK4/6 і патогенезу/прогресування MCL. ІГХ експресії підсумували для Rb, p-Rb, topoII<math>\alpha</math> і Ki-67. Підсумовано також надмірну експресію цикліну D1, визначену ІГХ методом, і хромосомну транслокацію t(11;14)(q13;q32) за цитогенетичним методом, флуоресцентну гібридизацію in situ (FISH) чи іншим методом.</p> <p><u>Результати для здоров'я:</u> Підсумували дані за підшкалами FACT-Lym (загальною шкалою FACT-Lym, шкалою, характерною для лімфоми, В симптомами та індексом результатів дослідження [ТОІ]) (середнє значення, стандартне відхилення, медіана, мінімум, максимум) для кожного періоду оцінювання, та дослідили зміну вихідного рівня.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Одинадцять пацієнтів (39,29%) були жінками, а 17 пацієнтів (60,71%) - чоловіками. Середній вік пацієнтів становив 70,0 років (діапазон: 53,0-83,0 років), а більшість пацієнтів були європеоїдної раси (27 пацієнтів [96,43%]).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Найкращу загальну відповідь для всіх 28 пацієнтів у дослідженні JPBV проаналізували через дату закриття бази даних 28 вересня 2015 року. Первинна початкова доза абемациклібу становила 200 мг кожні 12 годин. Для всіх циклів лікування 1 із 28 пацієнтів (3,6%) мав CR, 1 пацієнт (3,6%) мав CRu, а 8 пацієнтів (28,6%) мали PR. Серед решти пацієнтів 10 (35,7%) мали SD, 2 (7,1%) мали</p>

	<p>прогресуючу хворобу, а у 6 (21.4%) не було оцінювання пухлини після вихідного рівня. Зменшення дози абемациклібу проводили для 22 з 28 пацієнтів; а серед 10 пацієнтів, які досягли відповіді (CR або Cгu, або PR), 8 отримали зменшення дози протягом циклу 1.</p> <p>Загальний показник DCR становив 71,4% (95% ДІ: 51,3; 86,8), а ORR - 35,7% (95% ДІ: 18,6; 55,9). Медіана DoR становила 12,39 місяців, медіана ТТР становила 12,85 місяців, медіана виживаності без захворювання 9,20 місяця, медіана PFS - 8,18 місяців, медіана OS - 16,03 місяців, а медіана виживаності без явищ - 11,29 місяців.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Пацієнти пройшли медіану 6 циклів (діапазон: від 1 до 32 циклів). Зменшення дози абемациклібу здійснювали для 22 із 28 пацієнтів (78,6%); а серед 10 пацієнтів, які досягли відповіді (CR або Cгu, або PR), 8 отримали зменшення дози протягом циклу 1. Про пропуск дози повідомляв 21 пацієнт (75,0%), а про затримку дози - 12 пацієнтів (42,9%). Медіана відносної інтенсивності дози становила 87,5%.</p> <p>Усі 28 пацієнтів мали принаймні 1 побічне явище, що виникало під час лікування (TEAE). TEAE, про які повідомляли &gt;20% пацієнтів, за термінологією СТСАЕ включали діарею (75,0%), зменшення кількості тромбоцитів (50,0%), втому (42,9%), зменшення кількості нейтрофілів (39,3%), анемію (35,7%), нудоту (32,1%), блювання (28,6%) та підвищення рівня креатиніну (25,0%).</p> <p>Усі 28 пацієнтів мали принаймні 1 TEAE, можливо пов'язане з лікуванням. Найчастіше повідомлені (&gt;10%) TEAE, можливо пов'язані з лікуванням, включали діарею (67,9%), зменшення кількості тромбоцитів (50,0%), зменшення кількості нейтрофілів (39,3%), втому та блювання (28,6% кожне), нудоту (25,0%), анемію та підвищення рівня креатиніну (21,4% кожне), зменшення кількості лейкоцитів (WBC) (14,3%) і біль у животі (10,7%). TEAE 3 ступеня, можливо пов'язані з лікуванням, мали 14 пацієнтів (50,0%) і включали зменшення кількості тромбоцитів (21,4%); діарею (14,3%); нудоту, зменшення кількості нейтрофілів і лейкоцитів (по 7,1%); а також підвищення рівня креатиніну, лихоманку, легеневу інфекцію, витоки лімфи та сонливість (3,6% кожне). TEAE 4 ступеня, які, можливо, пов'язані з лікуванням, мали 8 пацієнтів (28,6%) і включали зменшення кількості нейтрофілів (25,0%) і зменшення кількості тромбоцитів (17,9%). Один пацієнт (3,6%) мав сепсис як TEAE 5 ступеня, який, можливо, був пов'язаний із лікуванням.</p> <p>Були повідомлення про сімнадцять випадків смерті пацієнтів до дати закриття бази даних; більшість (12 смертей) були спричинені досліджуваною хворобою. П'ять смертей спричинені ПЯ, включаючи 1 пацієнта з менінгітом (не пов'язаний з досліджуваним препаратом), 1 пацієнта з сепсисом (не пов'язаний з досліджуваним препаратом), 1 пацієнта з легеневою інфекцією (можливо пов'язана з досліджуваним препаратом), 1 пацієнта з сепсисом (можливо пов'язаний із досліджуваним препаратом) і 1 пацієнт із синдромом задньої оборотної лейкоенцефалопатії (не пов'язана з досліджуваним препаратом). Дванадцять пацієнтів мали СПЯ. СПЯ,</p>

	<p>можливо пов'язані з досліджуванним препаратом, були <math>\leq</math> 3 ступеня (за винятком зазначеного) і мали 5 пацієнтів (1 пацієнт з крупозною пневмонією та легеневою інфекцією, 1 пацієнт з дегідратацією та пірексією, 1 пацієнт з нудотою, 1 пацієнт із сепсисом (5-го ступеня) і 1 пацієнт із сонливістю).</p> <p>Загалом 25 пацієнтів припинили лікування, у тому числі 8 пацієнтів (28,57%) через ПЯ та 3 пацієнти (10,71%) через смерть. ПЯ, що призвели до припинення лікування, включали 4 пацієнтів з тромбоцитопенією та по 1 пацієнту з нудотою, зменшенням кількості тромбоцитів, прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією та виразкою шкіри. З 3 смертей 1 пацієнт помер внаслідок захворювання, а 2 - через ПЯ (сепсис і септичний шок).</p> <p>Не було клінічно значущих змін життєво важливих показників порівняно з вихідним рівнем. Клінічно значущі порушення ЕКГ не спостерігалися.</p>
22. Висновок (заклучення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загальний DCR становив 71,4%, що свідчить про те, що абемацикліб в якості монотерапії має клінічну активність у пацієнтів з MCL.</li> <li>• Додаткові аналізи ефективності (ORR, DoR, виживаність без явищ, TTP, виживаність без захворювання, PFS і OS) підтверджують спостереження про те, що абемацикліб в якості монотерапії має клінічну активність у пацієнтів з MCL.</li> <li>• Профіль безпеки абемациклібу як монотерапії, який спостерігався у дослідженні JPBB, є прийнятним і підтримує подальшу розробку абемациклібу для пацієнтів з MCL. У цьому дослідженні абемацикліб вводили у початковій дозі 200 мг кожні 12 годин із зменшенням дози, якщо це необхідно для досягнення переносимості для окремого пацієнта.</li> <li>• Незважаючи на міжіндивідуальну варіабельність, експозиція абемациклібу й основних активних метаболітів, досягнута дозою 200 мг двічі на день у цій популяції пацієнтів з MCL, знаходиться в діапазоні, який очікувано матиме клінічну активність.</li> <li>• Для біопатів шкіри експресія білка методом ІГХ зменшилась у зразках після лікування порівняно з вихідними зразками у 9 з 18 пацієнтів (50%) для p-Rb і у 12 з 18 пацієнтів (67%) для topoIIa. Щодо загального Rb подібні рівні експресії спостерігались у вихідних зразках і зразках після лікування.</li> <li>• У збереженій тканині лімфоми p-Rb, topoIIa і Ki-67 мали низький рівень експресії, тоді як загальний Rb мав високий рівень експресії.</li> <li>• В цілому, зміна балів FACT-Lym не продемонструвала жодного зниження якості життя порівняно з вихідним рівнем.</li> </ul>

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації

  
 (підпис)  
 Возна Іванна Олександрівна

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ  
про клінічне випробування № 13**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США <i>(Виробництво готової лікарської форми, контроль якості)</i> Ліллі С.А., Іспанія  <i>(Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)</i>
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) – <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження фази 2 LY2835219 для пацієнтів із раніше лікованим гормон-рецептор- позитивним, HER2- негативним метастатичним раком молочної залози; IZY-MC-JPBN (A Phase 2 Study of LY2835219 for Patients with Previously Treated Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2
7. Період проведення клінічного випробування	10 червня 2014 року - 30 квітня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено в 35 дослідних центрах у 4 країнах (Бельгія, Франція, Іспанія, США).



9. Кількість досліджуваних	Включені/отримували лікування (принаймні 1 дозу): 132 пацієнти
10. Мета та вторинні клінічного випробування цілі	<p>Основною метою цього дослідження була оцінка абемациклібу щодо частоти об'єктивної відповіді (ORR) (повна відповідь [CR] + часткова відповідь [PR]) на основі оцінки пухлин і критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин (RECIST), версія 1.1, у пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним (HR+), рецептор 2 епідермального фактора росту людини негативним (HER2-) метастатичним раком молочної залози (mPM3). Вторинними цілями дослідження була оцінка абемациклібу щодо кожного з наступного: безпека та переносимість абемациклібу з використанням загальних критеріїв визначення термінології для позначення побічних явищ Національного інституту раку (CTCAE) версії 4.0; загальна виживаність (OS); тривалість відповіді (DoR) (CR + PR); виживаність без прогресування (PFS); показник контролю захворювання (DCR) (CR + PR+ стабільне захворювання [SD]); коефіцієнт клінічної користі (CBR) (CR + PR + SD <math>\geq</math> 6 місяців); вплив на біль, симптоми хвороби та загальна якість життя за допомогою модифікованого короткого опитувальника для оцінки болю - коротка форма (mBPI-sf) та Анкети якості життя - Core 30 (QLQ-C30) Європейської організації з досліджень і лікування раку (EORTC); а також фармакокінетика (ФК) абемациклібу та його метаболітів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Дослідження IZY-MC-JPBN (JPBN; MONARCH 1) було багатоцентровим, непорівняльним, відкритим дослідженням для оцінки протипухлинної активності абемациклібу у пацієнтів із HR+, HER2-mPM3, захворювання яких прогресувало після ендокринної терапії та які отримували 1 або 2 попередні схеми хіміотерапії в метастатичному стані.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнтами мали бути жінки віком <math>\geq</math> 18 років, у яких був діагноз HR+, HER2- рак молочної залози, який був рецидивуючим, місцево-поширеним, нерезектабельним або метастатичним захворюванням. У пацієнтів мало бути прогресування на момент або після терапії антиестрогенами. Пацієнтам слід було мати попереднє лікування принаймні 2 схемами хіміотерапії; принаймні 1 із цих схем повинна була вводитися в метастатичному стані, принаймні 1 схема повинна була містити таксан, і ці схеми могли включати будь-що з наступного: капецитабін, ерибулін, гемцитабін, антрациклін або винорелбін. Пацієнтам слід було отримувати не більше 2 попередніх схем хіміотерапії в метастатичному стані. Пацієнтам слід було мати присутні вимірювані прояви захворювання, як визначено за RECIST, версія 1.1, і функціональний стан згідно з Східною об'єднаною онкологічною групою (ECOG) 0 або 1.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Абемацикліб 200 мг перорально кожні 12 годин з 1-ого по 28-ий день 28-денного циклу.</p>

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною кінцевою точкою ефективності була ORR за оцінкою дослідника, як визначено за RECIST, версія 1.1. Остаточний аналіз ефективності первинної кінцевої точки відбувся через 12 місяців після того, як останній пацієнт вступив на лікування. Вторинні кінцеві точки ефективності включали DoR, DCR, CBR, PFS та OS. ORR, DoR, DCR, CBR і PFS оцінювали як дослідник, так і за допомогою незалежного огляду.
17. Критерії оцінки безпеки	Аналізи безпеки включали побічні явища (ПЯ), серйозні побічні явища (СПЯ), супутню терапію, лабораторні дані (включаючи хімічні та гематологічні показники сироватки крові), життєво важливі показники (включаючи температуру, артеріальний тиск [сistolічний і діастолічний], частоту пульсу, частоту дихання та вагу) та електрокардіограму (ЕКГ).
18. Статистичні методи	<p><b>Ефективність:</b> Проведено аналіз ефективності для включеної популяції, до якої належали всі пацієнти, які отримували принаймні 1 дозу абемациклібу.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Розраховували бальну оцінку та точне р-значення для дослідження <math>ORR \leq 15\%</math> порівняно з <math>ORR &gt; 15\%</math>.</li> <li>• DoR визначали лише для пацієнтів, які досягли найкращої відповіді CR або PR як час від першої оцінки відповіді CR або PR до часу перших ознак прогресуючого захворювання (ПЗ) або смерті. Для оцінки кривої DoR був проведений аналіз DoR за Капланом-Мейєром.</li> <li>• PFS і OS визначали для всіх включених пацієнтів. Для оцінки кривих PFS та OS проводили аналізи Каплана-Мейєра.</li> <li>• DCR і CBR базувалися на даних про відповідь та прогресування для всіх включених пацієнтів. Для DCR і CBR розраховували точкові оцінки та точні 95% ДІ.</li> </ul> <p><b>Безпека:</b> Провели аналізи безпеки включеної популяції, яка включала всіх пацієнтів, які отримували принаймні 1 дозу абемациклібу. Підсумували коригування дози та пропуски, разом із причиною коригування або пропуску. Побічні явища, що виникали під час лікування (TEAE), TEAE, пов'язані з абемациклібом, і СПЯ перераховували та підсумовували за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA). Дослідники повідомили дослівний термін ПЯ та термін і важкість за СТСАЕ версії 4.0 для всіх ПЯ. Відповідні лабораторні гематологічні та хімічні показники, класифікували за версією 4.0 СТСАЕ, підсумовували до максимальної оцінки після вихідного рівня протягом усього дослідження. Дані життєво важливих показників і ЕКГ підсумовували за циклами. Усі випадки смерті у дослідженні перераховували та підсумовували.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Усі 132 включених пацієнта були жінками, а 84,8% - європеїдної раси. Середній вік склав 58 років.

## 20. Результати ефективності

За оцінкою дослідника не було виявлено підтверджених CR і виявлено 26 PR, для підтвердженої ORR 19,7% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 13,3, 27,5). Нижня межа 95% довірчого інтервалу не виключала 15%. Серед решти пацієнтів 63 (47,7%) мали найкращу загальну відповідь С3, у тому числі 33 пацієнти (25,0%) із С3 <6 місяців і 30 пацієнтів (22,7%) із С3 ≥6 місяців. Загалом у 34 пацієнтів (25,8%) була найкраща загальна відповідь ПЗ, а відповідь у 9 пацієнтів (6,8%) не піддавали оцінюванню/не оцінювали (оскільки не було проведено рентгенографічних оцінок після вихідного рівня). DCR був 67,4% і CBR був 42,4%.

- Вихідні характеристики для 26 респондентів (пацієнтів, у яких підтверджена CR або PR за версією 1.1 RECIST) були подібними до загальної популяції. Середня кількість попередніх системних методів терапії для будь-якого призначення становила 5,5 схем, а в метастатичному стані - 3,5 схеми. Дванадцять з 26 респондентів (46,2%) отримували ≥2 хіміотерапії при метастатичному захворюванні, 16 з 26 респондентів (61,5%) раніше отримували капецитабін, а 15 з 26 респондентів (57,7%) раніше отримували фульвестрант. Двадцять чотири з 26 респондентів (92,3%) мали вісцеральне захворювання, у тому числі 20 з 26 (76,9%) з метастазами в печінку та 7 з 26 (26,9%) з метастазами в легені. Шістнадцять з 26 респондентів (61,5%) мали метастази в кістках. Дванадцять з 26 респондентів (46,2%) мали ≥3 місць метастатичного захворювання.

- На момент закриття бази даних 4 пацієнти в MONARCH 1 все ще знаходились на лікуванні з найкращою відповіддю С3 за оцінкою дослідника. За оцінками дослідника, середній час відповіді становив 3,7 місяця (діапазон: від 1,1 до 14,2 місяця), медіана DoR становила 8,6 місяців, ймовірність відповіді, що тривала щонайменше 6 місяців (6-місячний показник DoR), становила 70,4%, а ймовірність відповіді, що тривала щонайменше 12 місяців (12-місячний показник DoR), становила 28,2%. Серед 26 пацієнтів, що мали відповідь, 15 пацієнтів (57,7%) мали відповіді 6 місяців і довше, а 9 пацієнтів (34,6%) все ще знаходились на лікуванні з відповідями від 3,7+ до 15,1+ місяців. Медіана PFS становила 6,0 місяців, а оцінки ймовірності PFS за 6 місяців і 12 місяців становили 48,5% і 25,0%, відповідно. Медіана OS становила 17,7 місяців, а оцінка вірогідності 12 місяців OS становила 72,7%.

Оцінки на основі незалежного огляду були порівнянними.

Коли аналіз підгруп проводили за віком пацієнта, вихідним рівнем функціонального стану за ECOG, статусом рецепторів прогестерону, кількістю попередніх хіміотерапій метастатичних захворювань, попереднім застосуванням антрациклінів, попереднім використанням таксанів і використанням капецитабіну

	(так і ні), результати узгоджувались із загальною популяцією.
21. Результати безпеки	<p>Середня кількість циклів, отриманих на 1 пацієнта, становила 5,00 (діапазон: від 1 до 22 циклів). Тридцять два пацієнти (24,2%) отримали принаймні 12 циклів лікування. Медіана тривалості терапії становила 138,50 днів (міжквартильний діапазон [Q1-Q3]: 57,00-326,00 днів). Медіана відносної інтенсивності дози становила 89,20% (Q1-Q3: від 71,57% до 98,01%).</p> <p>Загалом 100 пацієнтів (75,8%) мали принаймні 1 коригування дози, у тому числі 65 пацієнтів (49,2%) із загальним зменшенням 85 доз. Усі зменшення дози були обумовлені ПЯ; ПЯ, які призвели до зменшення дози, що спостерігали у <math>\geq 5\%</math> пацієнтів, включали діарею (27 пацієнтів [20,5%]), нейтропенію (14 пацієнтів [10,6%]) та втому (12 пацієнтів [9,1%]). Дев'яносто п'ять пацієнтів (72,0%) мали принаймні 1 пропуск дози. Загалом 76 пацієнтів (57,6%) мали принаймні 1 пропуск дози через ПЯ; ПЯ, які призвели до пропуску доз, що було у <math>\geq 5\%</math> пацієнтів, включали діарею (32 пацієнти [24,2%]), нейтропенію (21 пацієнт [15,9%]), втому (13 пацієнтів [9,8%]), блювання (8 пацієнтів [ 6,1%]) та нудоту (7 пацієнтів [5,3%]).</p> <p>За оцінкою дослідника до дати закриття бази даних (30 квітня 2016 р.) усі 132 пацієнти (100,0%) мали <math>\geq 1</math> ТЕАЕ. ТЕАЕ, про які повідомляли <math>\geq 25\%</math> пацієнтів, включали діарею (90,2%), втому (65,2%), нудоту (64,4%), зниження апетиту (45,5%), біль у животі (38,6%), нейтропенію (37,1%), блювання (34,8 %) та анемію (25,0%). ТЕАЕ 3 ступеня, які мали <math>\geq 10\%</math> пацієнтів, включали діарею (19,7%), нейтропенію (18,9%) та втому (12,9%). ТЕАЕ 4 ступеня включали нейтропенію (5,3%) та гостре ушкодження нирок, задишку, епілепсію, фебрильну нейтропенію, підвищення гамма-глутамілтрансферази (GGT), гіпертригліцеридемію та лейкопенію (по 0,8% кожного). У трьох пацієнтів (2,3%) були ТЕАЕ 5 ступеня, про які йдеться нижче.</p> <p>Наступні ПЯ вважаються побічними явищами, що становлять особливий інтерес (ПЯОІ) для абемациклібу:</p> <p><i>Нейтропенія:</i>  о ТЕАЕ нейтропенії мали 49 пацієнтів (37,1%); з них 25 пацієнтів (18,9%) мали нейтропенію 3 ступеня, а 7 пацієнтів (5,3%) - нейтропенію 4 ступеня.  о Лабораторні аномальні зменшення кількості нейтрофілів мали 114 із 130 пацієнтів (87,7%), у тому числі, за найгіршим ступенем СТСАЕ, 29 пацієнтів (22,3%) із 3 ступенем та 6 пацієнтів (4,6%) із 4 ступенем. Нейтропенія 3 або 4 ступеня була пов'язана з низькою кількістю нейтрофілів на вихідному рівні у цій популяції пацієнтів, які раніше отримували цитотоксичну хіміотерапію.</p> <p><i>Інфекції:</i>  о Усього у 41 пацієнта (31,1%) спостерігалися ТЕАЕ у системно-органному класі інфекцій та інвазій (SOC), більшість з яких були інфекціями низького ступеня. <math>\geq 10\%</math> пацієнтів не спостерігали жодного ТЕАЕ у SOC</p>

інфекцій та інвазій. Найчастішими (> 5%) інфекціями були інфекції верхніх дихальних шляхів (10 пацієнтів [7,6%]; 9 - випадки 1 або 2 ступеня та 1 - явище 3 ступеня) та інфекції сечовивідних шляхів (10 пацієнтів [7,6%]; усі були явищами 2 ступеня). Інші інфекції 3 ступеня включали бронхіт, вірусний гастроентерит, інфекцію нирок, остеомієліт і шкірну інфекцію (по 1 пацієнту). Було 2 інфекції сепсису та легенів 5 ступеня (по 1 пацієнту).

*Діарея:*

о Загалом 119 пацієнтів (90,2%) перенесли 263 ТЕАЕ діареї. У той час як більшість пацієнтів мали діарею 1 або 2 ступеня за максимальним рівнем СТСАЕ, діарею 3 ступеня спостерігали 26 пацієнтів (19,7%) (не було випадків діареї 4 або 5 ступенів). У більшості пацієнтів (60 із 119 пацієнтів [50,4%]) спостерігали 1 явище, у 29 із 119 пацієнтів (24,4%) - 2 явища, а у 30 із 119 пацієнтів (25,2%) -  $\geq 3$  явищ.

о Середній час до початку першого явища діареї від першої дози становив 7,0 днів (діапазон: від 1,0 до 228,0 днів).

о Середня тривалість діареї для явищ 2 і 3 ступеня становила 7,5 і 4,5 доби, відповідно.

о Повідомляли про використання протидіарейних препаратів 80 включених пацієнтів (60,6%).

*Підвищений рівень креатиніну в крові:*

о ТЕАЕ у вигляді підвищеного рівня креатиніну в крові мали 17 пацієнтів (12,9%). В одного пацієнта (0,8%) спостерігали підвищення рівня креатиніну 3 ступеня; не повідомляли про ТЕАЕ підвищеного рівня креатиніну в крові 4 ступеня.

о 128 зі 130 пацієнтів (98,5%) мали лабораторні аномальні підвищення рівня креатиніну, які були, за найгіршим ступенем СТСАЕ, 1 ступеня (61 пацієнт [46,9%]), 2 ступеня (66 пацієнтів [50,8%]) або 3 (1 пацієнт [0,8%]) за ступенем важкості.

о Підвищення рівня креатиніну відбувалося протягом циклу 1 і залишалося підвищеним, але стабільним протягом усього періоду лікування. Зниження рівня креатиніну спостерігалось після припинення лікування (подальше спостереження), що вказує на те, що підвищення рівня креатиніну в сироватці крові є оборотним. Зміни середніх значень азоту сечовини в крові (BUN) у пацієнтів не спостерігали. Збільшення вмісту цистатину С і зниження розрахованої швидкості клубочкової фільтрації також не спостерігали, що свідчить про те, що підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, що спостерігалось після дозування абемациклібу, не пов'язане зі змінами функції клубочків.

Під час дослідження було повідомлено про 47 смертей пацієнтів (35,6%) (на терапії протягом 30 днів після припинення лікування та > 30 днів після припинення лікування). Більшість смертей (44 пацієнти [33,3%]) були спричинені мРМЗ. Повідомляли про смертність від ТЕАЕ у 2 пацієнтів (1,5%) під час терапії, у тому числі в 1 пацієнта, смерть якого була обумовлена ТЕАЕ у вигляді сепсису (не пов'язаного з абемациклібом на думку

дослідника, але, за оцінкою Lilly, незначна роль абемациклібу не може бути повністю виключена) та в 1 пацієнта, смерть якого сталася через ТЕАЕ у вигляді пневмоніту (можливо, пов'язаного з абемациклібом за оцінкою дослідника, але, за оцінкою Lilly, не пов'язаним з абемациклібом; звіт про розтин, наданий слідчим, продемонстрував знахідки широкого карциноматозу легеневого лімфангіту із залученням усіх легеневих часток). Повідомляли про смерть від ТЕАЕ в 1 пацієнта (0,8%) протягом 30 днів після припинення лікування (через ПЯ легеневої інфекції, не пов'язаної з абемациклібом, на думку дослідника та за оцінкою Lilly). СПЯ спостерігали 32 пацієнти (24,2%); СПЯ, про які повідомляли  $\geq 2$  пацієнти, включали підвищення рівня креатиніну в крові (4 пацієнти [3,0%]); біль у животі, зневоднення та нудоту (по 3 пацієнта [2,3%]) та задишку, емболію, легеневу інфекцію, м'язову слабкість, нейтропенію та плевральний випіт (по 2 пацієнти [1,5%]). Тринадцять пацієнтів (9,8%) мали принаймні 1 СПЯ, можливо пов'язане з абемациклібом. Двадцять дев'ять пацієнтів (22,0%) було госпіталізовано через ПЯ, у тому числі 19 пацієнтів (14,4%), які були госпіталізовані один раз, 8 пацієнтів (6,1%) були госпіталізовані двічі та 2 пацієнти (1,5%) були госпіталізовані 3 рази через ПЯ. Середня тривалість госпіталізації через ПЯ під час лікування становила 6 днів (діапазон: від 1 до 32 днів). Десять пацієнтів (7,6%) припинили приймання абемациклібу через ПЯ (біль у животі, підвищення активності аспартатамінотрансферази [АСТ], підвищення рівня креатиніну в крові, хронічні захворювання нирок, діарея, тривалий інтервал QT на ЕКГ, емболія, втома, перелом стегна та лімфопенія [по 1 пацієнту]). З них було повідомлено про 8 припинень лікування, пов'язаних з абемациклібом (ПЯ у вигляді болю в животі, підвищеної активності АСТ, підвищеного рівня креатиніну в крові, хронічних захворювань нирок, тривалого інтервалу QT на ЕКГ, емболії, втоми та лімфопенії [по 1 пацієнту]).

Лабораторні відхилення в клінічних лабораторних тестах, що спостерігали у  $\geq 10\%$  пацієнтів або вони представляли інтерес за ступенем СТСАЕ, включали підвищення рівня креатиніну (98,5%), зменшення кількості лейкоцитів (90,8%), зменшення кількості нейтрофілів (87,7%), анемію (68,5%), зменшення кількості лімфоцитів (42,3%), зменшення кількості тромбоцитів (41,4%), підвищену активність аланінамінотрансферази (АЛТ) (30,8%), підвищену активність АСТ (30,0%), підвищену активність лужної фосфатази (26,2%), гіпокаліємію (26,2%), гіпонатріємію (20,8%), гіпоальбумінемію (16,9%), гіпокальціємію (11,5%) підвищений рівень білірубину в крові (5,4 %). Цікаво, що у 50 із 68 пацієнтів (73,5%) з аномальними показниками тесту функції печінки, що виникали після лікування, також були виявлені метастази в печінці під час вступу в дослідження. Під час участі у дослідженні шість пацієнтів мали підвищення активності АЛТ чи АСТ 3 ступеня; з них у 3 пацієнтів спостерігалася ПЗ у печінці, у 1 пацієнта розвинувся асцит, у 1 пацієнта

	<p>спостерігався один випадок підвищення активності АЛТ та АСТ 3 ступеня, що зникало без пропуску чи зменшення дози, а у 1 пацієнта підвищувалася активність АЛТ 3 ступеня через 22 дні після припинення приймання досліджуваного лікарського засобу для ПЗ. Ще один пацієнт зазнав одночасного підвищення активності АЛТ та АСТ <math>&gt; 3 \times</math> верхня межа норми (ВМН) з підвищенням рівня білірубину <math>&gt; 2 \times</math> ВМН. Ця пацієнтка відчувала прогресування захворювання в печінці під час цих явищ. Лабораторні аномальні зменшення кількості нейтрофілів і підвищення рівня креатиніну були оборотними. Жодної клінічно значущої закономірності щодо змін життєво важливих показників не спостерігали. Дані ЕКГ з MONARCH 1 не виявили жодного клінічно значущого впливу абемациклібу на подовження інтервалу QT/QTc.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У це дослідження включена популяція пацієнтів, які важко проходили попереднє лікування HR+, HER2- раку молочної залози з поганими прогностичними характеристиками, включаючи наявність вісцерального захворювання (90,2%), ураження печінки (70,5%) та <math>\geq 3</math> місць з метастазами (50,8%). Пацієнти отримували широке попереднє лікування метастатичного захворювання із медіаною 3 попередніх схем у цьому стані з 1 або 2 попередніми схемами хіміотерапії в метастатичному стані. Це стан, при якому хіміотерапія є стандартом медичної допомоги, а активність є незначною в діапазоні від 10% до 20% і пов'язана з важкою токсичністю. Ці фактори вказують на те, що популяція MONARCH 1 мала високу незадоволену медичну потребу зі значним навантаженням захворювання та обмеженими можливостями лікування, що включало в першу чергу лише цитотоксичну хіміотерапію.</p> <p>Результати ефективності демонструють, що абемацикліб має активність в якості монотерапії у пацієнтів з важким попереднім лікуванням, для яких ендокринна терапія вже не є відповідним варіантом лікування (і тому наступним напрямком лікування, можливо, була цитотоксична хіміотерапія чи паліативна допомога). Незважаючи на те, що це дослідження є непорівняльним, загальні результати ефективності MONARCH 1 є порівнянні з тим, що історично спостерігали при наявних цитотоксичних хіміотерапіях. Для 132 пацієнтів, які брали участь у дослідженні, підтверджена ORR через 12 місяців після вступу останнього пацієнта на основі оцінки дослідників становила 19,7% (95% ДІ: 13,3, 27,5). Нижня межа 95% ДІ не виключала 15%, яка була обрана на основі історичних даних як ORR, що відображає те, що можна очікувати для схвалених хіміотерапій, які можуть бути використані в цьому стані. ORR за оцінкою дослідника була порівнянна з незалежним оглядом (ORR становила 17,4%). Підтверджені відповіді тривалі, з медіаною DoR 8,6 місяців, а медіана часу відповіді становила 3,7 місяця (діапазон: від 1,1 до 14,2 місяців). CBR становив 42,4%, DCR - 67,4%, медіана PFS - 6,0 місяців, а медіана OS - 17,7 місяців. В аналізованих підгрупах спостерігали постійний рівень відповіді. Відповідно до включеної популяції, респонденти мали</p>

високе навантаження захворювання та проходили важке попереднє лікування.

Коли оцінювали концентрацію абемациклібу та його основних активних метаболітів у плазмі крові, експозиція зазнавала сильних варіацій, що узгоджується з дослідженням фази I (дослідження JPBA). Однак середні експозиції рівноважного стану, досягнуті в поточному дослідженні, знаходяться в діапазоні, який, очікувано, пригнічує CDK4 і CDK6, інгібує фосфорилування ретинобластоми та блокує прогресування від G1 до S фази клітинного циклу.

Профіль безпеки, охарактеризований у MONARCH 1, вказує на те, що безперервне введення абемациклібу у дозі 200 мг двічі на день є прийнятним у цій важко попередньо лікованій популяції. Найчастішими (про які повідомляли  $\geq 25\%$  популяції) TEAE, які оцінювалися дослідниками, були діарея, втома, нудота, зниження апетиту, біль у животі, нейтропенія, блювання та анемія. TEAE 3 ступеня, що спостерігали у  $\geq 10\%$  пацієнтів, включали діарею (19,7%), нейтропенію (18,9%) та втому (12,9%), тоді як найпоширенішим TEAE 4 ступеня була нейтропенія (5,3%). Частота припинення лікування через ПЯ була низькою (7,6%) та 3 смерті були спричинені TEAE.

Безперервне введення в якості монотерапії абемациклібу має прийнятний профіль безпеки, який відрізняється від наявних цитотоксичних хіміотерапій у цьому стані. Незважаючи на те, що це дослідження є непорівняльним, частота відповіді, DoR і PFS у MONARCH 1 свідчать про те, що абемацикліб у якості монотерапії може пропонувати більш сприятливий профіль користі та ризику, ніж можна очікувати у пацієнтів, які отримують наявні цитотоксичні хіміотерапії.

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації



Возна Іванна Олександрівна



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №14**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США <i>(Виробництво готової лікарської форми, контроль якості)</i> Ліллі С.А., Іспанія <i>(Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)</i>
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) –  <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	MONARCH 2: Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 3 застосування лікарського засобу фулвестрант з абемациклібом, інгібітором CDK4/6, або без нього у жінок з гормон-рецептор-позитивним, HER2-негативним місцево розповсюдженим або метастатичним раком молочної залози; Дослідження I3Y-MC-JPBL  (MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer).

6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	07 серпня 2014 р. - 14 лютого 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Канада, Греція, Австралія, <u>росія</u> , Данія, Фінляндія, Польща, Мексика, Японія, Німеччина, Іспанія, Франція, Тайвань, Швейцарія, Бельгія, Італія, Румунія, Корея.
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 630 пацієнок, які отримували попередню ендокринну терапію (ПЕ). Рандомізовано: 446 активний лікарський засіб, 223 плацебо. Отримали лікарський засіб (щонайменше 1 дозу): 441 активний лікарський засіб, 223 плацебо.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль дослідження MONARCH 2 - порівняння лікування абемациклібом плюс фулвестрант (А+Ф) з плацебо плюс фулвестрант (П+Ф) за виживанням без прогресування захворювання (ВВП) у жінок з гормон-рецептор-позитивним (HR+), негативним за рецептором 2 епідермального фактора росту людини (HER2-), місцево розповсюдженим або метастатичним раком молочної залози. Вторинними цілями було порівняння терапії А+Ф з П+Ф за такими показниками: <ul style="list-style-type: none"> <li>• загальна виживаність (ЗВ) та частота ЗВ через 1, 2 та 3 роки;</li> <li>• частота об'єктивної відповіді (ЧОВ; повна відповідь [ПВ] + часткова відповідь [ЧВ]);</li> <li>• тривалість відповіді (ТВ; ПВ + ЧВ);</li> <li>• частота контролю захворювання (ЧКЗ; ПВ + ЧВ + стабільне захворювання [СЗ]);</li> <li>• частота клінічної користі (ЧКК; ПВ + ЧВ + СЗ <math>\geq</math> 6 місяців);</li> <li>• безпека і переносимість;</li> <li>• біль та тягар симптомів використовуючи Короткий опитувальник оцінки болю (ВРІ), Анкету з якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку Core 30 (EORTC QLQ-C30) та анкету EORTC QLQ-BR23 (молочна залоза), та показники стану здоров'я за 5 вимірами та 5 рівнями EuroQol (EQ-5D 5L);</li> <li>• фармакокінетика (ФК) абемациклібу, його метаболітів та фулвестранта.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	MONARCH 2 є глобальним, багатоцентровим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням фази 3 у жінок з HR+, HER2- місцево розповсюдженим або метастатичним раком молочної залози, у яких захворювання прогресувало після ендокринної терапії, яких рандомізували для отримання фулвестранта з або без абемациклібом.
12. Основні критерії включення	Пацієнти повинні були бути жінками віком $\geq$ 18 років, з діагнозом HR+, HER2- раку молочної залози, місцево розповсюдженим (не піддавався радикальній хірургічній терапії) або метастатичним захворюванням. Крім того, пацієнтки повинні відповідати одному з таких критеріїв: 1) рецидив з рентгенологічними ознаками прогресування під час отримання неoad'ювантної або ад'ювантної

	<p>ендокринної терапії (без подальшої ендокринної терапії, отриманої після прогресування);</p> <p>2) рецидив з рентгенологічними ознаками прогресування протягом 1 року після завершення ад'ювантної ендокринної терапії (без подальшої ендокринної терапії, отриманої після прогресування);</p> <p>3) рецидив з рентгенологічними ознаками прогресування більш ніж через 1 рік після завершення ад'ювантної ендокринної терапії, подальший рецидив з рентгенологічними ознаками прогресування після лікування антиестрогеном або інгібітором ароматази в якості ендокринної терапії першої лінії метастатичного захворювання (пацієнтки могли отримати не більше 1 лінії ендокринної терапії або будь-яку попередню хіміотерапію при метастатичному захворюванні);</p> <p>4) вперше діагностоване метастатичне захворювання, подальший рецидив з рентгенологічними ознаками прогресування після лікування антиестрогеном або інгібітором ароматази в якості ендокринної терапії першої лінії метастатичного захворювання (пацієнтки могли отримати не більше 1 лінії ендокринної терапії або будь-яку попередню хіміотерапію при метастатичному захворюванні).</p> <p>(Примітка: До внесення змін [b] дозволялося брати участь у дослідженні пацієнткам, які раніше не отримували ендокринної терапії [без ендокринної терапії; BE]).</p> <p>Пацієнтки повинні були мати статус постменопаузи в результаті хірургічної/природної менопаузи або супресії яєчників (пре/перименопауза) агоністом гонадотропін-рилізінг-гормону, вимірюване захворювання або невимірюване захворювання тільки кісток, як визначено Критеріями оцінки реакції солідних пухлин (RECIST) версії 1.1, і загальний стан <math>\leq 1</math> за оцінкою Східної кооперативної онкологічної групи. Пацієнток виключали, якщо у них був вісцеральний криз, лімфогенне поширення або лептоменінгеальний карциноматоз.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо постачалося у вигляді капсул для перорального прийому Q12H у дні 1–28 28-денного циклу.</p> <p>Фулвестрант 500 мг вводили внутрішньом'язово в сідниці повільно (1–2 хвилини на ін'єкцію) за дві ін'єкції по 250 мг, по 1 у кожен сідницю, у 1-й та 15-й дні 1-го циклу, потім у 1-й день 2-го циклу і надалі.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо постачалося у вигляді капсул для перорального прийому Q12H у дні 1–28 28-денного циклу.</p> <p>Фулвестрант 500 мг вводили внутрішньом'язово в сідниці повільно (1–2 хвилини на ін'єкцію) за дві ін'єкції по 250 мг, по 1 у кожен сідницю, у 1-й та 15-й дні 1-го циклу, потім у 1-й день 2-го циклу і надалі.</p>
15. Супутня терапія	<p>Фулвестрант 500 мг вводили внутрішньом'язово в сідниці повільно (1–2 хвилини на ін'єкцію) за дві ін'єкції по 250 мг, по 1 у кожен сідницю, у 1-й та 15-й дні 1-го циклу, потім у 1-й день 2-го циклу і надалі.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинною кінцевою точкою ефективності було порівняння A+F та П+F щодо ВВП за оцінкою дослідника, за визначенням RECIST версії 1.1 для жінок з HR+, HER2-раком молочної залози на пізніх стадіях або з метастатичним захворюванням.</p>

	<p>Вторинні кінцеві точки ефективності полягали у порівнянні А+F та П+F щодо ЗВ; частоти ЗВ через 1, 2 та 3 роки; ЧОВ; ТВ; ЧКЗ та ЧКК.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Аналіз безпеки включав побічні явища (ПЯ), серйозні побічні явища (СПЯ), супутню терапію, лабораторні дані (включаючи хімію сироватки крові, гематологію та рівень фолікулостимулюючого гормону та естрадіолу для жінок у віці &lt;60 років з аменореєю протягом щонайменше 12 місяців), основні показники життєдіяльності (включаючи артеріальний тиск [сistolічний та діастолічний], частоту пульсу, частоту дихання та вагу) та електрокардіограму (ЕКГ).</p>
18. Статистичні методи	<p>Визначення розміру вибірки: Це дослідження повинно було включати 2 групи пацієнток відповідно до попередньої ендокринної терапії:</p> <p><i>Пацієнтки з попередньою ендокринною терапією (ПЕ):</i> Хоча початковий протокол дослідження передбачав включення 450 пацієнток з ПЕ, поправка (а) змінила початкову дозу засліпленого досліджуваного лікарського засобу з 200 мг Q12H до 150 мг Q12H для нових включених пацієнток (приблизно 180 пацієнток з ПЕ раніше було включено з початковою дозою 200 мг Q12H) і зменшила дозу для всіх пацієнток, які вже були включені у дослідження на момент зміни, з 200 мг Q12H до 150 мг Q12H. Для детального опису профілю безпеки у повній популяції вивчення безпеки з ПЕ, включення до дослідження тривало до включення 450 пацієнток з ПЕ на початковій дозі 150 мг Q12H. Включаючи 180 пацієнток, включених з дозою 200 мг Q12H, кінцевий розмір групи ПЕ мав становити приблизно 630 пацієнток (450 + 180).</p> <p><i>Пацієнтки, які раніше не отримували ендокринну терапію (БЕ):</i> Ці пацієнтки були вилучені з включення до дослідження у поправці (b); результати цих пацієнток обговорюються в додатку до цього звіту про клінічне дослідження.</p> <p>Було використано груповий послідовний дизайн з 2 аналізами первинної кінцевої точки ВБП за оцінкою дослідника, з 1 проміжним та 1 остаточним аналізом ВБП, які проводили приблизно при 265 (70% із 378 запланованих) та 378 (що відповідає 40% коефіцієнту цензури, відносно очікуваних 630 пацієнтів, включених до групи ПЕ) явищах ВБП за оцінкою дослідника в групі ПЕ. Зберігалася сукупна одностороння помилка типу I 0,025. Якщо припустити відношення ризиків 0,703, 378 явищ дали приблизно 90% статистичної сили для виявлення вищої ефективності в групі А+F порівняно з групою П+F з використанням одностороннього логрангового тесту та сукупної частоти помилки I типу 0,025.</p> <p><u>Ефективність:</u> Усі аналізи ефективності проводили на включених пацієнтках або популяції всіх рандомізованих для отримання лікування (ІТТ) пацієнток, яка включала всіх рандомізованих пацієнток в групі ПЕ (або первинна ендокринна резистентність, або вторинна ендокринна резистентність), за інтерактивною веб-системою відповіді (IWRS). Аналіз ВБП та ЗВ для перевірки вищої ефективності абемациклібу порівняно з плацебо у покращенні часу ВБП та ЗВ використовував логранговий</p>

тест, стратифікований за характером захворювання (вісцеральні метастази проти метастазів лише у кістках проти інших) та чутливістю до ендокринної терапії (первинна резистентність проти вторинної резистентності) відповідно до IWRS. Додаткові аналізи проводили з використанням методу Каплана-Мейера для оцінки кривих та частоти ВВП та ЗВ, а також моделі пропорційних ризиків Кокса для оцінки відношення ризиків ВВП та ЗВ та відповідних 95% довірчих інтервалів (ДІ). Було проведено аналізи підгруп та чутливості для ВВП. Пацієнтки з невимірюваним захворюванням лише кісток не могли мати найкращу відповідь ЧВ, тому ЧОВ повідомляли як для популяції ІТТ, так і для підгрупи пацієнток з вимірюваним захворюванням. ЧОВ, ЧКЗ та ЧКК ґрунтувалися на даних про відповідь та прогресування для всіх пацієнток. Точкові оцінки та точні 95% ДІ були розраховані для ЧОВ, ЧКЗ та ЧКК за групами лікування.

Для оцінки кривої ТВ для кожної групи був проведений аналіз ТВ методом Каплана-Мейера. Точкові оцінки та ДІ для кватилей ТВ та показників ТВ обчислювали кожні 6 місяців протягом перших 18 місяців.

**Безпека:** Популяція вивчення безпеки або популяція рандомізованих та лікованих (РЛ) пацієнток включала всіх рандомізованих пацієнток з ПЕ, які отримали принаймні 1 дозу абемациклібу, плацебо або фулвестранта. Усі аналізи безпеки та експозиції були проведені на популяції РЛ. Для абемациклібу/плацебо ступінь експозиції вимірювали за кількістю таблеток та підсумовували кумулятивно. Для фулвестранта ступінь експозиції вимірювали за допомогою електронної форми звіту про застосування фулвестранта та узагальнювали за циклами та кумулятивно. Коригування дози та її пропуск разом з причинами коригування або пропуску узагальнювали для абемациклібу/плацебо та фулвестранта. ПЯ, які виникли під час лікування (ПЯВЛ), ПЯВЛ, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, консолідовані явища за переважними термінами та СПЯ були перераховані та узагальнені за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA). Терміни ПЯ та ступінь важкості визначалися дослідником, використовуючи Загальні термінологічні критерії для побічних явищ (СТСАЕ) версії 4.0. Відповідні гематологічні та хімічні лабораторні показники, оцінені за СТСАЕ версії 4.0, були узагальнені за циклом та максимальним ступенем після вихідного рівня протягом усього дослідження. Основні ознаки життєдіяльності підсумовували за циклом; дані ЕКГ узагальнювали за циклом та загалом. Усі смерті під час дослідження були перераховані та узагальнені.

**Біоаналітичний аналіз:** Зразки людської плазми, отримані під час цього дослідження, аналізували на наявність абемациклібу та його метаболітів LSN2839567, LSN3106726 та LSN3106729, використовуючи валідований метод рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (PX/MC/MC). Зразки плазми для фулвестранта також аналізували за допомогою валідованого методу PX/MC/MC.

	<p><u>Фармакокінетика/фармакодинаміка:</u> Середню геометричну концентрацію та коефіцієнт варіації в процентах (КВ%) розраховували для абемациклібу, метаболітів LSN2839567 (M2) та LSN3106726 (M20) та фулвестранта у кожній запланованій часовій точці та узагальнювали за фактичною дозою безпосередньо перед зразком ФК.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Жінки віком <math>\geq 18</math> років</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Дослідження досягло своєї первинної кінцевої точки, продемонструвавши статистично значуще та клінічно важливе покращення ВБП за оцінкою дослідника.</p> <p>За оцінкою дослідника, 379 пацієток мали явища ВБП, у тому числі 222 пацієтки (49,8%) в групі А+Ф та 157 пацієток (70,4%) в групі П+Ф. Середня ВБП склала 16,44 місяців в групі А+Ф та 9,27 місяців в групі П+Ф (відношення ризиків = 0,553 [95% ДІ: 0,449, 0,681]; <math>p &lt; 0,0000001</math>). Ці результати відповідали зниженню ризику прогресування захворювання або смерті на 44,7% та покращенню середньої ВБП на 7,2 місяці у пацієток, які отримували А+Ф. Статистична значимість, величина ефекту лікування та надійність основного аналізу ВБП були підтверджені 4 заздалегідь визначеними аналізами чутливості, які продемонстрували стабільні ВР від 0,053 до 0,055, усі з р-значеннями <math>&lt; 0,0001</math>. Аналіз ВБП шляхом незалежного огляду узгоджувався з оцінкою дослідника (ВР = 0,460 [95% ДІ: 0,363, 0,584], <math>p &lt; 0,000001</math>).</p> <p>За оцінкою дослідника, в популяції ІТТ ЧОВ склала 35,2% (95% ДІ: 30,8, 39,6) в групі А+Ф та 16,1% (95% ДІ: 11,3, 21,0) в групі П+Ф (відношення ризиків = 2,82, <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>За оцінкою дослідника, у пацієток з вимірюваним захворюванням ЧОВ склала 48,1% (95% ДІ: 42,6, 53,6) у пацієток, які отримували А+Ф (включаючи 11 ПВ) та 21,3% (95% ДІ: 15,1, 27,6) у пацієток, які отримували П+Ф (відношення ризиків = 3,42, <math>p &lt; 0,001</math>). Різниця у відсотках зміни пухлини між групами А+Ф та П+Ф спостерігалася ще при першій оцінці пухлини (до 1 дня циклу 3); величина різниці між групами лікування зберігалася та збільшувалася протягом решти візитів протягом дослідження. Після 12 циклів лікування середня зміна розміру пухлини для групи А+Ф становила -62,5% порівняно з -32,8% для групи П+Ф. Аналіз найкращої зміни розміру пухлини від вихідного рівня для кожної групи лікування показав, що негайне прогресування було більш вираженим в групі П+Ф.</p> <p>Станом на дату закінчення збору даних, із 157 пацієток у групі А+Ф з ПВ або ЧВ, за оцінками дослідника, спостерігалось 49 явищ прогресування та 3 смерті. Медіана ТВ для пацієток цієї групи не була досягнута (НД; 95% ДІ: 18,05, НД), тоді як 90 респонденток (57,3%) продовжували лікування на момент аналізу.</p> <p>З 36 пацієток у групі П+Ф з ПВ або ЧВ, за оцінкою дослідника, спостерігалось 13 явищ прогресування та 1 смерть, при цьому 21 респондентка (58,3%) продовжувала лікування на момент аналізу. Медіана ТВ у цій групі становила 25,6 місяців (95% ДІ: 11,9, 25,6).</p>

	<p>За оцінкою дослідника, в популяції ІТТ ЧКЗ складала 83,0% (95% ДІ: 79,5, 86,4) в групі А+F та 75,8% (95% ДІ: 70,2, 81,4) в групі П+F (відношення ризиків = 1,56, p=0,025). ЧКК складала 72,2% (95% ДІ: 68,0, 76,4) в групі А+F та 56,1% (95% ДІ: 49,5, 62,6) в групі П+F (відношення ризиків = 2,04, p&lt;0,001).</p> <p>За оцінкою дослідника, у пацієток з вимірюваним захворюванням ЧКЗ складала 82,4% (95% ДІ: 78,2, 86,6) в групі А+F та 72,6% (95% ДІ: 65,7, 79,4) в групі П+F (відношення ризиків = 1,77, p = 0,012). ЧКК складала 73,3% (95% ДІ: 68,4, 78,1) у пацієток, які отримували А+F, та 51,8% (95% ДІ: 44,2, 59,5) у пацієток, які отримували П+F (відношення ризиків = 2,55, p&lt;0,001).</p> <p>Станом на дату закінчення збору даних, дані про ЗВ ще були незрілими, всього 85 (19,1%) явищ (смертей) сталося в групі А+F та 48 (21,5%) явищ (смертей) сталося в групі П+F. ВР становило 0,854 (95% ДІ: 0,598, 1,221), а р-значення стратифікованого логрангового тесту становило 0,3886.</p>
21. Результати безпеки	<p>У дослідженні MONARCH 2, у групі А+F повідомлялося про більшу частоту ПЯВЛ (включаючи побічні явища, що становлять особливий інтерес [ПЯОІ]), СПЯ та лабораторну токсичність, ніж у групі П+F. Однак більшість явищ були низького ступеня (1 та 2 ступінь), і абемацикліб у поєднанні з фулвестрантом був переносимим, а токсичність була загалом передбачуваною, контрольованою та оборотною.</p> <p>Результати безпеки та експозиції представлені для популяції РІ (N=664), незалежно від початкової дози абемациклібу.</p> <p>Пацієтки, які отримували А+F, отримували в середньому 13 циклів абемациклібу (діапазон: від 1 до 29) та 15 циклів фулвестранта (діапазон: від 1 до 29) із середньою тривалістю терапії 51,86 тижнів. Пацієтки, які отримували П+F, отримували в середньому 9 циклів (діапазон: від 1 до 30) плацебо та 9 циклів (діапазон: від 1 до 30) фулвестранта із середньою тривалістю терапії 34,14 тижнів. Середня інтенсивність дози абемациклібу становила 273,06 мг/добу, а середня інтенсивність дози плацебо - 298,22 мг/добу. Середня інтенсивність дози фулвестранта була подібною між групами лікування.</p> <p>Загалом у 326 пацієток (73,9%), які отримували А+F, і у 102 пацієток (45,7%), які отримували П+F, було щонайменше 1 коригування дози 1 лікарського засобу в схемі.</p> <p>У групі А+F 189 пацієткам (42,9%) було зменшено дозу абемациклібу через ПЯ. ПЯ, що призводили до зменшення дози абемациклібу, які спостерігалися у ≥5% пацієток, включали діарею (83 пацієтки [18,8%]) та нейтропенію (44 пацієтки [10,0%]). Для пацієток з пропуском дози через ПЯ середній відсоток доз абемациклібу, пропущених через ПЯ, був низьким (7,38%), що відповідає високій інтенсивності дози. У трьох пацієток (0,7%) спостерігалось по 1 зменшенню дози фулвестранта через ПЯ (діарея, 2 пацієтки; гіпокаліємія, 1 пацієтка). Всього 21 пацієтка (4,8%) пропустила дозу фулвестранта.</p>

У групі П+Ф у 47 пацієток (21,1%) було знижено дозу плацебо. Не було жодних ПЯ, які б призвели до зниження дози плацебо, які спостерігалися у  $\geq 5\%$  пацієток. Середній відсоток доз плацебо, пропущених через ПЯ, становив 2,23%. У однієї пацієтки (0,4%) було зменшено дозу фулвестранта 1 раз через ПЯ болю в животі.

За оцінкою дослідника, загалом у 634 пацієток (95,5%) під час дослідження спостерігалось  $\geq 1$  ПЯВЛ, включаючи 435 (98,6%) у групі А+Ф та 199 (89,2%) у групі П+Ф. ПЯВЛ, про які повідомляли  $\geq 25\%$  пацієток будь-якої групи, включали (відповідно групи А+Ф та П+Ф) діарею (86,4% та 24,7%), нейтропенію (46,0% та 4,0%), нудоту (45,1% та 22,9%), втому (39,9% та 26,9%), біль у животі (35,4% та 15,7%), анемію (29,0% та 3,6%), лейкопенію (28,3% та 1,8%), зниження апетиту (26,5% та 12,1%) та блювання (25,9% та 10,3%).

У групі А+Ф ПЯВЛ 3 ступеня спостерігалися у 241 пацієтки (54,6%). ПЯВЛ 3 ступеня, які відзначали  $\geq 10\%$  пацієток, включали нейтропенію (23,6%) та діарею (13,4%). Двадцять шість пацієток (5,9%) відзначали ПЯВЛ 4 ступеня. Явища 4 ступеня, які спостерігалися у більш ніж 1 пацієтки, включали нейтропенію (13 пацієток; 2,9%); тромбоцитопенію (6 пацієток; 1,4%); сепсис (3 пацієтки; 0,7%); підвищення ГГТ та легеневу інфекцію (2 пацієтки; по 0,5% кожного). ПЯВЛ 5 ступеня включали сепсис (3 пацієтки; 0,7%) та емболією (повідомлялося про церебральний інфаркт), печінкову недостатність, порушення функції печінки, легеневу інфекцію (термін у повідомленні криптогенна організуюча пневмонія), синдромом поліорганної дисфункції та пневмоніт (по 1 пацієтці кожного; 0,2%).

У групі П+Ф 20,6% пацієток відзначали ПЯВЛ 3 ступеня. ПЯВЛ 3 ступеня, з якими стикалися  $\leq 10\%$  пацієток, були відсутні; найпоширенішим ПЯВЛ 3 ступеня було підвищення рівня АСТ (6 пацієток; 2,7%). ПЯВЛ 4 ступеня більш ніж у 1 пацієтки відсутні. ПЯВЛ 5 ступеня включали зупинку серця (1 пацієтка; 0,4%) та зниження апетиту (1 пацієтка; 0,4%).

Повідомлялося про смерть під час терапії або протягом 30 днів після припинення лікування у 14 пацієток у групі А+Ф (9 через ПЯ та 5 унаслідок досліджуваного захворювання) та у 10 пацієток у групі П+Ф (у тому числі 2 через ПЯ та 7 через досліджуване захворювання). Найбільш поширеним ПЯ, що призводило до смерті, був сепсис (3 пацієтки в групі А+Ф). З 9 пацієток групи А+Ф, які померли від ПЯ під час досліджуваного лікування або протягом 30-денного періоду спостереження, причину смерті дослідник вважав пов'язаною з досліджуваним лікарським засобом у 6 пацієток, Lilly у 3 пацієток, а також дослідник та Lilly у 2 пацієток.

Щонайменше 1 СПЯ, що виникло під час лікування, відзначали 22,4% пацієток в групі А+Ф та 10,8% пацієток у групі П+Ф. Найбільш поширеним СПЯ у групі А+Ф була емболія (9 пацієток [2,0%]). Найбільш поширеним СПЯ у групі П+Ф був плевральний випіт (5 пацієток [2,2%]).

Тридцять дев'ять пацієток у групі А+Ф та 3 пацієтки у групі П+Ф зазнали щонайменше 1 СПЯ, пов'язаних з



досліджуваним лікарським засобом, за оцінкою дослідника. Найбільш поширеними СПЯ, пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом, у групі А+F були діарея (6 пацієнток), нудота та сепсис (по 3 пацієнтки кожного). Більше 1 пацієнтки у групі П+F не повідомляли про жодні СПЯ, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом.

Наступні ПЯ вважаються ПЯОІ для абемациклібу:

- *Нейтропенія:*

- Нейтропенія 3 та 4 ступенів була зареєстрована відповідно у 23,6% та 2,9% пацієнток у групі А+F та у 1,3% і 0,4% пацієнток у групі П+F.
- Відхилення у лабораторних показниках у формі зниження кількості нейтрофілів 3 та 4 ступенів спостерігалися відповідно у 28,6% та 3,5% пацієнток у групі А+F та у 3,7% і 0,5% пацієнток у групі П+F.
- Фебрильна нейтропенія (ФН) була зареєстрована у 6 з 441 пацієнток у групі А+F. Одне з цих 6 явищ було неправильно кодоване як ФН, а інше сталося протягом тривалого періоду спостереження після припинення прийому абемациклібу; ця пацієнтка отримувала після припинення терапію паклітакселом. Жодна пацієнтка у групі П+F не мала ПЯВЛ ФН. ФН не асоціювалася з важкою інфекцією.

- *Інфекції:*

- ПЯВЛ у класі систем органів інфекції та інвазії спостерігали у 42,6% пацієнток в групі А+F та у 24,7% пацієнток в групі П+F. Більшість випадків були інфекціями низького ступеня важкості (36,1% проти 21,1%). Найчастішими інфекціями в обох групах були інфекції верхніх дихальних шляхів (11,1% проти 7,6%) та інфекції сечовивідних шляхів (8,8% проти 2,7%).
- Явища 3 ступеня спостерігалися у 5,0% пацієнток в групі А+F та у 3,1% в групі П+F. Явища 3 ступеня, які спостерігали у 2 або більше пацієнток, включали інфекцію сечовивідних шляхів, легеневу інфекцію, та інфекцію шкіри (3 пацієнтки [0,7%] кожної); інфекційний ентероколіт та інфекцію м'яких тканин (2 пацієнтки [0,5%] кожної) в групі А+F; інфекцію верхніх дихальних шляхів та інфекцію шкіри (2 пацієнтки [0,9%] кожної) в групі П+F.
- Явища 4 ступеня, що виникали у пацієнток групи А+F, включали сепсис (3 пацієнтки) та легеневу інфекцію (2 пацієнтки), а в групі П+F – сепсис (1 пацієнтка).
- У групі А+F було чотири явища 5 ступеня: сепсис (3 пацієнтки) та легенева інфекція (1 пацієнтка).

- *Діарея:*

- Діарею спостерігали у 86,4% пацієток групи А+F та 24,7% пацієток групи П+F. Більшість випадків діареї були 1 або 2 ступеня важкості. Про діарею 3 ступеня повідомлялося у 13,4% пацієток групи А+F та 0,4% пацієток групи П+F. Про діарею 4 ступеня не повідомлялося в жодній групі.
- У групах А+F та П+F середній час до початку першої діареї після першої дози становив 6,0 днів та 57,0 днів відповідно.
- У групах А+F та П+F середня тривалість діареї для явищ 2 та 3 ступенів становила 9,0 днів проти 2,5 днів та 6,0 днів проти 7,0 днів, відповідно; а середня кількість днів до першого зниження дози через діарею становила 29,0 днів проти 96,0 днів, відповідно.
- Серед пацієток з діареєю у групах А+F та П+F, 76,1% пацієток проти 32,7%, відповідно, повідомили про застосування протидіарейних засобів.
- *Підвищення рівня креатиніну в крові:*
  - ПЯВЛ підвищення креатиніну в крові за оцінкою дослідника відзначали у 11,8% пацієток групи А+F та 0,4% пацієток групи П+F. Відхилення у лабораторних показниках підвищення креатиніну мали 98,4% в групі А+F та 73,5% пацієток в групі П+F. Більшість ПЯВЛ або лабораторних відхилень були 1 або 2 ступеня. Пацієтки не припиняли прийом будь-якого досліджуваного лікарського засобу через підвищення рівня креатиніну в крові.

Відомо, що абемацикліб підвищує рівень креатиніну в сироватці крові через інгібування ниркової канальцевої секреції креатиніну, не впливаючи на функцію клубочків. Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові відзначали протягом першого 28-денного циклу прийому абемациклібу, він залишався підвищеним, але стабільним протягом усього періоду лікування і оборотним після припинення лікування. Огляд ПЯ (серйозних та несерйозних), про які повідомлялося за стандартизованим запитом MedDRA (SMQ) гострої ниркової недостатності, не показав жодних ознак ниркової недостатності/ураження нирок.

- *Явища з боку печінки:*

У групі А+F повідомлялося про такі ПЯВЛ з боку печінкових проб:

- Підвищення АЛТ спостерігалось у 13,4% пацієток (ступінь 1, 5,2%; ступінь 2, 4,1%; ступінь 3, 3,9%; ступінь 4, 0,2%). Підвищення АСТ спостерігалось у 12,2% пацієток (ступінь 1, 5,7%; ступінь 2, 4,3%; ступінь 3, 2,3%). Підвищення лужної фосфатази в крові спостерігалось у 4,5% пацієток (ступінь 1, 2,5%; ступінь 2,

0,9%; ступінь 3, 1,1%). Підвищення рівня білірубину в крові спостерігалось у 1,6% пацієток (ступінь 2, 0,7%; ступінь 3, 0,9%).

У групі П+Ф повідомлялося про такі ПЯВЛ з боку печінкових проб:

- Підвищення АЛТ спостерігалось у 5,4% пацієток (ступінь 1, 2,2%; ступінь 2, 1,3%; ступінь 3, 1,8%). Підвищення АСТ спостерігалось у 6,7% пацієток (ступінь 1, 3,1%; ступінь 2, 0,9%; ступінь 3, 2,7%). Підвищення лужної фосфатази в крові спостерігалось у 3,1% пацієток (ступінь 1, 2,7%; ступінь 2, 0,4%). Підвищення рівня білірубину в крові спостерігалось у 0,9% пацієток (ступінь 1, 0,4%; ступінь 2, 0,4%).

У групі А+Ф повідомлялося про такі лабораторні відхилення (за найгіршим ступенем СТСАЕ):

- Підвищення АЛТ спостерігалось у 178 з 425 пацієток (41,0%; ступінь 1, 28,3%; ступінь 2, 8,1%; ступінь 3, 3,9%; ступінь 4, 0,7%). Підвищення АСТ спостерігалось у 162 з 433 пацієток (37,4%; ступінь 1, 30,0%; ступінь 2, 3,5%; ступінь 3, 3,9%). Підвищення лужної фосфатази спостерігалось у 78 з 434 пацієток (18,0%; ступінь 1, 12,2%; ступінь 2, 4,8%; ступінь 3, 0,9%). Підвищення рівня білірубину в крові спостерігалось у 15 з 434 пацієток (3,5%); всі явища мали ступінь 1.

У групі П+Ф повідомлялося про такі лабораторні відхилення (за найгіршим ступенем СТСАЕ):

- Підвищення АЛТ спостерігалось у 71 з 219 пацієток (32,4%; ступінь 1, 26,9%; ступінь 2, 4,1%; ступінь 3, 1,4%). Підвищення АСТ спостерігалось у 55 з 219 пацієток (25,1%; ступінь 1, 18,7%; ступінь 2, 2,3%; ступінь 3, 3,7%; ступінь 4, 0,5%). Підвищення лужної фосфатази спостерігалось у 38 з 219 пацієток (17,4%; ступінь 1, 11,4%; ступінь 2, 4,6%; ступінь 3, 1,4%). Підвищення рівня білірубину в крові спостерігалось у 5 з 219 пацієток (2,3%); всі явища мали ступінь 1.

У групах А+Ф та П+Ф, відповідно, середній час до початку лабораторних явищ 3 та 4 ступенів підвищення АЛТ склав 60,5 днів та 84,0 днів; для підвищення АСТ – 178,0 днів та 57,0 днів. Середній час до початку лабораторних явищ 3 та 4 ступенів підвищення білірубину склав 439,5 днів в групі А+Ф та 46,5 днів в групі П+Ф.

Частота підвищення рівня АЛТ та АСТ, зареєстрована як ПЯВЛ, так і за результатами центрального лабораторного аналізу, була вищою у групі А+Ф порівняно з групою П+Ф. Як правило, це підвищення можна було контролювати шляхом зменшення дози або пропуску дози, та воно

	<p>знижало після припинення лікування. У деяких пацієнток спостерігалися поодинокі епізоди підвищення АЛТ та АСТ, які зникали без коригування дози.</p> <p>Крім перерахованих вище ПЯОІ, до значущих ПЯ на підставі результатів безпеки цього дослідження належать наступні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Пневмонія</i>: ПЯВЛ пневмоніту були зареєстровані у 9 пацієнток в групі А+F (ступінь 1, 2 пацієнтки; ступінь 2, 5 пацієнток; ступінь 4, 1 пацієнтка; ступінь 5, 1 пацієнтка). ПЯВЛ пневмонія ступеню 1 відзначали у 1 пацієнтки в групі П+F;</li> <li>• <i>ПЯВЛ з кодом емболія</i>: Дослідники повідомляли словесний термін та термін СТСАЕ версії 4 (кожен термін СТСАЕ є терміном нижчого рівня MedDRA). Відповідно до СТСАЕ версії 4, тромбоемболічні явища (ТЯ) були кодовані як емболія терміном СТСАЕ і включали тромбоз глибоких вен (ТГВ), тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), флебіт, тромбоз поверхневих вен, церебральний інфаркт та тромбоз венозних синусів головного мозку.</li> <li>• <i>ТГВ</i>: ПЯВЛ ТГВ відповідно до терміну у повідомленні відзначали 6 пацієнток (5 пацієнток в якості терміну повідомлення та 1 пацієнтка з ТГВ, кодованим як ТЕ) в групі А+F (2 ступінь, 4 пацієнтки; 3 ступінь, 1 пацієнтка; 4 ступінь, 1 пацієнтка). ПЯВЛ ТГВ відповідно до терміну у повідомленні відзначали 2 пацієнтки у групі П+F (1 ступінь, 1 пацієнтка; 3 ступінь, 1 пацієнтка).</li> <li>• <i>ТЕЛА</i>: ПЯВЛ ТЕЛА відповідно до терміну у повідомленні відзначали 11 пацієнток (8 пацієнток з ТЕЛА в якості терміну повідомлення та 3 пацієнтки з ТЕЛА, кодованою як ТЕ) у групі А+F (1 ступінь, 3 пацієнтки; 2 ступінь, 2 пацієнтки; 3 ступінь, 6 пацієнток). Жодна пацієнтка в групі П+F не відзначала ТЕЛА.</li> <li>• <i>Інші ПЯВЛ, кодовані як емболія</i>: Одна пацієнтка померла від церебрального інфаркту 5 ступеня відповідно до терміну у повідомленні. Одна пацієнтка зазнала тромбозу венозних синусів головного мозку 3 ступеня відповідно до терміну у повідомленні. Одна пацієнтка мала тромбоз поверхневих вен 2 ступеня лівої литки відповідно до терміну у повідомленні. Одна пацієнтка мала флебіт 2 ступеня, кодований як ТЕ.</li> </ul> <p>У групі А+F було більше пацієнток, які відзначали явища, кодовані як емболія, ніж у групі П+F (21 пацієнтка та 2 пацієнтки відповідно). Більшість цих явищ були венозною ТЕ.</p> <p>Як правило, ці явища не призводили до припинення застосування досліджуваного лікарського засобу (3 з 21 пацієнтки в групі А+F припинили лікування через це явище) і мали місце у пацієнток з факторами ризику (21 з 23 пацієнток мали існуючі фактори ризику), які могли спричинити виникнення ТЕ явищ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Алопеція</i>: ПЯВЛ алопеція спостерігалися у 15,9% пацієнток в групі А+F (ступінь 1, 13,6%; ступінь 2, 2,0%) та у 1,8% пацієнток в групі П+F (ступінь 1, 1,8%).</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<p>Абемацикліб у комбінації з фулвестрантом продемонстрував клінічно та статистично значуще покращення показників ВВП та ЧОВ. Медіана покращення показників ВВП та ЧОВ була найвищою відомою на сьогоднішній день у пацієнток з HR+, HER2-</p>

раком молочної залози на пізніх стадіях або метастатичним захворюванням з прогресуванням захворювання після ендокринної терапії, а у 14 пацієнток (3,2%) спостерігалася повна відповідь пухлини. У цілому профіль безпеки та переносимості абемациклібу в комбінації з фулвестрантом був прийнятним для цієї групи пацієнтів. Найпоширеніші ПЯ були загалом передбачуваними, контрольованими та оборотними. Результати демонструють позитивний профіль співвідношення користь-ризик абемациклібу у комбінації з фулвестрантом у пацієнток з HR+, HER2-метастатичним раком молочної залози, у яких захворювання прогресувало після ендокринної терапії.

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ  
про клінічне випробування №15**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США (Виробництво готової лікарської форми, контроль якості) Ліллі С.А., Іспанія (Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) – <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження фази 1b абемациклібу в поєднанні з терапією для пацієнтів з метастатичним раком молочної залози; ІЗУ-МС-ІРВН (A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Therapies for Patients with Metastatic Breast Cancer)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1b
7. Період проведення клінічного випробування	18 березня 2014 року - 15 березня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження проводили в 14 дослідних центрах в одній країні (США)

9. Кількість досліджуваних	Включені/отримували лікування (принаймні 1 дозу): 20 частина А, 16 частина В, 16 частина С, 15 частини D
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було оцінити безпеку та переносимість абемациклібу при пероральному застосуванні у поєднанні з 1) летрозолом або 2) анастрозолом або 3) тамоксифеном або 4) екземестаном або 5) екземестаном та еверолімусом або 6) фульвестрантом плюс LY3023414 для пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним (HR+), рецептор 2 епідермального фактора росту людини негативним (HER2-) метастатичним раком молочної залози (mPM3). Основна мета цього дослідження також включала оцінку безпеки та переносимості абемациклібу при пероральному застосуванні у поєднанні з трастузумабом у пацієнтів з HER2-позитивним (HER2+) mPM3. Вторинними цілями було визначити фармакокінетику (ФК) абемациклібу та відповідних комбінованих препаратів у поєднанні, задокументувати протипухлинну активність абемациклібу у поєднанні з іншими методами терапії й описати зміни в навантаженні симптомів, про які повідомляли пацієнти, під час терапії абемациклібом у поєднанні з іншими методами лікування.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження фази 1b є багатоцентровим, нерандомізованим, відкритим дослідженням абемациклібу в поєднанні з терапією для пацієнтів з HR+, HER2- (частини А, В, С, D, Е та G) або HER2 + (частина F) mPM3.
12. Основні критерії включення	Щоб бути включеними у дослідження, пацієнтами мали бути жінки, віком $\geq 18$ років, і мати діагноз HR+, HER2-mPM3 (для частин А, В, С, D, Е та G) або (HER2+) mPM3 (для частини F). Пацієнти частини G повинні були мати вимірювані прояви захворювання, як визначено за Критеріями оцінки відповіді солідних пухлин, версія 1.1 (RECIST 1.1); пацієнти всіх інших частин повинні були мати або вимірювані, або не вимірювані прояви захворювання, але оцінюване захворювання кісток, як визначено за RECIST 1.1. Усім пацієнтам слід було мати адекватну функцію органів, функціональний стан $\leq 1$ за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) та передбачувану тривалість життя $\geq 12$ тижнів. Усі пацієнти повинні були припинити всі попередні методи лікування раку молочної залози, за винятком постійної відповідної комбінованої терапії, і повинні були одужати від гострих наслідків терапії. Попередня системна ендокринна терапія при метастатичних захворюваннях була виключена для частин А і В, дозволена для частини С, дозволена для частини G (з $\geq 1$ нестероїдним інгібітором ароматази [анастрозол, летрозол] для метастатичного захворювання) і необхідна для частин D та Е (разом з $\geq 1$ нестероїдним інгібітором ароматази [анастрозол, летрозол] для метастатичного захворювання). Для всіх частин, окрім частини F, пацієнтам слід було мати статус постменопаузи або пременопаузи, якщо тривала або починалася супресія яєчників агоністом лютеїнізуючого гормону - рилізінг-гормону. Критерії виключення включали: mPM3 з вісцеральним кризом, лімфангітним поширенням або лептоменінгеальним карциноматозом; метастазування в мозок без попередньої променевої терапії; отримання

	<p>попередньої системної хіміотерапії при метастатичних захворюваннях (окрім попередньої системної хіміотерапії в неоад'ювантних або ад'ювантних умовах) для всіх частин, окрім F; отримання попередньої терапії інгібітором циклінозалежної кінази 4 і 6 (CDK4 і CDK6) і у частині G фульвестрантом або будь-яким PI3K і/або ціллю інгібітора рапаміцину для ссавців (включно з LY3023414); непереносимість стандартних терапевтичних препаратів, що вводяться в конкретній частині дослідження; у частині F - серцева хвороба, включаючи інфаркт міокарда протягом 6 місяців, нестабільна стенокардія чи серцева недостатність II і вище функціонального класу згідно з Нью-Йоркською Асоціацією Кардіологів, а в частині G цукровий діабет 1 типу або гестаційний цукровий діабет в анамнезі або аномальні дані на вихідній електрокардіограмі (ЕКГ).</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Частини А, В, С і D: Абемацикліб починали приймати по 200 мг перорально кожні 12 годин (Q12H) плюс призначену комбіновану терапію один раз на день з 1-го по 28-ий день у 28-денному циклі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частина А: летрозол 2,5 мг</li> <li>• Частина В: анастрозол 1 мг</li> <li>• Частина С: тамоксифен 2 мг</li> <li>• Частина D: екземестан 25 мг</li> </ul> <p><u>Частина Е:</u> Два рівні дози абемациклібу (150 мг перорально за схемою Q12H у когорті 1 або 200 мг перорально за схемою Q12H у когорті 2) у поєднанні з екземестаном 25 мг та еверолімусом 5 мг один раз на день з 1-го по 28-ий день у 28-денному циклі. Якщо в когорті 1 є <math>\geq 2</math> пацієнти з дозообмежуваними проявами токсичності (ДОТ), тоді може бути включена додаткова когорта 0 (100 мг за Q12H). Після циклу 1 в будь-якій когорті дослідник може розглянути можливість збільшення дози еверолімусу до максимум 10 мг перорально один раз на день на позначення.</p> <p><u>Частина F:</u> Два рівні дози абемациклібу (150 мг перорально за схемою Q12H в когорті 1 або 200 мг перорально за схемою Q12H в когорті 2) з внутрішньовенною інфузією трастузумабу (в/в) в 1-ий день 21-денного циклу. Трастузумаб буде вводиться у початковій дозі від 6 до 8 мг/кг внутрішньовенною інфузією протягом 90 хвилин. Пацієнтам, які в даний час не отримують трастузумаб, слід вводити початкову дозу 8 мг/кг, за винятком випадків, коли існує домовленість між дослідником і лікарем клінічного дослідження Lilly щодо введення початкової дози 6 мг/кг, тоді як для пацієнтів, які зараз отримують трастузумаб, початкову дозу слід вводити 6 мг/кг. У будь-якому випадку за початковою дозою слід приймати наступні дози 6 мг/кг внутрішньовенною інфузією на 1-ий день 21-денного циклу протягом 30-90 хвилин (якщо попередні інфузії добре переносяться). Пацієнтам слід приймати абемацикліб одночасно з початком інфузії трастузумабу. Якщо в когорті 1 є <math>\geq 2</math> пацієнти з ДОТ, тоді може бути включена додаткова когорта 0 (100 мг кожні 12 годин).</p> <p><u>Частина G:</u> Пацієнти отримуватимуть фіксовані дози абемациклібу (150 мг за схемою Q12H) і фульвестранту</p>



	(500 мг внутрішньом'язово [в/м] у 1-ий та 15-ий дні циклу 1, а потім у 1-ий день циклу 2 і надалі). Частина G включатиме 2 рівні доз LY3023414 (150 мг перорально за схемою Q12H у когорті 1 та 200 мг перорально за схемою Q12H у когорті 2) з 1-ого по 28-ий день 28-денного циклу. Якщо в когорті 1 є $\geq 2$ пацієнти з ДОТ, тоді може бути включена додаткова когорта 0 (100 мг LY3023414 за схемою Q12H). Фульвестрант слід вводити в/м в сідниці повільно (1-2 хвилини на ін'єкцію) у вигляді двох ін'єкцій по 250 мг, по 1 у кожен сідницю; однак для пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (визначеним як клас B за Чайлдом-П'ю), включаючи будь-якого пацієнта, в якого розвивається помірне порушення функції печінки під час досліджуваного лікування, 250 мг фульвестранту слід вводити в/м в сідницю повільно (1-2 хвилини) у вигляді 250 мг ін'єкції.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовувався
15. Супутня терапія	Не застосовувалась
16. Критерії оцінки ефективності	Вторинною метою дослідження було документування будь-якої протипухлинної активності. Вимірювання ефективності включало частоту об'єктивної відповіді (ORR), тривалість відповіді (DoR), показник контролю захворювання (DCR) та час і рівень виживаності без прогресування (PFS).
17. Критерії оцінки безпеки	Аналізи безпеки включали побічні явища (ПЯ) (включаючи ступінь важкості та можливий зв'язок з досліджуваним лікуванням), ДОТ на кожному рівні дози для частин E та F, ДОТ-еквівалентну токсичність для всіх частин дослідження, лабораторні значення (класифіковані згідно з Загальними критеріями визначення термінології для позначення побічних явищ [CTCAE] версія 4.0), життєво важливі показники, дані ЕКГ і коригування дози. ДОТ-еквівалентну токсичність визначали як ПЯ, що відповідало б критеріям ДОТ, якби вона мала місце під час циклу 1 у частинах E, F або G, але мала місце у циклі 2 або надалі, або під час підтвердження дози. Для частин A, B, C і D комбінована максимально стерпна доза (МСД) для абемациклібу була визначена як найвища доза абемациклібу, що не перевищує його МСД при монотерапії (200 мг за схемою Q12H), при якій менше 33% пацієнтів мали ДОТ-еквівалентну токсичність.
18. Статистичні методи	Для цього дослідження не було заплановано перевірки гіпотез. Аналіз цього дослідження є лише описовим. Аналіз даних проводили за частиною дослідження та групою дози. Представлені оцінки параметрів, включаючи відповідні 90% довірчі інтервали (ДІ) та зведені статистичні дані. <u>Безпека:</u> Підсумовано кількість циклів отриманого лікування, затримки дози та інтенсивність дози (як для абемациклібу, так і для комбінованої терапії). Коригування дози, включаючи причини коригування дози, перерахували та підсумували. ДОТ на кожному рівні дози для частин E та F і ДОТ-еквівалентності токсичності для

	<p>всіх частин дослідження перерахували для всіх пацієнтів на терапії. Побічні явища, що виникали під час лікування (ТЕАЕ), ТЕАЕ, пов'язані з лікуванням, серйозні побічні явища (СПЯ) та СПЯ, пов'язані з лікуванням, перерахували та підсумували за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності. Дослідники повідомили дослідний термін ПЯ та термін і важкість згідно з СТСАЕ версії 4.0 для всіх ПЯ. Лабораторні дані перерахували для всіх пацієнтів на терапії, а аномальні результати - окремо. Усі відповідні лабораторні та гематологічні показники оцінювали згідно з СТСАЕ версії 4.0. Температуру, артеріальний тиск, частоту пульсу, частоту дихання, вагу та функціональний стан за ECOG перерахували та підсумували для всіх пацієнтів на терапії. Перерахували дані ЕКГ, включаючи аномальні дані ЕКГ.</p> <p><u>Ефективність:</u> Перерахували та підсумували дані про відповідь пухлини та дані PFS. Повідомлені дані про ураження (цільові/нецільові або вимірювані/невимірювані) перерахували для всіх включених пацієнтів. Зміну суми цільового розміру ураження від вихідного рівня перерахували за циклами та зобразили як каскадну діаграму. Перерахували відповіді, визначені дослідниками, за циклами та найкращу загальну відповідь для кожного пацієнта. Час PFS визначався як час від першої дози будь-якого досліджуваного препарату до прогресуючого захворювання (ПЗ; або через об'єктивне прогресування, або симптоматичне прогресування) або смерті, залежно від того, що сталося раніше, та підсумували за допомогою методу Каплана-Мейєра. Квартилі PFS і рівні PFS через 3 та 6 місяців оцінювали разом із 90% ДІ.</p> <p><u>Фармакокінетичні:</u> ФК параметри для абемациклібу та його метаболітів були зведені як описові статистичні дані та занесені в таблицю за дозою (200 мг після одноразового приймання та 100 мг, 150 мг або 200 мг після багаторазового приймання) та за комбінованою терапією. ФК параметри для комбінованої терапії (летрозол, анастрозол, тамоксифен та екземестан) були зведені як описові статистичні дані та занесені в таблицю з або без кількісно визначених рівнів дози після одноразового приймання та після декількох доз.</p> <p><u>Результати для здоров'я:</u> Перерахували оцінки за MDASI та зміни порівняно з вихідним рівнем. Зміни порівняно з вихідним рівнем підсумовували під час кожного періоду часу після вихідного рівня, зазначеного в графіку дослідження. Підсумок на кожному етапі часу після вихідного рівня включав середнє значення, медіану та стандартне відхилення.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Більшість пацієнтів були у віці до 65 років (51 пацієнт [76,1%]) і більшість – європеїдної раси (64 пацієнти [95,5%]).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У пацієнтів із вимірюваними проявами захворювання в частинах А-Д (N=36 пацієнтів) спостерігали 1 повну відповідь (CR) та 13 часткових відповідей (PR) для підтвердженого ORR 38,9%. DCR (CR + PR + стабільне захворювання [SD]) становив 69,4%, а клінічна користь (CBR; CR + PR + SD <math>\geq</math>24 тижнів) становила 55,6%. Для</p>

	<p>всіх 67 включених пацієнтів (включно з пацієнтами з вимірюваними або невимірюваними проявами захворювання) ORR становила 20,9%, DCR - 73,1%, а CBR - 62,7%.</p> <p>На момент закриття бази даних у 19 із 67 пацієнтів (28,4%) у частинах А-D задокументували ПЗ, і жоден пацієнт не помер. Медіана рівня PFS в частинах А-D ще не була досягнута, і оцінка 12-місячної ймовірності PFS становила 69,2% (95% ДІ: 54,6, 80,0). Середній час відповіді для пацієнтів у частинах А-D становив 4,2 місяця (діапазон: від 1,8 до 9,2 місяців), а медіана DoR становила 16,59 місяців (95% ДІ: 6,47, не досягнуто). Інтерпретація цих даних обмежена через відносно невелику кількість пацієнтів із задокументованою об'єктивною відповіддю, що супроводжується прогресуванням (у 4 з 14 пацієнтів мали місце випадки прогресування) та кількістю пацієнтів, яких піддавали цензуруванню (10 пацієнтів не мали задокументованої ПЗ) на момент закриття бази даних.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Усі 67 включених пацієнтів зазнавали впливу абемациклібу. На дату закриття бази даних для цього звіту пацієнти в частинах А-D завершили від 1 до 25 циклів із середнім значенням 12,0 циклів лікування (стандартне відхилення: 9,05). Більшість пацієнтів (57 пацієнтів [85,1%]) мали <math>\geq 1</math> коригування дози або пропуск станом на дату закриття бази даних для цього звіту, і принаймні половина пацієнтів у кожній досліджуваній частині мали 1 або 2 зменшення дози від первинної початкової дози 200 мг за схемою Q12H. Майже всі зменшення дози були обумовлені ТЕАЕ, найчастіше діареєю (42 зменшення дози [56,8%]). Найбільш поширеними причинами пропусків дози в цілому були конфлікти графіків (187 пропусків [51,5%]) і ПЯ (165 пропусків [45,5%]), причому найпоширенішими ПЯ (<math>\geq 5\%</math>) були діарея (80 пропусків [22,0%]) і втома (20 пропусків [5,5%]).</p> <p>На час закриття бази даних у частинах А-D дослідження про смерті не повідомляли. Дванадцять пацієнтів (17,9%) мали СПЯ; СПЯ, про які повідомляли <math>\geq 2</math> пацієнти, включали зневоднення (4 пацієнти [6,0%]), діарею та шкірні інфекції (по 2 пацієнти [3,0%]). Шість пацієнтів (9,0%) мали 7 СПЯ, які, за оцінками дослідника, були, можливо, мінімально пов'язані з досліджуваним лікуванням, включаючи 3 випадки зневоднення, 2 випадки діареї, 1 випадок облітеруючого бронхіоліту та 1 випадок стоматиту, усі вони були явищами <math>\leq 3</math> ступеня (1 пацієнт у частині А мав СПЯ стоматиту та діареї, можливо пов'язаних із досліджуваним лікуванням).</p> <p>Десять пацієнтів (14,9%) припинили лікування внаслідок ПЯ; з них 9 пацієнтів, що припинили лікування, (13,4%) повідомляли про можливе відношення до досліджуваного лікування. 3 найчастіше повідомлених ТЕАЕ, які призвели до припинення лікування, була діарея (5 пацієнтів [7,5%] загалом). Один пацієнт із частини С припинив досліджуване лікування 22-го дня і мав СПЯ 3 ступеня зневоднення 23-го дня під час періоду</p>

спостереження після припинення. Вважали, що це явище, можливо, пов'язане з досліджуваним лікуванням.

Усі 67 пацієнтів у частинах А-D мали  $\geq 1$  ТЕАЕ. Найчастіше повідомленими ( $\geq 25\%$ ) ТЕАЕ в частинах А-D, за оцінками дослідника, були діарея (98,5%), втома (80,6%), нудота (71,6%), біль у животі (50,7%), блювання (40,3%), зниження апетиту (38,8%), нейтропенія (34,3%), анемія (32,8%), алопеція (31,3%) та артралгія (25,4%). Більшість пацієнтів мали  $\geq 1$  ТЕАЕ з максимальним ступенем важкості 2 ступеня (19 пацієнтів [28,4%]) або 3 ступеня (44 пацієнти [65,7%]). ТЕАЕ 3 ступеня, які мали  $\geq 10\%$  пацієнтів, включали діарею (34,3%) та втому і нейтропенію (20,9% кожного). У трьох пацієнтів (4,5%) спостерігали явище 4 ступеня, по 1 у частинах В (процедурні крововиливи), С (сепсис) і D (гіпертонія). ДОТ-еквівалентні токсичності мали 18 пацієнтів (26,9%) у частинах А-D, у тому числі 6 пацієнтів у частині А, 5 пацієнтів у частині В, 4 пацієнти у частині С і 3 пацієнти у частині D. Частота ДОТ-еквівалентної токсичності становила 30,0% у частині А, 31,3% у частині В, 25,0% у частині С і 20,0% у частині D. Найчастіше ДОТ-еквівалентна токсичність проявлялася у вигляді діареї 3 ступеня, яку мали 11 пацієнтів (16,4%; 4 пацієнти у частині А, 3 пацієнти у частині В, 2 пацієнти у частині С і 2 пацієнти у частині D). Інші ДОТ-еквівалентні токсичності включали втому (4 пацієнти [6,0%]); зневоднення (3 пацієнти [4,5%]); а також артралгію, підвищення гамма-глутамілтрансферази, гематурію, нудоту та стоматит (по 1 пацієнту [1,5%]).

Наступні ПЯ вважаються ПЯ, що становлять особливий інтерес для абемациклібу:

Нейтропенія:

- ТЕАЕ нейтропенію мали 23 з 67 пацієнтів (34,3%) у частинах А-D, у тому числі 9 пацієнтів (45,0%) у частині А, 8 пацієнтів (50,0%) у частині В, 2 пацієнти (12,5%) у частині С і 4 пацієнти (26,7%) у частині D. З них 14 пацієнтів (20,9%) мали нейтропенію 3 ступеня (4 пацієнти [20,0%] у частині А, 5 пацієнтів [31,3%] у частині В, 2 пацієнти [12,5%] у частині С і 3 пацієнти [20,0%] у частині D). Не було повідомлень про ТЕАЕ нейтропенії 4 ступеня.
- Лабораторні аномальні зменшення кількості нейтрофілів мали 45 пацієнтів (67,2%), у тому числі, з найгіршим ступенем СТСАЕ, 15 пацієнтів (22,4%) із ступенем 1, 21 пацієнт (31,3%) із ступенем 2, 8 пацієнтів (11,9%) із ступенем 3 і 1 пацієнт (1,5%) із ступенем 4.

Інфекції:

- Загалом 25 пацієнтів (37,3%) у частинах А-D мали ТЕАЕ у категорії інфекцій та інвазій системно-органного класу (SOC), у тому числі 6 пацієнтів (30,0%) у частині А, 8 пацієнтів (50,0%) у частині В, 6 пацієнтів (37,5%) у частині С і 5 пацієнтів (33,3%) у частині D. Більшість ТЕАЕ у категорії інфекцій та інвазій SOC мали 1 або 2 ступені

важкості. Найчастіше повідомляли (> 5%) про інфекції верхніх дихальних шляхів (11,9%; усі явища були 1 або 2 ступеня), синусит (10,4%; усі явища були 2 ступеня), інфекції сечовивідних шляхів (10,4%; усі були 1 або 2 ступеня явища) та шкірні інфекції (6,0%; 2 явища були 2 ступеня та 2 були 3 ступеня). Один пацієнт у частині С переніс легеневу інфекцію 3 ступеня та сепсис 4 ступеня (обидва СПЯ), жоден з яких не був пов'язаний з досліджуваним лікуванням. Про інші явища 4 ступеня в категорії SOC інфекцій та інвазій не повідомляли.

Діарея:

- Усі, крім 1 із включених пацієнтів (66 пацієнтів [98,5%]), мали діагноз  $\geq 1$  ТЕАЕ; у цих пацієнтів спостерігали 118 випадків діареї. Більшість пацієнтів мали діарею 1 ступеня (17 пацієнтів [25,4%]) або 2 ступеня (26 пацієнтів [38,8%]) за максимальним ступенем СТСАЕ. Загалом у 23 пацієнтів (34,3%) у частинах А-D спостерігали діарею 3 ступеня за максимальним рівнем СТСАЕ. Не було випадків діареї 4 або 5 ступеня.
- У більшості пацієнтів (36 з 66 пацієнтів [54,5%]) спостерігали 1, у 19 пацієнтів (28,8%) - 2, а у 11 пацієнтів (16,7%) -  $\geq 3$  випадки діареї.
- Середній час до початку першого ПЯ діареї становив 7,0 днів (діапазон: від 1 до 448 днів).
- Середня тривалість діареї 2 та 3 ступеня становила 22,0 і 7,0 днів, відповідно.
- Загалом 54 пацієнти (80,6%) повідомили про використання протидіарейних препаратів, у тому числі лоперамід (37 пацієнтів [55,2%]) і дифеноксилат (35 пацієнтів [52,2%]).

Підвищення рівня креатиніну в крові:

- Одинадцять пацієнтів (16,4%) мали ТЕАЕ у вигляді підвищення рівня креатиніну в крові, у тому числі 8 пацієнтів (11,9%) із 1 ступенем, 2 пацієнти (3,0%) із 2 ступенем і 1 пацієнт (1,5%) із 3 ступенем.
- Лабораторні аномально підвищені рівні креатиніну мали 65 пацієнтів (97,0%), у тому числі, з найгіршим ступенем СТСАЕ, 36 пацієнтів (53,7%) із 1 ступенем, 28 пацієнтів (41,8%) із 2 ступенем і 1 пацієнт (1,5%) із 3 ступенем.
- Найбільш вірогідною причиною підвищення рівня креатиніну в сироватці крові було інгібування ниркової каналцевої секреції креатиніну через транспортер органічних катіонів 2 (ОСТ2) і протеїнів екструзії лікарських засобів і токсинів МАТЕ1 і МАТЕ2-К абемациклібом і його основними циркулюючими метаболітами, а не зниження функції нирок.

Побічні явища у печінці:

Повідомляли про наступні ТЕАЕ у печінкових пробах:

- У семи пацієнтів (10,4%) спостерігали ТЕАЕ у вигляді підвищення активності аспартатамінотрансферази (АСТ), у тому числі 2 пацієнти у частині А, 2 пацієнти у частині В, 2 пацієнти у частині С і 1 пацієнт у частині D. З них 1 пацієнт (1,5%, у частині А) мав підвищення активності АСТ 3 ступеня.
- У шести пацієнтів (9,0%) спостерігали ТЕАЕ у вигляді підвищення активності аланінамінотрансферази (АЛТ), у тому числі 1 пацієнт у частині А, 4 пацієнти у частині В і 1 пацієнт у частині С. З них у 2 пацієнтів (3,0%; по 1 у частині А та частині В) спостерігали підвищення активності АСТ 3 ступеня
- У трьох пацієнтів (4,5%) спостерігали ТЕАЕ у вигляді підвищення активності лужної фосфатази в крові (ЛФ), у тому числі 2 пацієнти у частині В і 1 пацієнт у частині С
- Один пацієнт (1,5%, у частині В) мав ТЕАЕ у вигляді підвищення рівня білірубіну в крові 1 ступеня, що було пов'язано з лікуванням.

Повідомляли про наступні лабораторні відхилення в печінкових пробах:

- Підвищення активності АСТ мали 13 пацієнтів (19,4%), у тому числі, з найгіршим ступенем СТСАЕ, 10 пацієнтів (14,9%) із 1 ступенем, 2 пацієнти (3,0%) із 2 ступенем і 1 пацієнт (1,5%) із 3 ступенем. Пацієнт із підвищеною активністю АСТ 3 ступеня був у частині А.
- Підвищення активності АЛТ мали 11 пацієнтів (16,4%), у тому числі, з найгіршим ступенем СТСАЕ, 4 пацієнти (6,0%) із 1 ступенем, 4 пацієнти (6,0%) із 2 ступенем і 3 пацієнти (4,5%) із 3 ступенем. Пацієнти з підвищеною активністю АСТ 3 ступеня були в частинах А, В і С (по 1 пацієнту в кожній).
- Підвищення активності ЛФ спостерігали у 9 пацієнтів (13,4%), у тому числі, з найгіршим ступенем СТСАЕ, 6 пацієнтів (9,0%) із 1 ступенем і 3 пацієнти (4,5%) з 2 ступенем. З них у 7 пацієнтів були супутні порушення у вигляді підвищеної активності АЛТ і/або АСТ.
- Підвищення рівня білірубіну в крові спостерігали у 2 пацієнтів (3,0%), і в обидвох це було 1 ступеня.
- У п'яти з 29 пацієнтів (17,2%) разом із змінами активності АСТ, АЛТ, лужної фосфатази чи рівня білірубіну в крові, які виникли внаслідок лікування, були наявні метастази в печінку на момент вступу в дослідження, а 14 з 29 пацієнтів (48,3%) мали метастази в кістках на вихідному рівні.
- У трьох пацієнтів спостерігали випадки підвищення активності АЛТ або АСТ 3 ступеня, які виникали під час лікування. В одного пацієнта у частині А спостерігали підвищення активності і АЛТ, і АСТ 3 ступеня на 57 день циклу 2. Під час спостереження після припинення лікування активність АЛТ знизилася до 1 ступеня, а АСТ - до 0 ступеня без

	<p>зменшення дози чи пропусків. В одного пацієнта в частині В спостерігали підвищену активність АЛТ 3 ступеня, яка знизилася до 1 ступеня після пропуску дози. В одного пацієнта в частині С була підвищена активність АЛТ 3 ступеня, яка знизилася до 1 ступеня без зменшення дози чи пропуску. Жоден з цих пацієнтів не мав метастазів у печінку чи кістки на момент вступу в дослідження.</p> <p>Лабораторні відхилення в клінічних лабораторних тестах, які спостерігали у <math>\geq 10\%</math> пацієнтів або представляли інтерес за ступенем СТСАЕ, включали підвищення рівня креатиніну (97,0%), зменшення кількості лейкоцитів (77,6%), анемію (68,7%), зменшення кількості нейтрофілів (67,2%), зменшення кількості лімфоцитів (56,7%), гіперкальціємію (38,8%), зменшення кількості тромбоцитів (37,3%), гіпокальціємію (22,4%), гіпернатріємію (20,9%), гіпофосфатемію (20,9%), гіпонатріємію (16,4%) та гіпокаліємію (10,4%).</p> <p>Жодних клінічно значущих тенденцій щодо змін життєво важливих показників не спостерігали. Один пацієнт у частині А та двоє пацієнтів у частині В мали в анамнезі результати ЕКГ як стан. Один пацієнт із частини D мав синусову брадикардію перед тим, як отримувати досліджувану терапію, та ТЕАЕ у вигляді синусової аритмії 1 ступеня на 16-ий день дослідження. На останній день пацієнт вже мав ТЕАЕ у вигляді запаморочення 1 ступеня, нудоту 1 ступеня, зниження апетиту 1 ступеня та біль у животі 1 ступеня і повідомляв про ТЕАЕ у вигляді діареї 1 ступеня (3 ступеня на 16-й день дослідження), лейкопенії 1 ступеня, гіпокаліємії 2 ступеня, гіпофосфатемії 2 ступеня, анемії 2 ступеня та нейтропенії 2 ступеня. Явище синусової аритмії зникло того ж дня і не було віднесено до досліджуваного лікування.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендована початкова доза абемациклібу в поєднанні з летрозолом, анастрозолом, тамоксифеном або екземестаном для жінок із HR +, HER2-мРМЗ становить 150 мг за схемою Q12H залежно від частоти та важкості діареї, а також кількості зменшення дози через діарею, що спостерігали у дослідженні.</li> <li>• Профіль безпеки абемациклібу при пероральному застосуванні у поєднанні з ендокринною терапією є прийнятним і підтримує подальшу розробку для пацієнтів із HR +, HER2-мРМЗ.</li> <li>• При дозі 150 мг за схемою Q12H середні рівноважні експозиції абемациклібу, досягнуті в поєднанні з анастрозолом, летрозолом, тамоксифеном або екземестаном, відповідають експозиції, пов'язаній із цільовим інгібуванням на моделях ксенотрансплантата.</li> <li>• Немає видимого впливу абемациклібу на ФК анастрозолу, летрозолу, тамоксифену чи екземестану. Таким же ж чином немає видимого впливу анастрозолу, летрозолу, тамоксифену або екземестану на ФК абемациклібу.</li> <li>• Для жінок з HR+, HER2-мРМЗ абемацикліб у поєднанні з ендокринною терапією свідчить про клінічну</li> </ul>

	<p>активність із об'єктивними реакціями та тривалим контролем захворювання.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Рівень завершення за MDASI перевищував 93%. Незважаючи на те, що протягом 6, 12 і 18 циклів спостерігалася тенденція до покращення профілю болю, про яку повідомляли пацієнти, у ці часові моменти не спостерігалися клінічно значущі зміни порівняно з вихідним рівнем у загальній оцінці за MDASI чи її окремих елементів.</li></ul>
--	--

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації



Возна Іванна Олександрівна



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування № 16**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США <i>(Виробництво готової лікарської форми, контроль якості)</i> Ліллі С.А., Іспанія <i>(Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)</i>
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) –  <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 3 застосування нестероїдних інгібіторів ароматази (анастрозол або летрозол) плюс LY2835219, інгібітор CDK4/6, або плацебо у жінок у постменопаузі з гормон-рецептор-позитивним, HER2-негативним локально-регіонарним, рецидивуючим або метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували системної терапії цього захворювання. Дослідження I3Y-MC-JPBM  (A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting.)

6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	8 листопада 2015 р. - 31 січня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Це дослідження було проведено у 158 центрах у 22 країнах.
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 450 Рандомізовано: 328 А+НСІА; 165 П+НСІА Отримали лікарський засіб (щонайменше 1 дозу): 327 А+НСІА, 161 П+НСІА
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль дослідження MONARCH 3 - порівняння лікування абемациклібом плюс терапія нестероїдними інгібіторами ароматази (НСІА) (А+НСІА) з плацебо плюс терапія НСІА (П+НСІА) за виживанням без прогресування захворювання (ВБП) у жінок у постменопаузі з гормон-рецептор-позитивним (HR+), негативним за рецептором 2 епідермального фактора росту людини (HER2-), локально-регіонарним рецидивуючим або метастатичним раком молочної залози, які раніше не отримували системної терапії цього захворювання. Вторинними цілями було порівняння терапії А+НСІА з терапією П+НСІА за такими показниками: <ul style="list-style-type: none"> <li>• загальна виживаність (ЗВ) та частота ЗВ через 1, 2 та 3 роки;</li> <li>• частота об'єктивної відповіді (ЧОВ; повна відповідь [ПВ] + часткова відповідь [ЧВ]);</li> <li>• тривалість відповіді (ТВ; ПВ + ЧВ);</li> <li>• частота контролю захворювання (ЧКЗ; ПВ + ЧВ + стабільне захворювання [СЗ]);</li> <li>• частота клінічної користі (ЧКК; ПВ + ЧВ + СЗ <math>\geq</math> 6 місяців);</li> <li>• безпека і переносимість;</li> <li>• зміна тягаря симптомів відносно вихідного рівня за допомогою анкети з якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку Core 30 (EORTC QLQ-C30) та анкети EORTC QLQ BR23 (молочна залоза), а також показників стану здоров'я за 5 вимірами та 5 рівнями EuroQoL (EQ-5D-5L);</li> <li>• фармакокінетика (ФК) абемациклібу, його метаболітів та терапії НСІА.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	MONARCH 3 є глобальним, багатоцентровим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням фази 3 у жінок у постменопаузі з HR+, HER2- локально-регіонарним або метастатичним раком молочної залози, які були рандомізовані для отримання абемациклібу або плацебо плюс НСІА (анастрозол або летрозол).
12. Основні критерії включення	Пацієнти повинні були бути жінками віком $\geq$ 18 років у постменопаузі з діагнозом HR+, HER2- раку молочної залози, який був локально-регіонарно рецидивуючим (не піддавався радикальній терапії) або метастатичним захворюванням. Пацієнтки, які були включені, могли мати або вимірюване захворювання, або невимірюване захворювання тільки кісток, і повинні були мати загальний стан $\leq$ 1 за оцінкою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG). Пацієток виключали, якщо

	вони отримували попередню системну терапію з приводу локально-регіонарного рецидивуючого або метастатичного раку молочної залози, попереднє лікування будь-яким інгібітором циклін-залежної кінази (CDK) 4 та CDK6 або еверолімусом, або попередню (нео)ад'ювантну ендокринну терапію (ЕТ) з інтервалом без ознак захворювання $\leq 12$ місяців після завершення ендокринної терапії. Пацієток також виключали, якщо вони мали вісцеральний криз, лімфогенне поширення, лептомінінгеальний карциноматоз, запальний рак молочної залози або ознаки метастазів у ЦНС.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Абемацикліб (засліплений досліджуваний лікарський засіб) постачався у вигляді капсул для перорального прийому по 150 мг кожні 12 годин (Q12H) у дні з 1 по 28 28-денного циклу.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо (засліплений досліджуваний лікарський засіб) постачався у вигляді капсул для перорального прийому Q12H у дні з 1 по 28 28-денного циклу
15. Супутня терапія	За рішенням дослідника призначали або анастрозол по 1 мг перорально кожні 24 години, або летрозол по 2,5 мг перорально кожні 24 години з 1 по 28 день 28-денного циклу.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВБП (Критерії оцінки відповіді у солідних пухлинах [RECIST] версія 1.1)</li> <li>• ЗВ та ЗВ через 1, 2 та 3 роки</li> <li>• ЧОВ (RECIST версія 1.1)</li> <li>• ТВ (RECIST версія 1.1)</li> <li>• ЧКЗ (RECIST версія 1.1)</li> <li>• ЧКК (RECIST версія 1.1)</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища (ПЯ) з використанням Загальних термінологічних критеріїв для побічних явищ (CTCAE) та Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA).
18. Статистичні методи	<p><u>Ефективність:</u> Усі аналізи ефективності проводили на включених пацієтках або популяції всіх рандомізованих для отримання лікування (ІТТ) пацієток, яка включала всіх рандомізованих пацієток. Для оцінки кривих та показників ВБП та ЗВ використовували метод Каплана-Мейера. Модель пропорційних ризиків Кокса, стратифікована за характером захворювання та попередньою (нео)ад'ювантною ЕТ з лікарським засобом в якості фактора, використовували для оцінки показників ВБП та ЗВ з відповідним 95% довірчим інтервалом (ДІ) та р-значенням за Вальдом. Також було проведено аналіз підгруп та чутливості ВБП, ЧОВ, ЧКЗ та ЧКК ґрунтувалися на даних про відповідь та прогресування для всіх пацієток. Точкові оцінки та точні 95% ДІ були розраховані для ЧОВ, ЧКЗ та ЧКК за групами лікування. Для оцінки кривої ТВ для кожної групи був проведений аналіз ТВ методом Каплана-Мейера. Точкові оцінки та ДІ для кватилей ТВ та показників ТВ обчислювали кожні 6 місяців протягом перших 18 місяців.</p> <p><u>Безпека:</u> Усі підсумки та аналізи безпеки базувалися на популяції вивчення безпеки, визначеній як усі включені пацієтки, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного лікарського засобу. Для засліпленого досліджуваного</p>

	<p>лікарського засобу ступінь експозиції вимірювали за кількістю таблеток і кумулятивно підсумовували. Коригування дози та пропущена доза, разом з причинами коригування чи пропущеної дози, були узагальнені для засліпленого досліджуваного лікарського засобу та НСІА. ПЯ, які виникли під час лікування (ПЯВЛ), ПЯВЛ, пов'язані з досліджуваним лікарським засобом, консолідовані переважні терміни та серйозні ПЯ (СПЯ), були перераховані та узагальнені за допомогою MedDRA. Терміни ПЯ та ступінь важкості визначалися дослідником, використовуючи версію 4 СТСАЕ. Відповідні гематологічні та хімічні лабораторні показники оцінювали відповідно до версії 4 СТСАЕ та узагальнювали за циклом та максимальною оцінкою після включення протягом усього дослідження. Основні показники життєдіяльності підсумовували за циклами; місцеві електрокардіограми були узагальнені за циклами та у цілому. Усі смертельні випадки під час дослідження, які не були віднесені дослідником до досліджуваного захворювання, були перераховані та узагальнені.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Усі 493 включені пацієнтки були жінками, і більшість були білої раси (58,4%) та азіатської раси (30,0%). Середній вік становив 63 роки. Загальний стан за ECOG становив 0 для 60,0% пацієнок і 1 для 40,0% пацієнок.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Дослідження MONARCH 3 досягло своєї первинної кінцевої точки, продемонструвавши статистично значуще та клінічно важливе покращення ВБП за оцінкою дослідника.</p> <p>За оцінкою дослідника, 194 пацієнтки мали явища ВБП, у тому числі 108 пацієнок (32,9%) у групі А+НСІА та 86 пацієнок (52,1%) у групі П+НСІА. Медіана ВБП не була досягнута (НД) у групі А+НСІА та склала 14,73 місяців у групі П+НСІА (ВР=0,543 [95% ДІ: 0,409, 0,723]; 2-стороннє <math>p=0,000021</math>). Ці результати відповідали зниженню ризику прогресування захворювання або смерті пацієнок, які отримували А+НСІА, на 45,7%. Статистична значимість, величина ефекту лікування та надійність основного аналізу ВБП були підтвержені 4 заздалегідь визначеними аналізами чутливості, які продемонстрували стабільні ВР від 0,539 до 0,562, усі зі значеннями <math>p&lt;0,0001</math>. Аналіз ВБП шляхом незалежного огляду узгоджувався з оцінкою дослідника (ВР=0,508 [95% ДІ: 0,359, 0,720], <math>p=0,000102</math>).</p> <p>В ході попередньо визначеного та додаткового аналізів підгруп не було виявлено значних взаємодій з факторами, пов'язаними з ендокринною чутливістю та прогнозом (статус PgR, час з моменту встановлення діагнозу, інтервал без ознак захворювання, локалізація метастазів та стадія пухлини). Однак у пацієнок з несприятливими прогностичними факторами або менш чутливими до ендокринної терапії пухлинами (наприклад, пацієнтки з метастазами в печінці, коротшим інтервалом без ознак захворювання, пухлинами високої гістологічної стадії та пухлинами з негативним PgR) ВБП була нижче при однокомпонентній терапії НСІА (медіана ВБП від 7 до 10 місяців). І навпаки, пацієнтки зі сприятливими прогностичними факторами, такими як захворювання тільки кісток, більший час з моменту встановлення</p>

	<p>діагнозу або більший інтервал без ознак захворювання, мали більш тривалу ВВП при однокомпонентній терапії НСІА (медіана для цих підгруп не досягнута). Ці аналізи підгруп показують, що пацієнтки з гіршим прогнозом та/або менш чутливими до ендокринної терапії пухлинами отримують істотну користь від додавання абемациклібу до стандартної терапії НСІА, що демонструє відношення ризиків від 0,394 до 0,480. Результати ЗВ для кожної заздалегідь визначеної підгрупи не були представлені через незрілість даних.</p> <p>Значне покращення ЧОВ за оцінкою дослідника спостерігалось в популяції ІТТ (ЧОВ становила 48,2% [95% ДІ: 42,8, 53,6] для групи А+НСІА та 34,5% [95% ДІ: 27,3, 41,8] для групи П+НСІА [відношення ризиків = 1,8, <math>p=0,002</math>]), а також у пацієток з вимірюваним захворюванням (ЧОВ становила 59,2% [95% ДІ: 53,3, 65,1] для групи А+НСІА [включаючи 5 ПВ та 153 ЧВ] та 43,8% [95% ДІ: 35,3, 52,4] для групи П+НСІА [відсутність ПВ та 57 ЧВ; відношення ризиків = 1,9, <math>p=0,004</math>]).</p> <p>Станом на дату закінчення збору даних, у 158 пацієток у групі А+НСІА з ПВ або ЧВ за оцінкою дослідника відзначалося 36 явищ прогресування та 3 смерті. Медіана ТВ не була досягнута, а 101 респондентка (63,9%) продовжувала лікування на момент аналізу. З 57 пацієток у групі П+НСІА з ЧВ за оцінкою дослідника, спостерігалось 18 явищ прогресування та 1 смерть, при цьому 34 респондентки (59,6%) продовжували лікування на момент аналізу. Медіана ТВ у цій групі становила 14,10 місяців (95% ДІ: 11,08, НД). Медіана часу до відповіді становила 3,52 місяці (діапазон: 1,25–18,05 місяців) для пацієток групи А+НСІА та 3,62 місяців (діапазон: 1,45–22,19 місяців) для пацієток групи П+НСІА.</p> <p>А+НСІА покращили ЧКК та ЧКЗ у популяціях ІТТ і пацієток з вимірюваним захворюванням. За оцінкою дослідника, у пацієток з вимірюваним захворюванням ЧКК становила 79,4% (95% ДІ: 74,5, 84,3) у групі А+НСІА (267 пацієнтів) та 69,2% (95% ДІ: 61,3, 77,2) у групі П+НСІА (130 пацієнтів). ЧКЗ для групи А+НСІА та групи П+НСІА становила 89,9% (95% ДІ: 86,3, 93,5) та 86,2% (95% ДІ: 80,2, 92,1) відповідно.</p> <p>Станом на дату закінчення збору даних, дані ЗВ були ще незрілими: 32 явища (9,8%; смерті) спостерігалися у групі А+НСІА, і 17 явищ (10,3%; смерті) спостерігалися у групі П+НСІА. ВР становило 0,972 (95% ДІ: 0,539, 1,751), а стратифіковане р-значення логрангового критерія становило 0,9242.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Популяція вивчення безпеки включала 327 пацієток у групі А+НСІА та 161 пацієтку в групі П+НСІА.</p> <p>Під час дослідження приблизно 80% пацієток отримували летрозол, а 20% пацієток - анастрозол. Середня кількість циклів прийому абемациклібу на пацієтку (16 циклів) була порівнянна з середньою кількістю циклів плацебо на пацієтку (15 циклів). Середня кількість циклів летрозолу, анастрозолу та будь-якого НСІА (летрозолу або анастрозолу), отриманих однією пацієткою, була однаковою (16 циклів у кожній) для пацієток, які отримували А+НСІА; та 15 циклів, 11 циклів та 15 циклів відповідно для пацієток, які отримували П+НСІА. Середня відносна інтенсивність дози абемациклібу становила 85,67%, а середня інтенсивність</p>

доза плацебо - 98,11%. Середня інтенсивність дози летрозолу та анастрозолу становила приблизно 99% в обох групах.

В цілому, у групі А+НСІА у дослідженні MONARCH 3 повідомлялося про більш високу частоту ПЯВЛ (включаючи ПЯ, що становлять особливий інтерес [ПЯОІ]) та відхилень у лабораторних показниках, ніж у групі П+НСІА. Явища були переважно низького ступеня (1 або 2 ступінь), і абемацикліб у поєднанні з летрозолом або анастрозолом був переносимим. Найчастіше токсичність була загалом передбачуваною, контрольованою та оборотною.

У групі А+НСІА у 142 пацієнток (43,4%) було знижено дозу абемациклібу через ПЯ, а у 10 пацієнток (6,2%) знижено дозу плацебо. ПЯ, які призвели до зниження дози абемациклібу, які спостерігалися у  $\geq 5\%$  пацієнток, включали діарею (42 пацієнтки [12,8%]) та нейтропенію (37 пацієнток [11,3%]). Для пацієнток з пропуском дози через ПЯ середній відсоток доз абемациклібу, пропущених через ПЯ, був низьким (6,1%), що відповідає високій інтенсивності дози. Середній відсоток доз плацебо, пропущених через ПЯ, становив 1,8%. В групі А+НСІА у 78 пацієнток (23,9%) стався пропуск дози летрозолу, а у 18 пацієнток (5,5%) - пропуск дози анастрозолу. В групі П+НСІА у 16 пацієнток (9,9%) спостерігався пропуск дози летрозолу, а у 9 пацієнток (5,6%) - пропуск дози анастрозолу.

У групі абемациклібу плюс НСІА 12,8% пацієнток припинили досліджуване лікування через ПЯ, а 2,5% пацієнток у групі плацебо та НСІА припинили досліджуване лікування через ПЯ. Повідомлялося, що причиною припинення досліджуваної терапії для більш ніж 1% пацієнток у групі абемациклібу плюс НСІА було підвищення АЛТ (1,5%), діарея (1,5%), емболія (1,2%) та легенева інфекція (1,2%).

За оцінкою дослідника, загалом 467 пацієнток (95,7%) зазнали  $\geq 1$  ПЯВЛ під час дослідження, у тому числі 322 (98,5%) у групі А+НСІА та 145 (90,1%) у групі П+НСІА. ПЯВЛ, про які повідомляли  $\geq 25\%$  пацієнток в кожній групі (група А+НСІА та П+НСІА відповідно), включали діарею (81,3% та 29,8%), нейтропенію (41,3% та 1,9%), втому (40,1% та 31,7%), нудоту (38,5% та 19,9%), біль у животі (29,1% та 11,8%), анемію (28,4% та 5,0%), блювання (28,4% та 11,8%) та алопецію (26,6% та 10,6%). ПЯВЛ були переважно низького ступеня важкості.

В групі А+НСІА ПЯВЛ 3 ступеня відчували 159 пацієнток (48,6%); нейтропенія була єдиним ПЯВЛ 3 ступеня, про яке повідомляли  $\geq 10\%$  пацієнток (19,6%). Найбільш поширені ПЯВЛ 4 ступеня включали нейтропенію (1,5%), гіпонатріємію (0,9%), а також емболію та підвищення гамма-глутамілтрансферази (по 0,6% кожного).

У групі П+НСІА ПЯВЛ 3 ступеня були зареєстровані у 32 пацієнток (19,9%). Не повідомлялося про ПЯВЛ 3 ступеня у  $\geq 10\%$  пацієнток; найпоширенішими ПЯВЛ 3 ступеня були блювання та підвищення рівня АЛТ (по 1,9% кожного). Повідомлялося про ПЯВЛ 4 ступеня у 3 пацієнток (1,9%), які включали нейтропенію, лейкопенію, емболію (тромбоемболію легеневої артерії [ТЕЛА] за зазначеним терміном) та сепсис (по 0,6% кожного) (у 1 пацієнтки спостерігалася емболія 4 ступеня та нейтропенія

4 ступеня).

Повідомлялося про смерть через ПЯ під час терапії або протягом 30 днів після припинення лікування у 8 пацієток (2,4%) в групі А+НСІА та 2 пацієток (1,2%) в групі П+НСІА. ПЯ зі смертельним результатом в групі А+НСІА включали легеневу інфекцію (3 пацієтки [0,9%]; терміни у повідомленні гостра пневмонія, ймовірно аспіраційна пневмонія та двостороння інфекційна пневмонія), емболію (2 пацієтки [0,6%]; терміни у повідомленні тромбоемболія, додаткова інформація відсутня та ТЕЛА); та дихальну недостатність, церебральну ішемію та пневмоніт (по 1 пацієтці [0,3%] кожного). ПЯ зі смертельним результатом у групі П+НСІА включали загальне погіршення фізичного стану та раптову смерть (по 0,6% кожного). З 8 пацієток групи А+НСІА, які померли від ПЯ під час досліджуваного лікування або протягом 30-денного періоду спостереження, причина смерті вважалася дослідником пов'язаною з досліджуваним лікарським засобом у 4 пацієток. За оцінкою Lilly, для 8 пацієток було недостатньо доказів, які б підтверджували зв'язок з абемациклібом з огляду на супутні захворювання та/або інші спотворюючі фактори. Для 2 пацієток у групі П+НСІА причину смерті оцінювали як не пов'язану з досліджуваним лікарським засобом дослідник та Lilly.

Принаймні 1 СПЯ виникло при лікуванні (незалежно від зв'язку з досліджуваним лікарським засобом) у 27,5% пацієток в групі А+НСІА та у 14,9% пацієток в групі П+НСІА. Найбільш поширеним СПЯ в групі А+НСІА була легенева інфекція (9 пацієток [2,8%]). Найбільш поширеними СПЯ в групі П+НСІА були зневоднення та блювання (2 пацієтки [1,2%] кожного).

Наступні ПЯ вважаються ПЯОІ для абемациклібу:

Нейтропенія:

- Нейтропенія 3 та 4 ступенів була зареєстрована відповідно у 19,6% та 1,5% пацієток в групі А+НСІА та у 1,9% та 0,6% пацієток відповідно в групі П+НСІА.
- Відхилення у лабораторних показниках у формі зниження кількості нейтрофілів 3 та 4 ступенів спостерігалися відповідно у 19,2% та 2,9% пацієток в групі А+НСІА та у 2,6% та 0% пацієток в групі П+НСІА відповідно.
- Повідомлялося про припинення застосування будь-якого досліджуваного лікарського засобу внаслідок ПЯ нейтропенії у 1,8% пацієток групи А+НСІА та у жодної пацієтки в групі П+НСІА.
- В групі А+НСІА лабораторне зниження кількості нейтрофілів спостерігалося у 2 циклі та зберігалось протягом курсу лікування. Незважаючи на те, що спостерігалося зменшення порівняно з вихідним рівнем, середнє число нейтрофілів залишалося стабільним під час наступних візитів і залишалося в межах норми. Середнє число нейтрофілів було оборотним після припинення лікування пацієтками.
- З 69 пацієток в групі А+НСІА, у яких спостерігали зниження числа нейтрофілів 3 або 4 ступеня, більшість (59,4%) сталося протягом перших 2

циклів.

- Фебрильна нейтропенія була зареєстрована у 1 пацієнтки (0,3%) в групі А+НСІА і не була серйозною. Жодна пацієнтка в групі П+НСІА не мала ПЯВЛ фебрильної нейтропенії.
- У групі А+НСІА 14 пацієнткам (4,3%) вводили гранулоцитарні колонієстимулюючі фактори (G-CSF). В групі П+НСІА 2 пацієнткам (1,2%) вводили G-CSF для лікування нейтропенії.

Інфекції:

- ПЯВЛ у класі систем органів інфекції та інвазії спостерігали у 39,1% пацієнток в групі А+НСІА та у 28,6% пацієнток в групі П+НСІА. Більшість явищ були інфекціями низького ступеня важкості (33,3% проти 25,5%). Найчастішими інфекціями в обох групах були інфекції верхніх дихальних шляхів (9,5% проти 5,0%), інфекції сечовивідних шляхів (9,2% проти 9,9%) та інфекції легенів (5,8% проти 2,5%).
- Явища 3 ступеня спостерігалися у 4,0% пацієнток у групі А+НСІА та у 2,5% в групі П+НСІА. Явища 3 ступеня, які спостерігали у 2 або більше пацієнток, включали легеневу інфекцію (5 пацієнток [1,5%]) та ІСШ та целюліт (по 2 пацієнтки [0,6%] кожного) в групі А+НСІА; явища 3 ступеня у 2 та більше пацієнток в групі П+НСІА відсутні.
- Явища 4 ступеня, що виникали у пацієнток в групі А+НСІА, включали легеневу інфекцію (1 пацієнтка [0,3%]), плевральну інфекцію (1 пацієнтка [0,3%]) та сепсис (1 пацієнтка [0,3%]) а в групі П+НСІА це був сепсис (1 пацієнтка [0,6%]).
- Було три випадки легеневої інфекції 5 ступеня в групі А+НСІА, з яких 2 дослідник оцінив як не пов'язані з досліджуваним лікарським засобом; в групі П+НСІА не було явищ 5 ступеня.
- Повідомлялося про припинення застосування будь-якого досліджуваного лікарського засобу через ПЯ в КСО інфекції та інвазії у 1,5% пацієнток групи А+НСІА та у жодної пацієнтки в групі П+НСІА.
- Сімдесят одна із 174 пацієнток, які перенесли інфекцію (69 пацієнток у групі А+НСІА та 2 пацієнтки в групі П+НСІА) мали ПЯВЛ нейтропенію  $\geq 3$  ступеня. Чотири пацієнтки в групі А+НСІА мали інфекцію 2 ступеня, яка у часі була пов'язана з нейтропенією ступеня  $\geq 3$ . Виходячи з невеликої кількості зареєстрованих випадків, що співпадають у часі, та огляду випадків серйозних інфекцій, не спостерігається зв'язку між важкою нейтропенією та виникненням інфекції.

Діарея:

- Діарею спостерігали у 81,3% пацієнток групи А+НСІА та у 29,8% пацієнток групи П+НСІА. Більшість випадків діареї були 1 або 2 ступеня важкості (71,9% у групі А+НСІА та 28,6% у групі П+НСІА). Про діарею 3 ступеня повідомлялося у 9,5% пацієнток групи А+НСІА та 1,2% пацієнток групи П+НСІА. Про діарею 4 ступеня не повідомлялося в жодній групі.
- У групах А+НСІА та П+НСІА середній час до



початку першої діареї після першої дози становив 8,0 та 59,5 днів відповідно.

- В групах А+НСІА та П+НСІА середня тривалість діареї для явищ 2 та 3 ступенів становила відповідно 10,5 днів проти 6,0 днів та 8,0 днів проти 2,0 днів.
- В групі А+НСІА діарея вищого ступеня спостерігалася у циклах 1-3. Частота явищ 2-го ступеня була переважно меншою за 10%, а після 3-го циклу частота явищ 3 ступеня була менш ніж 1%. Крім того, 14,7% та 1,5% пацієток мали первинну діарею 2 або 3 ступеня відповідно, яка повторилася у такому самому або вищому ступені.
- Серед пацієток з діареєю в групах А+НСІА та П+НСІА 73,3% пацієток проти 31,3% відповідно повідомили про застосування протидіарейних засобів. У популяції ІТТ найчастіше повідомлялося про протидіарейний лікарський засіб лоперамід (63,9% пацієток у групі А+НСІА та 15,5% пацієток у групі П+НСІА).
- У групі А+НСІА у 15,8% пацієток було знижено дозу абемациклібу, а 19,2% пропустили дозу абемациклібу через ПЯВЛ діарею. У групі П+НСІА по 6,3% пацієток знизили дозу плацебо та пропустили дозу через ПЯВЛ діарею. Повідомлялося про припинення застосування будь-якого досліджуваного лікарського засобу через ПЯВЛ діарею у 1,8% пацієток групи А+НСІА та у жодної пацієтки у групі П+НСІА.

Підвищення рівня креатиніну в крові:

- У доклінічних дослідженнях було показано, що абемацикліб підвищує рівень креатиніну в сироватці крові через інгібування ниркової канальцевої секреції креатиніну, не впливаючи на функцію клубочків. У здорових суб'єктів абемацикліб не впливав на швидкість клубочкової фільтрації, яку визначали через кліренс іюгексолу.
- ПЯВЛ підвищення креатиніну крові за оцінкою дослідника відзначали у 19,0% пацієток групи А+НСІА та 3,7% пацієток групи П+НСІА. Відхилення у лабораторних показниках підвищення креатиніну мали 98,1% пацієток у групі А+НСІА та 84,0% пацієток у групі П+НСІА. Більшість ПЯВЛ або лабораторних відхилень були 1 або 2 ступеня.
- Про припинення прийому будь-якого досліджуваного лікарського засобу через ПЯВЛ підвищення рівня креатиніну в крові повідомлялося у 1,2% пацієток групи А+НСІА та у жодної пацієтки групи П+НСІА.
- Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові відзначали протягом першого 28-денного циклу прийому абемациклібу, він залишався підвищеним, але стабільним протягом усього періоду лікування і оборотним після припинення лікування.
- Огляд ПЯ (серйозних та несерйозних), про які повідомлялося за стандартизованим запитом MedDRA (SMQ) гострої ниркової недостатності, не показав жодних ознак ниркової недостатності/ураження нирок.

Явища з боку печінки:

- У групі А+НСІА повідомлялося про такі відхилення лабораторних показників (за найгіршим ступенем СТСАЕ):
  - Підвищення АЛТ спостерігалось у 47,6% пацієток (3 ступінь, 6,4%; 4 ступінь, 0,6%). Підвищення АСТ спостерігалось у 36,7% пацієток (3 ступінь, 3,8%). Підвищення лужної фосфатази спостерігалось у 17,2% пацієток (3 ступінь, 0,3%). Підвищення рівня білірубіну в крові спостерігалось у 5,1% пацієток (3 ступінь, 0,3%).
- У групі П+НСІА повідомлялося про такі лабораторні відхилення (за найгіршим ступенем СТСАЕ):
  - Підвищення АЛТ спостерігалось у 25,2% пацієток (3 ступінь, 1,9%). Підвищення АСТ спостерігалось у 23,2% пацієток (3 ступінь, 0,6%). Підвищення лужної фосфатази спостерігалось у 13,5% пацієток (3 ступінь, 0,6%). Підвищення рівня білірубіну в крові спостерігалось у 5,8% пацієток (жодне не було 3 або 4 ступеня).
- ПЯВЛ клінічно значущих печінкових проб, про які повідомляв дослідник, відповідали відхиленням у лабораторних печінкових пробах.
- Середній час до початку 3 та 4 ступенів лабораторних явищ підвищення АЛТ в групах А+НСІА та П+НСІА становив відповідно 67,0 та 421,0 днів; середній час до початку лабораторних явищ 3 та 4 ступеня збільшення АСТ становив 62,0 та 535,0 днів відповідно.
- Частота підвищення рівня АЛТ та АСТ, зареєстрована як ПЯВЛ, так і за результатами центрального лабораторного аналізу, була вищою в групі А+НСІА, ніж в групі П+НСІА. Як правило, це підвищення можна було контролювати шляхом зменшення дози або пропуску дози, та воно зникало після припинення лікування. У деяких пацієток спостерігалися поодинокі епізоди підвищення АЛТ та АСТ, які зникали без коригування дози.
- Припинення прийому будь-якого досліджуваного лікарського засобу через ПЯВЛ підвищення АЛТ та АСТ було зареєстровано у 1,8% та 0,6% пацієток відповідно в групі А+НСІА та у жодної пацієтки в групі П+НСІА.

Явища венозної тромбоемболії:

- Більше пацієток в групі А+НСІА відзначали явища венозної тромбоемболії, порівняно з пацієтками групи П+НСІА. Явища, які відзначали пацієтки в групі А+НСІА, включали ТЕЛА (10 пацієток, у тому числі 1 пацієтка з дихальною недостатністю за терміном у повідомленні), ТГВ (8 пацієток; 3 пацієтки мали явища як ТЕЛА, так і ТГВ), а також тромбоемболію без додаткової інформації (1 пацієтка). Повідомлялося про явища ТЕЛА 4 ступеня за вказаним терміном у 1 пацієтки в групі П+НСІА. Як правило, ці явища не призводили до припинення застосування досліджуваного

	<p>лікарського засобу; 4 з 16 пацієток у групі А+НСІА припинили лікування через явище (у тому числі 3 пацієтки зі смертельним результатом та 1 пацієтка, у якої явище припинилося, але пацієтка припинила дослідження). Крім того, явище припинилося у 1 пацієтки, але пацієтка не відновила прийом досліджуваного лікарського засобу. Одинадцять пацієток змогли продовжувати лікування абемациклібом з пропуском прийому досліджуваного лікарського засобу або без нього на момент явища. У всіх пацієток вже існували фактори ризику, які могли сприяти виникненню венозної тромбоемболії. Визначені вихідні фактори ризику в цій популяції були порівнянними для обох груп, за винятком поточного статусу щодо куріння. Однак виникнення ВТЕ у пацієток, які отримували абемацикліб, не було суттєво пов'язане з показником ризику Хорани.</p> <p>Крім перерахованих вище ПЯОІ, до значущих ПЯ на підставі результатів безпеки цього дослідження належать наступні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Пневмоніт та фіброз легенів:</u> ПЯВЛ пневмоніту були зареєстровані у 7 пацієток в групі А+НСІА (1 ступінь, 1 пацієтка; 2 ступінь, 5 пацієток; 5 ступінь, 1 пацієтка). У 1 пацієтки в групі П+НСІА спостерігалось ПЯВЛ 1 ступеня пневмоніту. Крім того, ПЯВЛ легеневого фіброзу були зареєстровані у 4 пацієток у групі А+НСІА (1 ступінь, 1 пацієтка; 2 ступінь, 2 пацієтки; 3 ступінь, 1 пацієтка) і у жодної пацієтки в групі П+НСІА. На основі незалежного огляду вихідних та наступних знімків грудної клітини у цих пацієток, більшість пацієток мали вихідні фіброзні прояви у легенях. У більшості пацієток з пневмонітом (6 з 8 пацієток) спостерігалися двосторонні та осередкові зміни. Клінічні та рентгенологічні дані не є типовими для ятрогенного пневмоніту. Усі 4 пацієтки з легеним фіброзом мали фіброзні прояви при включенні, і у 3 з цих пацієток зміни були двосторонніми та осередковими. Дві з цих пацієток припинили досліджуване лікування через явище легеневого фіброзу.</li> <li>• <u>Алопеція:</u> ПЯВЛ алопеції відзначали 26,6% пацієток у групі А+НСІА (1 ступінь, 25,1%; 2 ступінь, 1,5%) та 10,6% пацієток у групі П+НСІА (1 ступінь, 10,6%).</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<p>MONARCH 3 є другим дослідженням Фази 3, яке демонструє клінічну ефективність абемациклібу у поєднанні з ЕТ у пацієток з раком молочної залози, що загрожує життю, та невиліковним HR+, HER2- раком молочної залози на пізніх стадіях. Дослідження MONARCH 3 показало істотну і значну затримку прогресування захворювання; внаслідок цього потреба в подальшій терапії була відкладена у цих пацієток. В цілому профіль безпеки та переносимості абемациклібу у поєднанні з НСІА був прийнятним для цієї популяції пацієток і відповідав такому, що спостерігався в інших клінічних дослідженнях абемациклібу для лікування раку молочної залози, включаючи MONARCH 2 (дослідження</p>

фази 3 у поєднанні з фулвестрантом). Найчастіші ПЯ були загалом передбачуваними, контрольованими та оборотними. Ці результати демонструють позитивний профіль співвідношення користь-ризик абемациклібу в поєднанні з НСІА в якості первинної ендокринної терапії у жінок у постменопаузі з HR+, HER2- раком молочної залози на пізніх стадіях або метастатичним раком молочної залози.

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації



Возна Іванна Олександрівна

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ  
про клінічне випробування №17**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США <i>(Виробництво готової лікарської форми, контроль якості)</i> Ліллі С.А., Іспанія <i>(Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)</i>
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) –  <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив абемациклібу на фармакокінетику метформіну та кліренс йогексолу; Дослідження ІЗУ-МС-ІРСК  (Effect of Abemaciclib on Metformin Pharmacokinetics and Iohexol Clearance)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	29 серпня 2016 року - 16 грудня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Ці дослідження проводили в 1 дослідному центрі в 1 країні (США).
9. Кількість досліджуваних	Рандомізовано: 40 осіб Отримували лікування (принаймні 1 дозу): 31 плацебо та

		<p>метформін, 33 абемацикліб і метформін, 32 плацебо та йогексол, 33 абемацикліб і йогексол, 4 метформін самостійно (особи з неправильним дозуванням)</p> <p>Завершили дослідження з оцінкою ФК даних: 30 плацебо та метформін, 32 абемацикліб і метформін, 32 плацебо та йогексол, 33 абемацикліб і йогексол</p> <p>Завершили дослідження з подальшим візитом: 25 осіб.</p>
10. Мета та вторинні клінічного випробування	цілі	<p>Основною метою було оцінити вплив 400 мг абемациклібу на фармакокінетику (ФК) метформіну, субстрату для органічного катіонного транспортера-2 (ОСТ2), протеїну 1 екструзії лікарських засобів і токсинів (МАТЕ1) і протеїну 2 екструзії лікарських засобів і токсинів (МАТЕ2-К).</p> <p>Вторинними цілями цього дослідження були оцінка впливу 400 мг абемациклібу на внутрішньовенний кліренс йогексолу (в/в), маркер швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), а також оцінка переносимості абемациклібу після одноразових доз 400 мг при введенні здоровим особам.</p> <p>Пошуковими цілями були оцінка впливу абемациклібу на біомаркери функції нирок у сечі (нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін [NGAL], молекулу пошкодження нирок-1 [KIM-1] і креатинін) та у сироватці крові (цистатин С, NGAL і креатинін).</p>
11. Дизайн випробування	клінічного	<p>Одноцентрове, однократно сліпе, 4-періодне, рандомізоване, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження фази 1 у здорових осіб. Пацієнтів рандомізували до 1 з 4 послідовностей лікування і вони отримували наступне:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Одноразову пероральну дозу плацебо з подальшою одноразовою пероральною дозою 1000 мг метформіну через 5 годин</li> <li>• Одноразову пероральну дозу 400 мг абемациклібу з подальшою одноразовою пероральною дозою 1000 мг метформіну через 5 годин</li> <li>• Одноразову пероральну дозу плацебо з подальшим додаванням 5 мл (3235 мг) розчину Омпіраке 300 (йогексолу) через 8 годин, інфузійне введення приблизно протягом 15 хвилин</li> <li>• Одноразову пероральну дозу 400 мг абемациклібу з подальшим додаванням 5 мл (3235 мг) розчину Омпіраке 300 (йогексолу) через 8 годин, інфузійне введення приблизно протягом 15 хвилин</li> </ul> <p>У кожному досліджуваному періоді пацієнтів приймали до відділу клінічних досліджень (CRU) на -3-й день, щоб забезпечити стабілізацію споживання їжі, та вводили дозу на 1-й день. Пацієнти проживали в CRU до 6-го дня і повертались для подальшого візиту через 16-20 днів після введення останньої дози досліджуваного лікарського засобу.</p>
12. Основні критерії включення		<p>Пацієнти мали бути абсолютно здорові хірургічно стерильні чоловіки або жінки не репродуктивного віку, яким на момент скринінгу було віком не менше 18 років, з індексом маси тіла від 18 до 32 кг/м<sup>2</sup> включно, з розрахунковим кліренсом креатиніну, за рівнянням Кокрофта-Голта, <math>\geq 70</math> мл/хв, і концентрацією креатиніну в сироватці крові в межах діапазону нормальних значень при скринінгу.</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Абемацикліб 400 мг, призначали перорально двічі у вигляді капсул 8×50 мг; постачався з номером партії С618082.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо, 8 капсул вводили двічі; постачався з номером партії С618079.
15. Супутня терапія	Метформін 1000 мг призначали перорально, двічі у вигляді таблетки 1×1000 мг; постачався з номером партії JKR4528A. Розчин ОмпіраQUE 300 (5 мл, що містив 647 мг/мл йогексолу), вводився інфузійно приблизно 15 хвилин двічі; постачався з номером партії 13305687).
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Біоаналітичні:</u> Зразки плазми через 120, 36 і 6 годин аналізували для визначення концентрації абемациклібу, метформіну та йогексолу, відповідно, а зразки сечі - для концентрації метформіну валідованим методом рідинної хроматографії в тандемі з мас-спектрометрією.</p> <p><u>Фармакокінетичні:</u> Оцінки фармакокінетичних параметрів метформіну обчислювали стандартними некамерними методами аналізу. Основними параметрами для аналізу були максимальна концентрація лікарського засобу (<math>C_{max}</math>), час досягнення <math>C_{max}</math> (<math>t_{max}</math>), площа під кривою залежності концентрації від часу (AUC) від нуля до нескінченності (AUC[0-∞]), нирковий кліренс (<math>CL_R</math>) і кліренс видільної системи (<math>CL_{RS}</math>). Інші некамерні параметри обчислювали, у разі необхідності. Оцінки фармакокінетичних параметрів йогексолу, включаючи ШКФ, розраховували за допомогою 2-камерної в/в інфузійної моделі. Оцінки фармакокінетичних параметрів абемациклібу, включаючи AUC(0-∞), <math>C_{max}</math> і <math>t_{max}</math> розраховували стандартними некамерними методами аналізу.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Моніторинг побічних явищ, клінічні лабораторні показники, життєво важливі показники, електрокардіограми безпеки та фізичний огляд. Зразки сироватки аналізували для визначення вмісту цистатину С, NGAL і креатиніну, а сечі - для KIM-1, NGAL і креатиніну.
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетичні:</u> Оцінки фармакокінетичних параметрів плазми та сечі оцінювали для окреслення впливу абемациклібу на ФК метформіну. Log-перетворені оцінки <math>C_{max}</math>, AUC(0-∞), <math>CL_R</math> і <math>CL_{RS}</math> метформіну оцінювали в лінійному дисперсійному аналізі змішаних ефектів із фіксованими ефектами для періоду, послідовності та лікування (метформін з абемациклібом [досліджуване] та метформін з плацебо [стандартне]) та випадковим ефектом для пацієнта. Різниці в лікуванні були перетворені назад, для представлення співвідношення середніх геометричних найменших квадратів (НК) метформіну з абемациклібом і метформіну з плацебо та відповідних 90% довірчих інтервалів (ДІ). <math>t_{max}</math> метформіну аналізували за допомогою критеріїв знакових рангів Вілкоксона. Розраховували медіани різниць між періодами лікування абемациклібом і плацебо, 90% ДІ для медіан різниць і р-значення. Оцінки фармакокінетичних параметрів аналізували з метою визначення впливу абемациклібу на ШКФ, використовуючи метод, подібний до описаного для ФК</p>

	<p>метформіну, де досліджуваним лікуванням був йогексол з абемациклібом, а стандартним - йогексол з плацебо.</p> <p>Безпека: Параметри безпеки перерахували та підсумовували за допомогою стандартної описової статистики. Для оцінки впливу абемациклібу на маркери ниркової функції рівні креатиніну, цистатину С, KIM-1 і NGAL до введення дози (вихідний рівень) порівнювали з рівнями після введення дози, а результати підсумовували за допомогою стандартної описової статистики та графіків.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Чоловіки та жінки не репродуктивного віку, яким на момент скринінгу було віком не менше 18 років</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Введення 400 мг абемациклібу призвело до статистично значущого збільшення на 37% (співвідношення середніх геометричних НК 1,37 [90% ДІ 1,28, 1,46]) і 22% (співвідношення середніх геометричних НК 1,22 [90% ДІ 1,13, 1,30]) середнього геометричного НК AUC(0-∞) і C<sub>max</sub> метформіну, відповідно, порівняно із введенням плацебо. У присутності абемациклібу, t<sub>max</sub> метформіну був приблизно на 0,5 години пізніше (p=0,070), ніж плацебо. Введення 400 мг абемациклібу призвело до статистично значущого зниження CL<sub>R</sub> і CL<sub>RS</sub> метформіну на 45% (співвідношення середнього геометричного НК 0,550 [90% ДІ 0,504, 0,600]) і 62% (співвідношення середнього геометричного НК 0,381 [90% ДІ 0,323, 0,450]), відповідно, порівняно з плацебо. Крім того, середня геометрична частка дози метформіну, що виводиться у незміненому вигляді від нуля до 36 годин після введення дози (f<sub>e</sub>[0-36]) була нижчою, коли метформін вводили з абемациклібом (19,5%) порівняно з плацебо (25,5 %).</p> <p>ШКФ була еквівалентною після одноразової пероральної дози 400 мг абемациклібу або плацебо із співвідношенням середніх геометричних НК 0,982 (90% ДІ 0,958, 1,01) (середні геометричні ШКФ 88,8 і 87,2 мл/хв для періодів плацебо й абемациклібу, відповідно).</p> <p>Експозиція абемациклібу в присутності метформіну та йогексолу в цьому дослідженні з одноразовою дозою 400 мг була такою, як і очікували, із середнім геометричним AUC(0-∞) в діапазоні від 7490 до 7540 нг*год/мл і середнім геометричним C<sub>max</sub> у діапазоні від 230 до 235 нг/мл. Ці експозиції подібні до тих, що очікувалися у рівноважному стані після приймання двічі на день 200 мг абемациклібу. Медіана t<sub>max</sub> становила 9,06 і 7,90 годин у присутності метформіну та йогексолу відповідно, а середнє геометричне t<sub>1/2</sub> становило 23,5 і 21,7 години.</p> <p>Концентрація креатиніну в сироватці крові зростала між 10 і 12 годинами після введення дози, а потім зменшувалась з часом після введення як абемациклібу, так і плацебо, причому максимальна середня зміна вихідного рівня була вищою, а подальше зниження було більш поступовим після введення абемациклібу порівняно з плацебо. Коли концентрації NGAL і KIM-1 у сечі нормалізували до концентрації креатиніну в сечі, виявили, що спостерігається більша варіабельність після введення абемациклібу з метформіном, але жодних інших помітних змін після введення дози в будь-якій з груп.</p>



	<p>На момент досягнення максимальних концентрацій креатиніну після введення дози розрахована ШКФ (рШКФ), розрахована за допомогою калькулятора СКД-ері, показала зниження, що відповідає вищим значенням креатиніну, тоді як коефіцієнт ШКФ, розрахований з використанням цистатину С в той же момент часу, не змінився. Не спостерігали тенденцій щодо концентрації цистатину С, NGAL або KIM-1 у сироватці та/або сечі, що свідчили б про пошкодження нирок після приймання плацебо чи абемациклібу з метформіном або йогексолом. Для цих пошукових ниркових біомаркерів, за винятком цистатину С, між особами спостерігали високу варіабельність. У будь-який період лікування не спостерігали значних змін азоту сечовини в крові.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Одноразові пероральні дози 400 мг абемациклібу добре переносились здоровими особами при застосуванні метформіну або йогексолу; більшість побічних явищ, які виникали під час лікування (TEAE) та вважалися пов'язаними з досліджуванним лікуванням, були легкими за ступенем важкості (ступінь 1 за Загальними критеріями визначення термінології для позначення побічних явищ), мали шлунково-кишковий характер і вирішувались без додаткового приймання лікарських засобів. Один пацієнт мав TEAE 2 ступеня (підвищення активності лужної фосфатази, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та гамма-глутамілтрансферази) приблизно через 14 днів після приймання абемациклібу та метформіну, яке тривало приблизно від 5 до 34 днів і проходило без додаткового приймання лікарських засобів.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одночасне введення абемациклібу суттєво збільшувало експозицію та значно знижувало нирковий кліренс метформіну, клінічно значущого субстрату OCT2, MATE1 і MATE2-K, що відповідає інгібуванню ниркових транспортерів OCT2, MATE1 і MATE2-K. Слід бути обережними при одночасному застосуванні абемациклібу та метформіну.</li> <li>• Абемацикліб не впливав на ШКФ, яку вимірювали за допомогою кліренсу йогексолу.</li> <li>• рШКФ, обчислена з використанням креатиніну в сироватці (СКД-Ері) показала зниження після введення дози абемациклібу, що не відображає фактичну ШКФ; тоді як рШКФ обчислена за допомогою цистатину С після введення дози абемациклібу, не змінилася та більше відповідає фактичній ШКФ.</li> <li>• Введення 400 мг абемациклібу з 1000 мг метформіну або 3235 мг йогексолу добре переносили здорові особи.</li> </ul>

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в Україні

Представництво Елі Ліллі Восток С.А.  
Менеджер з реєстрації

Возна Іванна Олександрівна



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ  
про клінічне випробування №18**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Верзеніо (Verzenio®)
2. Заявник	Елі Ліллі Недерленд Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Ліллі дель Карібе Інк., США (Виробництво готової лікарської форми, контроль якості) Ліллі С.А., Іспанія (Первинна та вторинна упаковка, контроль якості, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє); Згідно п.9 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом МОЗ від 26 серпня 2005 (у редакції наказу МОЗ від 23 липня 2015 № 460) – <i>Лікарський засіб, який був ліцензований Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою.</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	MonarchE: рандомізоване відкрите дослідження 3 фази з оцінки абемациклібу в комбінації зі стандартною ад'ювантною ендокринною терапією в порівнянні із застосуванням лише стандартної ад'ювантної ендокринної терапії у пацієнтів із позитивним по гормональним рецепторам, негативним за рецептором епідермального фактора росту людини 2-го типу раком молочної залози на ранніх стадіях, з ураженням регіональних лімфатичних вузлів та високим ризиком рецидиву. Дослідження ІЗУ-МС-ІРСФ (MonarchE: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	12.07.2017–20.05.2020 (проміжний звіт)

8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Бразилія, Канада, Китай, Чеська Республіка, Данія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Греція, Гонконг, Угорщина, Індія, Ізраїль, Італія, Японія, Південна Корея, Мексика, Нідерланди, Нова Зеландія, Польща, Португалія, Пуерто-Ріко, Румунія, Російська Федерація, Саудівська Аравія, Сінгапур, Південна Африка, Іспанія, Швеція, Тайвань, Туреччина, Великобританія, Україна, Сполучені Штати Америки.
9. Кількість досліджуваних	<p>Кількість учасників (заплановано та проаналізовано):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Заплановано для набору в дослідження: приблизно 4580.</li> <li>• Рандомізовано: 5637</li> <li>• Отримували лікування: Вибірка всіх рандомізованих пацієнтів згідно з призначеним лікуванням (ІТТ-популяція) (5637 пацієнтів), вибірка для аналізу безпеки (5591 пацієнт), вибірка Ki67H (2495 пацієнтів), вибірка пацієнтів Когорти 1 (5120 пацієнтів), вибірка пацієнтів Когорти 2 (517 пацієнтів), вибірка C1-Ki67H (2001 пацієнт), вибірка C1-Ki67L (1913 пацієнтів), вибірка для оцінки фармакокінетики (486 пацієнтів).</li> <li>• Завершили дослідження: 707.</li> </ul>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><u>Мета:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити ефективність з точки зору виживаності без ознак інвазивного захворювання (ВБОІЗ) у пацієнтів із HR+, HER2– раком молочної залози на ранній стадії при застосуванні абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ендокринною терапією порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ендокринної терапії.</li> </ul> <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити ефективність за ВБОІЗ у пацієнтів із HR+, HER2– раком молочної залози на ранній стадії, у яких індекс Ki-67 перед лікуванням становив <math>\geq 20</math> % за даними центральної лабораторії.</li> <li>• Оцінити ефективність абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ендокринною терапією порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ендокринної терапії з точки зору виживаності без віддалених рецидивів (ВБВР) та загальної виживаності (ЗВ).</li> <li>• Оцінити профіль безпеки абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ендокринною терапією порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ендокринної терапії.</li> <li>• Оцінити взаємозв'язок між застосуванням абемациклібу та клінічними результатами (з точки зору ефективності та безпеки).</li> <li>• Оцінити абемацикліб в комбінації з ад'ювантною ендокринною терапією порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ендокринної терапії з точки зору пов'язаної зі здоров'ям якості життя за оцінками онкологічних пацієнтів (зокрема з раком молочної залози) (опитувальник функціональної оцінки терапії раку молочної залози [FACT-B] з 37 пунктів), симптомів, характерних для ендокринної терапії (підшкала FACT-ES із 19 пунктів, 2 пункти шкали функціональної оцінки терапії хронічного</li> </ul>

	<p>захворювання [FACIT] щодо когнітивних симптомів і 3 пункти шкали FACIT для симптомів з боку сечового міхура), а також втоми, яка виникала під час застосування абемациклібу та/або ендокринної терапії (підшкала FACIT-F з 13 пунктів).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити стан здоров'я з метою інформативного моделювання рішень для економічної оцінки здоров'я за допомогою Європейського опитувальника для оцінки якості життя EQ-5D-5L.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>MonarchE — це багатоцентрове, рандомізоване, відкрите дослідження фази 3 з оцінки ефективності абемациклібу в комбінації зі стандартною ад'ювантною ендокринною терапією (ЕТ) порівняно із застосуванням лише ЕТ у пацієнтів із ураженням лімфатичних вузлів, інвазивним, резектованим, HR+, HER2– раком молочної залози на ранній стадії, які завершили радикальну локорегіонарну терапію з неoad'ювантною чи ад'ювантною хіміотерапією або без такої, та у яких був високий ризик рецидиву захворювання. Пацієнти з ураженням щонайменше 1 лімфатичного вузла були розподілені в 2 когорти:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Когорта 1: набиралася на підставі таких характеристик як ступінь ураження пахвових лімфовузлів, розмір пухлини, ступінь або комбінація будь-яких із цих ознак.</li> <li>Когорта 2: набиралася на підставі наявності 1–3 pALN (пахвових лімфовузлів із позитивним результатом біопсії) та високого (<math>\geq 20</math> %) індексу Ki-67 за оцінкою центральної лабораторії.</li> </ol> <p>Згідно з критеріями включення, такі пацієнти не могли бути відібрані до Когорти 1.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Дослідники набирали пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком <math>\geq 18</math> років із HR+, HER2– раком молочної залози на ранній стадії, які мали показник загального стану (ЗС) <math>\leq 1</math> за шкалою Європейської об'єднаної онкологічної групи (ECOG). У дослідження не включалися пацієнти з метастатичним захворюванням, РМЗ без ураження лімфатичних вузлів або запальним РМЗ, а також пацієнти з РМЗ в анамнезі (виняток: іпсилатеральна протокова карцинома <i>in situ</i>, з приводу якої застосовували лише локорегіонарну терапію <math>\geq 5</math> років тому). Пацієнти, які отримували супутню екзогенну гормональну терапію для лікування розладів репродуктивної системи, також не включалися в дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><b>Абемацикліб (Група А):</b> Абемацикліб 150 мг двічі на добу з інтервалом не менше 6 годин між прийомами. Абемацикліб застосовували у вигляді капсул або таблеток по 50 мг.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Ендокринна терапія (Групи А і В): Стандартна ЕТ (за вибором лікарів) згідно з інформацією про препарат.</p>
15. Супутня терапія	<p>Не застосовувалась.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><i>Оцінка ефективність абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ у пацієнтів із HR+, HER2– РМЗ на ранній стадії:</i></p> <p><b>Критерії оцінки ефективності</b> - Виживаність без ознак інвазивного захворювання (ВБІЗ) відповідно до стандартизованих критеріїв оцінки.</p>

	<p><i>Оцінка ефективності абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ у пацієнтів із HR+, HER2– РМЗ на ранній стадії, у яких індекс Ki-67 до лікування становив <math>\geq 20</math> % за оцінкою центральної лабораторії:</i></p> <p><u>Критерії оцінки ефективності</u> - Вживаність без ознак інвазивного захворювання (ВБОІЗ) відповідно до стандартизованих критеріїв оцінки.</p> <p><i>Оцінка ефективності абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ у пацієнтів із HR+, HER2– РМЗ на ранній стадії:</i></p> <p><u>Критерії оцінки ефективності</u> - Вживаність без віддалених рецидивів (ВБР) та загальна виживаність (ЗВ).</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><i>Оцінка профілю безпеки абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ у пацієнтів із HR+, HER2– РМЗ на ранній стадії:</i></p> <p><u>Критерії оцінки безпеки</u> - побічні явища, які виникли протягом лікування (ПЯПЛ), серйозні побічні явища та госпіталізації, лабораторні показники, життєво важливі показники, фізичний огляд.</p> <p><i>Оцінка показників пов'язаних зі здоров'ям та якістю життя при застосуванні абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ.</i></p> <p><u>Критерії оцінки безпеки</u> – опитувальник функціональної оцінки терапії раку молочної залози [FACT-B] з 37 пунктів), симптомів, характерних для ендокринної терапії (підшкала FACT-ES із 19 пунктів, 2 пункти шкали функціональної оцінки терапії хронічного захворювання [FACIT] щодо когнітивних симптомів і 3 пункти шкали FACIT для симптомів з боку сечового міхура, в тому, яка виникала під час застосування абемациклібу та/або ендокринної терапії (підшкала FACIT-F з 13 пунктів).</p> <p><i>Оцінка стану здоров'я з метою інформативного моделювання рішень для економічної оцінки здоров'я при застосуванні абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ:</i></p> <p><u>Критерії оцінки безпеки</u> - EQ-5D-5L</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><u>Ефективність:</u></p> <p>1. <i>Оцінка ефективності абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ у пацієнтів із HR+, HER2– РМЗ на ранній стадії:</i></p> <p>Вживаність без ознак захворювання (ВБОЗ) оцінювали в такому ієрархічному порядку: в ІТТ-популяції, у вибірці Ki67H, потім у вибірці C1-Ki67H, кожне оцінювання проводилося після аналізу в попередній вибірці. Перевірку гіпотез проводили за 1-стороннім критерієм, із рівнем значущості 0,025 і застосуванням 95 % довірчого інтервалу (ДІ).</p> <p>Щоб перевірити гіпотезу про вищу ефективність абемациклібу в комбінації з ЕТ порівняно з ЕТ, проводили аналіз ВБОІЗ в ІТТ-популяції та використовували лог-ранговий критерій, стратифікований в інтерактивній системі з доступом через інтернет (IWRS) за географічним регіоном, попереднім лікуванням та менопаузальним статусом.</p>

Окрім межі р-значення щодо позитивних результатів ефективності, була задалегідь визначена межа співвідношення ризиків (СР) безперспективності дослідження, яка становила 0,95. Про безперспективність слід було заявити під час другого проміжного аналізу, якщо отримане значення СР перевищувало 0,95.

2. *Оцінка ефективність абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ у пацієнтів із HR+, HER2- РМЗ на ранній стадії, у яких індекс Ki-67 до лікування становив  $\geq 20$  % за оцінкою центральної лабораторії:*

Див. статистичні методи оцінки первинної кінцевої точки, які застосовувались у вибірках Ki67H та C1-Ki67H.

Примітка: Планувалося, що ВБОІЗ у групі C1-Ki67H оцінюватимуть послідовно в тому випадку, якщо результати оцінки ВБОІЗ як в ІТТ-популяції, так і у вибірці Ki67H виявляться позитивними, при цьому буде застосовано фіксований 2-сторонній критерій із межею р-значення на рівні 0,02. Оскільки на момент 2-го проміжного аналізу (ПА2) показник ВБОІЗ у вибірці Ki67H не був статистично значущим, статистичну перевірку у вибірці C1-Ki67H на той час не проводили.

3. *Оцінка ефективність абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ у пацієнтів із HR+, HER2- РМЗ на ранній стадії:*

Описані вище аналізи для оцінки ВБОІЗ були також проведені щодо ВБВР (в ІТТ-популяції). Для контролю загальної помилки I типу при рівні значущості 0,025 (односторонній критерій) щодо ЗВ в усіх пацієнтів, рандомізованих до Когорт 1 і 2, застосовували стратегію послідовного аналізу. Тобто ЗВ оцінювали лише в тому випадку, якщо показники ВБОІЗ у вибірках ІТТ, Ki67H і C1-Ki67H були значущими.

#### Безпека:

1. *Оцінка профілю безпеки абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ у пацієнтів із HR+, HER2- РМЗ на ранній стадії:*

Аналіз безпеки включав огляд зазначених нижче побічних явищ, які виникли протягом лікування (ПЯПЛ), включно з оцінкою ступеня тяжкості та можливого зв'язку з досліджуваним препаратом та/або досліджуваним лікуванням:

- серйозні побічні явища (СПЯ), в тому числі можливий зв'язок із досліджуваним лікуванням;
- ПЯ, які призвели до необхідності коригування дози;
- припинення прийому досліджуваного препарату через ПЯ або смерть;
- аномальні зміни лабораторних показників, які виникли протягом лікування;
- основні фізіологічні показники.

2. *Оцінка показників пов'язаних зі здоров'ям та якістю життя при застосуванні абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ.*

Модель повторних вимірювань зі змішаним ефектом була

	<p>застосована для порівняння груп лікування шляхом оцінки за кожним із підсумкових балів і вибраних показників. Підсумкові бали розраховувалися згідно з рекомендаціями до застосування шкали FACIT. За показник величини ефекту було взято половину стандартного відхилення (0,5 SD). При аналізі окремих показників значущою визнавалася зміна в один бал.</p> <p>3. <i>Оцінка стану здоров'я з метою інформативного моделювання рішень для економічної оцінки здоров'я при застосуванні абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ.</i> Аналізи описані в плані статистичного аналізу.</p>						
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком <math>\geq 18</math> років.</p>						
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><i>Оцінка ефективності абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ у пацієнтів із HR+, HER2- РМЗ на ранній стадії:</i> Події ВБОІЗ = 323 (Група А: 136, Група В: 187), медіана часу подальшого спостереження (місяців): (Група А: 15,4, Група В: 15,5) 2-стороннє значення <math>p = 0,0096</math> СР (95 % ДІ) = 0,747 (0,598; 0,932) Показник ВБОІЗ через 24 місяці: Група А = 92,2 %, Група В = 88,7 %</p> <p><i>Оцінка ефективності абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ у пацієнтів із HR+, HER2- РМЗ на ранній стадії, у яких індекс Ki-67 до лікування становив <math>\geq 20</math> % за оцінкою центральної лабораторії</i> Вибірка Ki67H</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Події ВБОІЗ = 154 (Група А: 64, Група В: 90)</li> <li>• 2-стороннє значення <math>p = 0,03663</math></li> </ul> <p>Вибірка C1-Ki67H:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Події ВБОІЗ = 140 (Група А: 55, Група В: 85)</li> <li>• 2-стороннє значення <math>p =</math> не перевірялося</li> </ul> <p><i>Оцінка ефективності абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ у пацієнтів із HR+, HER2- РМЗ на ранній стадії:</i> Події ВБВР = 258 (Група А: 106, Група В: 152) СР (95 % ДІ) = 0,717 (0,559; 0,920) Показник ВБВР через 24 місяці: Група А = 93,6 %, Група В = 90,3 % Дані щодо ЗВ є незрілими: 39 випадків смерті (1,4 %) у Групі А та 37 випадків смерті (1,3 %) у Групі В.</p>						
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><i>Оцінка профілю безпеки абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ЕТ порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ЕТ у пацієнтів із HR+, HER2- РМЗ на ранній стадії:</i> ПЯПЛ та СПЯ: Огляд ПЯ у вибірці для аналізу безпеки</p> <table border="1" data-bbox="671 2000 1477 2058"> <thead> <tr> <th data-bbox="671 2000 954 2058">n (%)<sup>a</sup></th> <th data-bbox="954 2000 1182 2058">Група А</th> <th data-bbox="1182 2000 1477 2058">Група В ЕТ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	n (%) <sup>a</sup>	Група А	Група В ЕТ			
n (%) <sup>a</sup>	Група А	Група В ЕТ					

	Абемацикліб + ЕТ N=2791	N=2800
Пацієнти з $\geq 1$ ПЯПЛ	2731 (97,9)	2410 (86,1)
Пацієнти з $\geq 1$ ПЯПЛ ступеня $\geq 3$ за Загальними термінологічними критеріями побічних явищ (СТСАЕ)	1281 (45,9)	361 (12,9)
Явище пов'язане з досліджуваним лікуванням <sup>b</sup>	1040 (37,3)	67 (2,4)
Пацієнти з $\geq 1$ СПЯ, що виникли протягом лікування	344 (12,3)	202 (7,2)
Пацієнти, які припинили досліджуване лікування внаслідок ПЯ	172 (6,2)	21 (0,8)
Пацієнти, які припинили досліджуване лікування внаслідок СПЯ	23 (0,8)	9 (0,3)
Пацієнти, які померли внаслідок ПЯ протягом досліджуваного лікування <sup>c</sup>	10 (0,4)	5 (0,2)
Пацієнти, які померли внаслідок ПЯ протягом 30 днів після припинення досліджуваного лікування <sup>c</sup>	1 (0,0)	1 (0,0) <sup>d</sup>
Пацієнти, які померли внаслідок ПЯ через 30 днів і більше після припинення досліджуваного лікування <sup>c</sup>	2 (0,0)	2 (0,0)

<sup>a</sup> Пацієнти, яких можна віднести до >1 категорії.

<sup>b</sup> Включає явища, які, за оцінкою дослідника, були пов'язані з досліджуваним лікуванням.

<sup>c</sup> Випадки смерті також були включені як СПЯ та явища припинення лікування внаслідок ПЯ.

<sup>d</sup> Це один пацієнт у групі В помер протягом 30 днів після припинення досліджуваного лікування. Це ПЯ 5-го ступеня було внесено до бази даних, але без зазначення характеру смерті, тому воно не відображене в цьому показнику.

#### Лабораторні показники:

- Рівень креатиніну залишався вищим за норму під час досліджуваного лікування та повертався до вихідного значення після припинення лікування. Це не супроводжувалося погіршенням функції нирок.
- Відхилення гематологічних лабораторних показників  $\geq 3$  ступеня, зниження кількості лейкоцитів, зниження кількості нейтрофілів, анемія, зниження кількості лімфоцитів, зниження кількості тромбоцитів загалом узгоджувалися з відповідними зареєстрованими ПЯПЛ.
- Лабораторні показники, характерні для гіпокаліємії, гіпонатріємії та гіпокальціємії, були зареєстровані у більшості



	<p>кількості пацієнтів Групи А, однак це були переважно явища 1 ступеня. Явища <math>\geq 2</math> ступеня в обох групах спостерігалися рідко.</p> <p><u>Основні фізіологічні показники та фізичні обстеження:</u> Під час візитів у межах дослідження клінічно значущих змін не спостерігалося.</p> <p><i>Оцінка показників пов'язаних зі здоров'ям та якістю життя при застосуванні абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ET порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ET:</i> Загальні бали за шкалами FACT-B, FACT-ES (ESS19 та ESS23) і FACIT-F: середні показники та зміни від вихідного рівня були приблизно однакові в обох групах. Зміни були меншими, ніж мінімальна значуща різниця (MID), яка становила 0,5 від SD на вихідному рівні. FACIT (симптоми з боку сечового міхура та когнітивні симптоми): в обох групах показники на вихідному рівні були подібними, у більшості пацієнтів вони становили 0 або 1 бал, що свідчить про відсутність або незначність побічних ефектів препарату.</p> <p><i>Оцінка стану здоров'я з метою інформативного моделювання рішень для економічної оцінки здоров'я при застосуванні абемациклібу в комбінації з ад'ювантною ET порівняно із застосуванням лише ад'ювантної ET:</i> EQ-5D-5L: середні показники та зміни від вихідного рівня були приблизно однакові в обох групах. Зміни були меншими, ніж мінімальна значуща різниця (MID), яка становила 0,5 від SD на вихідному рівні.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>За даними ПА2 в дослідженні monarchE, абемацикліб у комбінації з ET продемонстрував статистично та клінічно значуще покращення показників ВБОІЗ порівняно із застосуванням лише ET при інвазивному, резектованому, з ураженням лімфатичних вузлів, HR+, HER2- PM3, а також мав прийнятний, контрольований і керований профіль безпеки. Абемацикліб може стати потенційним варіантом для покращення стандартної ET, зменшуючи ризик рецидиву в пацієнтів із високою ймовірністю віддаленого рецидиву, що є невиліковним і загрозливим для життя.</p>

Представник Заявника Елі Ліллі  
Недерленд Б.В., Нідерланди в  
Україні

Представництво Елі Ліллі Восток  
С.А.  
Менеджер з реєстрації



Возна Іванна Олександрівна