

Додаток 29

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

Звіт про доклінічні дослідження

1. Найменування лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ПАДЦЕВ
1) Тип лікарського засобу, для якого проведено або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
2) Проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтуйте
2. Фармакологія:	<p>Енфортумабу ведотин — це лікарський засіб типу кон'югат-антитіло (<i>ADC</i>), що складається з повністю людських антитіл IgG1κ, кон'югованих з монометилом, який руйнує мікро-трубочки ауристатину E (<i>ММАЕ</i>), із залученням maleimido-caproyloвого лінкеру, що розщеплюється протеазою типу валін-цитрулін (<i>vc</i>).</p> <p>Спочатку була виконана комплексна програма доклінічної розробки зі сполукою <i>ADC</i>, отриманою із гібридною клітинною лінією, AGS-22M6E. Згодом сполука <i>ADC</i>, що отримала назву енфортумабу ведотин, була отримана із клітинною лінією яєчників китайського хом'яка; розробка була реалізована для покращення виходу готової субстанції, поліпшення якості та забезпечення стабільного процесу виробництва. Обидві зазначені сполуки <i>ADC</i> мають однакову послідовність амінокислот, лінкер і цитотоксичний засіб. Порівнянність (практична еквівалентність) між енфортумабу ведотином та сполукою AGS-22M6E була підтверджена розширеними аналітичними дослідженнями та підтвердженими еквівалентними біологічними характеристиками, а також доклінічними допоміжними токсикологічними дослідженнями та клінічним допоміжним випробуваннями, у яких фармакокінетичні та токсичні профілі були порівнянними. Для реалізації цієї програми в доклінічних дослідженнях використовувалися обидві вищезазначені сполуки типу <i>ADC</i>; для полегшення розуміння ми посилаємось на обидва препарати (енфортумабу ведотин і AGS-22M6E) як взаємозамінні та надалі позначені як «<i>ADC</i>».</p>
1) Первинна фармакодинаміка	<p>Енфортумабу ведотин зв'язує нектин-4, молекулу клітинної адгезії, яка розширено (у великій кількості) експресується при карциномі сечового міхура (<i>in vitro</i>)</p> <p>Нектин-4 є членом надродина імуноглобулінів глікопротеїнів, які опосередковують міжклітинну адгезію. Було досліджено сполуку <i>ADC</i>, щоб визначити специфічне зв'язування з іншими гомологами нектину (нектин-1, нектин-2 і нектин-3). Сполука <i>ADC</i> специфічно зв'язувалася з трансфікованими клітинами, що експресують нектин-4, але не зв'язувався з клітинами, трансфікованими для експресії інших гомологів нектину. Сполука <i>ADC</i> продемонструвала вищу та подібну афінність зв'язування та цитотоксичність до клітин, що експресують нектин-4 людини, мавп <i>Synotolagus</i> і шурів, ніж до клітин, що експресують нектин-4 миші, таким чином підтверджуючи належний вибір видів, використаних у токсикологічних дослідженнях.</p> <p>Було показано, що нектин-4 дуже поширений при карциномі сечового міхура; відсоток усіх суб'єктів попереднього скринінгу на рак сечового міхура, позитивних на експресію нектину-4, становив 98,3%. Імуногістохімічна експресія нектину-4 у більшості випадків карциноми сечового міхура була від високого до помірного ступеню.</p>

Висока експресія та поширеність цього мембранно-експресованого білка при карциномі сечового міхура є основою методики використання нектину-4 як мішені *ADC* для терапії уротеліальних карцином.

Первинна фармакодинаміка (*in vitro*)

Вважається, що первинна біологічна активність *ADC* є результатом багатоетапного процесу. Зв'язування *ADC* із нектином-4 на поверхні пухлинної клітини ініціює інтерналізацію комплексу *ADC* + нектин-4, який потім переміщується до лізосомального компартменту, де *ММАЕ* вивільняється всередині клітини через протеолітичне розщеплення лінкера.

Дослідження *in vitro* продемонстрували інтерналізацію *ADC* клітинами, що експресують нектин-4. Пік інтерналізації відбувся через 4 години, у цей час більшість молекул *ADC* була пов'язана з лізосомами. Було показано, що внутрішньоклітинне вивільнення *ММАЕ* з *ADC* відбувається лише в позитивних клітинах по нектину-4. Клітини, трансфіковані нектином-4, інкубовані з 1000 нг/мл енфортумабу ведотину, показали рівень 249 нмоль/л *ММАЕ* у внутрішньоклітинному компартменті. Дослідження цитотоксичності *in vitro* підтвердили здатність *ADC* викликати апоптоз у трансфікованих та ендогенно експресуючих нектин-4 клітинах. Крім того, *ADC* викликав непрямий спостережний ефект, знищуючи навколишні негативні по нектину-4 пухлинні клітини.

Первинна фармакодинаміка (*in vivo*)

Ефективність *ADC in vivo* досліджували на серії отриманих (у пацієнтів) ксенотрансплантатів сечового міхура. Сполука *ADC* пригнічувала ріст пухлини ксенотрансплантатів клітин карциноми сечового міхура людини AG-B1 (у пацієнтів), у дозі 0,8 мг/кг, що призводило до інгібування росту пухлини на рівні 75,7%. Це дослідження продемонструвало відсутність ефекту (впливу) некон'югованих антитіл, тоді як сполука *ADC* пригнічувала ріст уротеліальної пухлини *in vivo*. Сполука *ADC* також пригнічувала ріст пухлини ксенотрансплантатів клітин карциноми сечового міхура людини AG-B8 (у пацієнтів), у найнижчій випробуваній дозі (0,5 мг/кг). Зазначені експерименти підтвердили чутливість уротеліальної карциноми (раку) до опосередкованої *ADC* доставки *ММАЕ* до клітин карциноми сечового міхура, що експресують нектин-4.

• Подібна цитотоксичність проти нектину-4 дикого (природного) типу та сплайс-варіанту (*in vitro*)

Сплайс-варіант нектину-4 був ідентифікований за допомогою експериментів із клонування в групі тканин карциноми сечового міхура. Це отримано із транскрипту, у якому відсутній екзон 8, що призводить до делеції 25 амінокислот у внутрішньоклітинному домені білка нектин-4. У клітинах, що експресують «дикий» тип або сплайс-варіант, сполука *ADC* викликала подібну цитотоксичну відповідь *in vitro*. Це свідчить про те, що енфортумабу ведотин буде однаково ефективним проти дикого типу та сплайс-варіанту при експресії на пухлинних клітинах.

Нектин-1 не пригнічує активність енфортумабу ведотину (*in vitro*)

Нектин-4 утворює гетеродимер із нектином-1 між клітинами. Сполука *ADC* показала випередження розчинного нектину-1 у зв'язуванні з нектином-4 (було показано у конкурентному аналізі за допомогою проточної цитометрії), що свідчить про те, що епітоп зв'язування *ADC* перекривається з сайтом взаємодії нектину-1 на нектині-4. Додавання білка Nectin-1-Fc не змінювало опосередковану цитотоксичність *ADC* на клітинах, що експресують нектин-4, у концентраціях ≥ 25 -кратної дози *ADC*. Описані експерименти демонструють, що активність *ADC* не інгібується нектином-1.

Вплив ефекту незалежної оцінки внаслідок вивільнення *ММАЕ* з цільових пухлинних клітин (*in vitro*)

Енфортумабу ведотин викликає пряме знищення пухлинних клітин, позитивних по нектину-4 та має непрямий суб'єктивно оцінений вплив на знищення навколишніх пухлинних клітин, негативних по нектину-4.

	Цитотоксичний ефект був опосередкований поглинанням енфортумабу ведотину цільовою клітинною популяцією та внутрішньоклітинним вивільненням сполуки <i>ММАЕ</i> , яка потім може дифундувати до сусідніх клітин. Це було підтверджено демонстрацією цитотоксичних ефектів, негативних по нектину-4 клітин при інкубації з позитивними по нектину-4 клітинами, але не при інкубації окремо. Була також зареєстрована відсутність цитотоксичних ефектів як на нектин-4-позитивну, так і на нектин-4-негативну популяції, коли спільні культури інкубували з нецільовим моноклональним антитілом, кон'югованим із <i>ММАЕ</i> .
2) Вторинна фармакодинаміка	Жодних вторинних фармакодинамічних досліджень <i>ADC</i> не проводилося.
3) Фармакологія безпеки	<p>Був зареєстрований ефект (пов'язаний з концентрацією) сполуки <i>ММАЕ</i> інгібувати калієву провідність, який було відзначено для половини максимальної інгібуючої концентрації, яка перевищувала 100 мкмоль /л (у 19405 разів вище, ніж C_{max} <i>ММАЕ</i> у людини, який спостерігається після введення енфортумабу ведотину в рекомендованій клінічній дозі), що свідчить про те, що енфортумабу ведотин створював би незначний або не становив би жодного ризику ефектів для інтервалу <i>QT</i>. Цей висновок підтверджується спостереженням про те, що внутрішньовенне введення <i>AGS-22M6E</i> у дозах до 6 мг/кг (показник C_{max} <i>ADC</i> у 5,5 разів перевищує C_{max} пацієнта в рекомендованій клінічній дозі) мавпам <i>Cynomolgus</i> не впливало на параметри електрокардіограми, включаючи інтервал <i>QTc</i> та показник <i>RR</i> (частота серцевих скорочень), а також не впливав на параметри гемодинаміки (артеріальний тиск). Не було повідомлень про аномальну поведінку або респіраторні ефекти при дозах до 10 мг/кг у щурів або при дозах 3 мг/кг енфортумабу ведотину та до 6 мг/кг <i>AGS-22M6E</i> у мавп <i>Cynomolgus</i>. Нарешті, після внутрішньовенного введення будь-якого препарату енфортумабу ведотину не було відмічено змін температури тіла або частоти дихання, пов'язаних із досліджуваним засобом енфортумабу ведотину або <i>AGS-22M6E</i> (3 мг/кг) у мавп <i>Cynomolgus</i>.</p> <p>Підсумовуючи, слід зазначити, що не було виявлено жодних ефектів <i>ADC</i> на серцево-судинну, центральну нервову та дихальну системи при системному впливі, що в 5,5 разів перевищує показники C_{max} людини при застосуванні ЛЗ у рекомендованій клінічній дозі.</p>
4) Фармакодинамічні взаємодії	Дослідження фармакодинамічної взаємодії <i>ADC</i> не проводились.
3. Фармакокінетика:	
1) Аналітичні методи та звіти про їх валідацію	Рівні <i>ADC</i> і загальні титри антитіл (<i>TA_b</i>) у сироватці крові (щурів і мавп <i>Cynomolgus</i>) визначали за допомогою валідованого імуносорбційного імуоферментного аналізу (<i>ELISA</i>). Концентрації <i>ММАЕ</i> у сироватці крові щурів і мавп <i>Cynomolgus</i> вимірювали з використанням рідинної хроматографії з тандемною маспектрометрією. Наявність антитерапевтичних антитіл (<i>ATA</i>) у сироватці крові виявляли за допомогою методу <i>ELISA</i> та «мостового» формату, з використанням <i>AGS-22M6E</i> або енфортумабу ведотину для захоплення та виявлення.
2) Поглинання	Токсикокінетичні профілі (у мавп <i>Cynomolgus</i>) енфортумабу ведотину і <i>AGS-22M6E</i> були порівнянні з використанням середніх геометричних співвідношень між енфортумабу ведотином (тестовий матеріал) і <i>AGS-22M6E</i> (еталонний /референтний/ матеріал) для показників AUC_{168h} і C_{max} (1,14 і 1,26 відповідно для <i>ADC</i>) після внутрішньовенного введення дози 3 мг/кг. Показники частоти утворення антитіл <i>ATA</i> для енфортумабу ведотину і <i>AGS-22M6E</i> виявилися подібними (у мавп <i>Cynomolgus</i>). Оскільки токсикокінетичні профілі та показники частоти появи <i>ATA</i> для <i>AGS-22M6E</i> та енфортумабу ведотину можна порівняти, дані токсикокінетики <i>AGS-22M6E</i> застосовні до розуміння фармакокінетичного профілю енфортумабу ведотину.

	<p>Експозиція AGS-22M6E, визначена за показниками AUC та C_{max} для ADC і Tab, була приблизно пропорційною дозі у щурів (від 2 до 10 мг/кг) і мавп <i>Synomolgus</i> (від 1 до 6 мг/кг). Не виявлено відмінностей за статтю піддослідних у токсикокінетиці ADC і Tab. Як у щурів, так і у мавп <i>Synomolgus</i> системна експозиція Tab, визначена за AUC, була більшою порівняно з ADC через постійно вищі концентрації Tab у сироватці крові, особливо в більш пізні моменти часу. Кінцевий період напівжиття /напіввиведення/ ($t_{1/2}$) ADC становив 0,887-1,29 дня у щурів і 0,700-1,72 дня у мавп <i>Synomolgus</i>, тоді як діапазон $t_{1/2}$ для Tab становив 1,33 - 2,16 дня у щурів і 1,02 -2,75 дня у мавп <i>Synomolgus</i>. Не зареєстровано значного системного накопичення в ADC, Tab і $MMAE$, при графіку дозування AGS-22M6E один раз на тиждень, але присутність антитіл ATA супроводжувалась тенденцією до зниження загальних показників кривої AUC після введення повторної дози. Загалом частота появи ATA при застосуванні ADC виявилася вищою у мавп <i>Synomolgus</i>, ніж у щурів. Експозиція $MMAE$ після введення AGS-22M6E була приблизно пропорційною дозі у щурів і мавп <i>Synomolgus</i>. Токсикокінетика $MMAE$ після введення AGS-22M6E виявилася обмеженою показниками швидкості формації.</p>
3) Розподіл	<p>Було показано, що сполука $MMAE$ не сильно зв'язувалася з білками плазми у тварин або людей, але встановлена залежність від виду, з вищими рівнями зв'язування в білках плазми людини та щурів порівняно з плазмою мишей та мавп <i>Synomolgus</i>. Для $MMAE$ було показано залежне від виду співвідношення концентрацій у крові і плазмі, яке було < 1 у крові людини, але загалом > 1 у крові миші, щура та мавп <i>Synomolgus</i>. Сполука 3H-$MMAE$ була добре розподілена у щурів <i>Long-Evans</i>, при цьому виведення радіоактивності з більшості тканин спостерігалось через 96 годин після введення дози.</p>
4) Метаболізм	<p>Метаболізм $MMAE$ був подібним у гепатоцитах щурів, мавп <i>Synomolgus</i> та людини з утворенням однакових метаболітів. Дослідження <i>in vitro</i> з панеллю рекомбінантних людських ферментів цитохрому P450 (CYP) показало, що сполука $MMAE$ головним чином метаболізується CYP3A4.</p>
5) Елімінація	<p>Дослідження балансу мас проводили на щурах після одноразової внутрішньовенної дози 3H-$MMAE$. Основним шляхом виведення у щурів був фекальний, причому виділення із сечею становило $< 15\%$ дози. Незмінена сполука $MMAE$ була переважним компонентом, який виводився як із сечею, так і з калом.</p>
6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні дослідження)	<p>Для $MMAE$ було встановлено, що ця сполука є квазінеоборотним інгібітором, що заснований на механізмі CYP3A4/5, але не індуктором CYP1A2, 2B6 або 3A4/5. Сполука $MMAE$ була субстратом P-глікопротеїну (P-gp), але не субстратом білка резистентності до раку молочної залози (BCRP), протеїна, пов'язаного з множинною лікарською стійкістю (MRP) 2, поліпептиду, що транспортує органічні аніони (OATP) 1B1 або 1B3, транспортера органічних катіонів (OCT) 2 або переносник органічних аніонів (OAT) 1 або 3. Сполука $MMAE$ не була інгібітором насоса виведення жовчних солей (BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 або OATP1B3 у клінічно значущих концентраціях.</p>
7) Інші фармакокінетичні дослідження	<p>Інші фармакокінетичні дослідження не проводились.</p>
4. Токсикологія:	
1) токсичність разової дози	<p>Дослідження токсичності разової дози не проводились.</p>

	<p>гостра токсичність (завмирання /летальність) не проявлялась в дослідженнях повторних доз (до другої дози).</p> <p>2) токсичність повторних доз</p> <p>У основних дослідженнях енфортумабу ведотин вводили внутрішньовенно протягом до 3 місяців щурам (дози: 0,5, 2 і 5 мг/кг, один раз на тиждень протягом 13 тижнів) і до 1 місяця - мавпам <i>Synomolgus</i> (дози: 3 мг/кг, один раз на тиждень протягом 4 тижнів). AGS-22M6E та некон'юговані антитіла AGS-22M6 вводили протягом 1 місяця мавпам <i>Synomolgus</i> (рівні дози: 1, 3, 6 [AGS-22M6E] та 6 мг/кг [AGS-22M6], один раз на тиждень протягом 4 тижнів) і щурів (дози: 2, 5, 10 [AGS-22M6E] та 10 мг/кг [AGS-22M6], один раз на тиждень протягом 4 тижнів). Основними органами-мішенями в обох видів були шкіра та кістковий мозок. Додаткові виявлені токсикологічні органи-мішені включають чоловічі репродуктивні органи (яєчка, придатки яєчок, передміхурова залоза та сім'яні пухирці), печінку, селезінку, лімфоїдну тканину, молочні залози, очі (рогівка), гардерову залозу, надниркові залози та кишечник.</p> <p>Усі спостережувані токсичні ефекти були пов'язані з токсичністю <i>ММАЕ</i>, оскільки некон'юговані антитіла не викликали токсичності. Зазначені токсичні ефекти виникали через цільово-залежні або цільово-незалежні механізми на клітинах, що швидко діляться, ймовірно чутливими до <i>ММАЕ</i>.</p> <p>Летальність</p> <p>Висока системна експозиція AGS-22M6E була пов'язана з летальністю у щурів і мавп <i>Synomolgus</i>. Летальні випадки спостерігалися при рівнях експозиції, які принаймні в 6 разів перевищували експозицію у людини при максимальній рекомендованій клінічній дозі. В обох видів істотна шкірна токсичність була основною причиною пригнічення загального стану, на додаток до токсичного впливу на печінку та кістковий мозок. Смерть щурів і мавп <i>Synomolgus</i> не була раптовою і їй передували чіткі та контрольовані ознаки токсичності.</p> <p>Виявлені розлади з боку шкіри</p> <p>У щурів і мавп <i>Synomolgus</i> шкірна токсичність обмежувала рівень доз та відповідала експресії антигену. В обох видів подразнена та/або суха почервоніла шкіра спостерігалася при приблизно 1-кратному перевищенні рівня системної експозиції у людини. Мікроскопічні зміни, як правило, пов'язані з цими спостереженнями, включали утворення серозно-клітинних кірочок, епідермальний акантоз, мультифокальні периваскулярні дермальні та підшкірні мононуклеарні клітинні інфільтрати, збільшення мітотичних показників та ерозії/виразки. Результати спостережень під мікроскопом у місці ін'єкції загалом були подібні до тих, що знаходяться на шкірі. Зазначені зміни, пов'язані зі шкірою, були оборотними.</p> <p>Дослідження перехресної реактивності тканин показали, що AGS-22M6E зв'язується з нормальними кератиноцитами, які експресують нектин-4. Вплив на шкіру зумовлений залежною від мішені доставкою та очікуваною фармакологічною дією <i>ММАЕ</i> на клітинах, що швидко діляться. Прижиттєві розлади та гістопатологічні результати, відзначені як у щурів, так і у мавп <i>Synomolgus</i>, загалом мають мінімальний або помірний характер і досягають більш серйозних рівнів лише при летальних дозах.</p> <p>Результати гематологічних досліджень та оцінка впливу на кістковий мозок</p> <p>У щурів і мавп <i>Synomolgus</i> спостерігалися подібні гематологічні ознаки, що відповідають токсичному впливу на кістковий мозок. Це включало зміни параметрів еритроцитів, що вказувало на зниження еритропоезу. Лише у мавп <i>Synomolgus</i> також спостерігалася зниження рівня нейтрофілів та еозинофілів. Описані зміни були пов'язані зі змінами гістології кісткового мозку та спостерігалися лише для <i>ММАЕ</i>. Вказані зміни практично повністю зникали через 6 тижнів відновлення.</p>
--	--

Описані вище дані вказують на те, що гематологічні ефекти, які спостерігаються у різних видів, опосередковуються *ММАЕ*. Повідомлялося про гематологічні ефекти засобів, що руйнують мікротрубочки, таких як вінкристин та інші *vc-ММАЕ ADC*. Гематологічні результати спостерігалися при дозах, які були приблизно в 2-3 рази вищими, ніж клінічні системні експозиції (щури та мавпи *Cynomolgus* відповідно).

Розлади, виявлені з боку чоловічих репродуктивних органів

Лише у щурів було виявлено зниження маси органів (із гістологічними змінами) в яечках, придатках яечок, передміхуровій залозі та сім'яниках. Розлади, виявлені в яечках і придатках яечок включали тубулярну дегенерацію, гіпоспермію та аномальні сперматиди, які були частково оборотними в кінці 24-тижневого періоду відновлення. Зазначені розлади можливо були пов'язані з експресією нектину-4, присутньої в епітеліальній тканині яечок і передміхурової залози. Проте тестикулярна токсичність є типовою для *vc-ММАЕ ADC* і відповідає очікуваній фармакології *ММАЕ* на клітинах, що швидко діляться. Порушення чоловічої репродуктивної функції спостерігалися при застосуванні інших засобів, що руйнують мікротрубочки, таких як вінкристин, і, як повідомлялося, клінічно знижували кількість сперматозоїдів.

Виявлені розлади з боку очей (рогівки)

Експресію нектину-4 в епітелії рогівки було виявлено в дослідженні перехресної реактивності тканин людини. Проте офтальмологічні результати, пов'язані з введенням препарату, були відсутні як у щурів (4-тижневі та 13-тижневі дослідження повторних доз), так і у мавп *Cynomolgus* (4-тижневі дослідження повторних доз). Гістологічні результати були відзначені лише в 13-тижневому дослідженні повторних доз щурів, але ці спостереження були обмежені мінімально збільшеними показниками мітозу в епітелії рогівки.

Ознаки розладів з боку очей зазвичай не спостерігаються для *vc-ММАЕ ADC*, тому описане збільшення мітотичних показників вважається пов'язаним із залежною від мішені доставкою *ММАЕ* до рогівки.

Інші ідентифіковані тканини

Зменшення маси тимуса та гістологічні дані в лімфоїдній тканині спостерігалися у щурів при системній експозиції, яка була приблизно в 6 разів вищою, ніж системна експозиція у людини. Описані розлади були оборотними у тварин, що вижили. У мавп *Cynomolgus* при рівні доз, які приблизно відповідають 6-кратному системному впливу на людину, також повідомлялося про атрофію тимуса (при летальних дозах).

Селезінка мала підвищену масу у щурів; однак це вважалось вторинною зміною, пов'язаною з екстрамедулярними змінами кровотворення у відповідь на зниження кількості клітин у крові.


Результати з боку печінки у формі мінімального або помірного підвищення рівня ферментів вважалися вторинними щодо фармакології та кліренсу *ММАЕ*. Обмежена експресія нектину-4 присутня в печінці; однак залежна від мішені доставка *ММАЕ* навряд чи сприяла спостережуваній токсичності на додаток до незалежних від мішені ефектів, які зазвичай спостерігаються при *ММАЕ*. Описані результати продемонстрували оборотність.

Повідомлялося, що молочні залози демонструють фемінізацію у самців щурів при системній експозиції, яка приблизно в 6 разів перевищувала експозицію у людини. Зазначені висновки, опубліковані в 4-тижневому попередньому дослідженні (без відповідності вимогам *GLP*), не були підтверджені в основному 4-тижневому дослідженні повторної дози на щурах при порівнянній системній експозиції. Крім того, ключове 4-тижневе дослідження повторних доз на мавпах також не показало впливу на тканини молочної залози.

	<p>З іншого боку, ключове 13-тижневе дослідження повторних доз на щурах показало атрофію тканин молочної залози при найвищій випробуваній дозі. Описані непослідовні та суперечливі результати, усі з яких мали місце при високій системній експозиції, свідчать про те, що енфортумабу ведотин становить досить низький ризик впливу для тканин молочної залози у пацієнтів.</p> <p>Підвищені показники мітозу та/або некроз окремих клітин, які спостерігалися в інших тканинах у щурів, мали мінімальну тяжкість і вважалися пов'язаними з фармакологією ММАЕ. Зазначені тканини включали кишечник, надниркові залози та хардерову залозу. Вважалося, що зміни в кишечнику, можливо, пов'язані з експресією мішені, хоча не можна виключити вплив незалежних від мішені ефектів ММАЕ на клітини епітелію, що швидко діляться. У мавп <i>Synomolgus</i>, які отримували лише ММАЕ, спостерігалися водянисті випорожнення, які змінювалися після припинення дозування. Діарея, нудота та блювання вважаються визначеними ризиками для енфортумабу ведотину.</p>
3) Генотоксичність: <i>in vitro</i>	Дослідження генотоксичності проводили шляхом оцінки цитотоксичного впливу ММАЕ. Сполука ММАЕ не мала помітного генотоксичного потенціалу <i>in vitro</i> в тесті зворотної мутації на бактеріях (тест Еймса, дози до 5000 мкг на чашу/пластину); також досліджувався аналіз мутацій кінази ^{+/−} мишачої лімфоми (тимідин L5178Y, концентрації до 100 нг/мл).
<i>in vivo</i> (включаючи подальшу оцінку токсикокінетики)	ММАЕ (дози до 0,2 мг/кг, внутрішньовенно) був анеугенним у дослідженні мікроядра кісткового мозку щурів <i>in vivo</i> , що узгоджується з фармакологічним ефектом ММАЕ на мітотичний апарат (порушення мікротубулярної мережі).
4) Канцерогенність:	Відповідно до вимог настанови ICH S9 дослідження канцерогенності енфортумабу ведотину не проводились, оскільки ЛЗ призначений для лікування метастатичних уротеліальних карцином.
довгострокові дослідження	Дослідження не проводились.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Дослідження не проводились.
додаткові дослідження	Дослідження не проводились.
5) Репродуктивна токсичність і токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p>Відповідно до вимог настанови ICH S9 для розробки терапії онкологічних захворювань, дослідження фертильності та ранніх ембріональних досліджень для енфортумабу ведотину не проводились, оскільки призначений для лікування метастатичної уротеліальної карциноми.</p> <p>Тестикулярна токсичність була відмічена у самців щурів, яким повторно вводили енфортумабу ведотин, але цей висновок не був підтверджений у дослідженнях повторної дози на мавпах <i>Synomolgus</i>. Тестикулярна токсичність, зазначена в дослідженні повторної дози на щурах, вказує на можливість того, що енфортумабу ведотин може впливати на чоловічу фертильність.</p>

ембріотоксичність	<p>Енфортумабу ведотин і <i>ММАЕ</i> демонструють ембріофетальну токсичність. У вагітних щурів, яким внутрішньовенно вводили <i>ММАЕ</i> на 6 і 13 дні вагітності (<i>GD</i>) у дозі 0,2 мг/кг, спостерігалось значне збільшення загальної резорбції, постімплантаційної втрати та зменшення кількості життєздатних плодів. Спостерігалися також зовнішні вади розвитку плода.</p> <p>Вагітним самкам щурів внутрішньовенно вводили енфортумабу ведотин на <i>GD</i> 6 та 13 у дозах 2 або 5 мг/кг (приблизно в 1-3 рази вище C_{max} людини при клінічно рекомендованій дозі, відповідно), спостерігалось підвищення рівня постімплантаційних втрат та зменшення кількості життєздатних плодів. У плодів була підвищена частота змін скелета.</p> <p>Збільшення загальної резорбції та збільшення постімплантаційних втрат, що спостерігаються в обох дослідженнях, узгоджується з фармакологічним руйнуванням мікротрубочок, спричиненим <i>ММАЕ</i>, який впливає на клітини, що швидко діляться, на початку ембріогенезу.</p>
перинатальна та постнатальна токсичність	Відповідно до вимог настанови <i>ICH S9</i> для розробки терапії онкологічних захворювань, дослідження пренатального та постнатального розвитку для енфортумабу ведотину не проводились, оскільки ЛЗ призначений для лікування метастатичних уротеліальних карцином.
Дослідження для оцінки віддалених наслідків	Жодних спеціальних токсикологічних досліджень на молодих тваринах (нестатевозрілі тварини) не проводилося та/або не проведено.
б) Місцева переносимість	<p>Патогістологічне дослідження місць ін'єкцій було виконано в рамках відповідних вимогам <i>GLP</i> токсикологічних досліджень повторних доз як на щурах, так і на мавпах <i>Cynomolgus</i>.</p> <p>Мікроскопічні ознаки в місці ін'єкції були загалом подібними до таких на шкірі та включали збільшення кількості мітозу та некроз окремих клітин в епідермісі та/або придатках, включаючи волосяні фолікули та сальні залози, епідермальний акантоз, периваскулярні мононуклеарні інфільтрати та фіброз. Зазначені мінімальні або помірні розлади вважалися пов'язаними з експресією антигену в шкірі та фармакологією <i>ММАЕ</i> і, як правило, були оборотними.</p>
7) Додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Імуногенність енфортумабу ведотину та <i>AGS-22M6E</i> у щурів та/або мавп <i>Cynomolgus</i> оцінювали шляхом вимірювання рівня антитіл <i>ATA</i> . Показники імуногенності енфортумабу ведотину відрізнялися, залежно від виду та досліджень. Загалом, поширеність <i>ATA</i> на <i>AGS-22M6E</i> виявилася вищою у мавп <i>Cynomolgus</i> , ніж у щурів, а частота <i>ATA</i> на <i>AGS-22M6E</i> та енфортумабу ведотині виявився подібним у мавп <i>Cynomolgus</i> .
імунотоксичність	Дослідження не проводились.
Вивчення механізмів дії	Дослідження не проводились.
Наркотична залежність	Дослідження не проводились.
Токсичність метаболітів	Дослідження не проводились.
Токсичність домішок	Дослідження не проводились.
Інші	<p>Дослідження оборотності тестикулярної токсичності</p> <p>Введення енфортумабу ведотину (в дозі 2 мг/кг на тиждень, загалом 4 дози) щурам (системний вплив, порівнянний із впливом на людину при рекомендованій клінічній дозі) викликав зміни маси органів в яєчках і епідидимідах; також зареєстровані гістопатологічні результати. Зміни маси органів, що спостерігалися в яєчках і придатках яєчок на 29 день, зникали до кінця періоду відновлення на 190 день. Негативні гістопатологічні результати, що спостерігалися в яєчках і придатках яєчок наприкінці 4-тижневого періоду</p>

	<p>дозування, частково зникали до кінця 24-тижневого періоду відновлення.</p>
	<p>Дослідження фототоксичності Сполука <i>vc-MMAE</i>, що розщеплюється протеазою, не показала наявності ефекту фотопоглинання в діапазоні довжин хвиль від 290 до 700 нм, для порогових значень, що відповідали вимогам для оцінки фототоксичності (<i>ICH S10</i>). Подальше дослідження, проведене для <i>MMAE</i>, продемонструвало відсутність поглинання в діапазоні довжини хвиль від 290 до 700 нм. Таким чином, сполуки <i>MMAE</i> і лінкер-<i>MMAE</i> не вважаються фототоксичними.</p> <p>Дослідження життєздатності <i>in vitro</i>, рівнів інсуліну та глюкози У програмі доклінічної оцінки безпеки не було ознак зміни гомеостазу глюкози. Гіперглікемія була оцінена як визначений (ідентифікований) ризик для енфортумабу ведотину та була пов'язана з <i>vc-MMAE ADC</i>, хоча причинно-наслідковий зв'язок на даний час достовірно не встановлений.</p> <p>У дослідженнях токсичності повторних доз (щури та мавпи <i>Cynomolgus</i>) не спостерігалось впливу на рівень глюкози в крові, а також не було гістопатологічних знахідок у тканинах підшлункової залози чи скелетних м'язів при системному впливі приблизно в 9 разів вищому, ніж вплив на людину при клінічно рекомендованій дозі. Серія дослідницьких досліджень не показала жодного впливу <i>vc-MMAE ADC</i> або <i>MMAE</i> на секрецію інсуліну або поглинання глюкози скелетними м'язами. Острівкові клітини людини, культивовані в умовах високого рівня глюкози (11 ммоль /л), мали максимальне зниження життєздатності на 20% при концентраціях <i>MMAE</i>, подібних до C_{max}, що спостерігається у пацієнтів при застосуванні рекомендованої клінічної дози.</p> <p>Експресія нектину-4 у тканинах людини та мавп <i>Cynomolgus</i> Імуногістохімічний аналіз експресії нектину-4 у нормальних тканинах людини показав специфічне позитивне забарвлення в сечовому міхурі, молочній залозі (альвеолах і протоках), стравоході, гортані, гіпофізі, плаценті, слинних залозах, шкірі, шлунку, яєчках, сечоводі та матці.</p> <p>У нормальних тканинах мавп <i>Cynomolgus</i> біотинільований препарат AGS-22M6E перехресно реагував із плоским епітелієм шкіри, стравоходу та мигдалин. Ця тканинна перехресна реактивність у поєднанні зі спорідненістю зв'язування <i>ADC</i> із нектином-4 у мавп <i>Cynomolgus</i> підтверджує обґрунтування токсикологічного тестування <i>ADC</i> у цього виду. Дані про перехресну реактивність тканин також пояснюють шкірну токсичність, що спостерігається у мавп <i>Cynomolgus</i>, і надають потенційний механізм шкірних симптомів, помічених клінічно. Неспецифічне фарбування спостерігалось в таких тканинах: надниркова залоза, тонка кишка, гортань, печінка, легені, підшлункова залоза, гіпофіз, селезінка та тимус.</p> <p>У тканинах людини дослідження перехресної реактивності, позитивне імунне забарвлення спостерігалось в шкірі (епітеліальні клітини), оці (епітелій рогівки), стравоході (поверхневий епітелій), плаценті (синцитіотрофобласт), мигдаликах (плоский епітелій) і шийці матки (плоский епітелій).</p>
<p>5. Висновки доклінічних досліджень</p>	<p>Підеумовуючи, слід зазначити, що фармакологія, фармакокінетика та токсикологія енфортумабу ведотину були належним чином охарактеризовані в доклінічних дослідженнях на підтримку застосування даного ЛЗ. Враховуючи продемонстровану доклінічну ефективність і потенційні сприятливі протипухлинні ефекти лікування енфортумабу ведотином, у звітах з доклінічної оцінки немає результатів, які б виключали використання енфортумабу ведотину в цільовій популяції пацієнтів із місцево-поширеними або метастатичними уротеліальними онкологічними захворюваннями.</p>

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;"></p> <p>_____ (Підпис) Барбашева Н. (ім'я, прізвище)</p>
---	--

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

Звіт про клінічні випробування № 1


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПАДЦЕВ
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Бакстер Онкологія ГмбХ, Німеччина (виробництво bulk, первинне пакування); Астеллас Ірланд Ко. Лтд, Ірландія (вторинне пакування, випуск серії)
4. Проведені випробування	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтуйте
1) Тип лікарського засобу, для якого проведено або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Випробування (Фаза 1) безпеки та дослідження фармакокінетики зростаючих доз AGS-22M6E та/або ASG-22CE, які призначаються як монотерапія, з подальшим розширенням когорти суб'єктів із злоякісними солідними пухлинами, які експресують нектин-4, AGS-22M6E-11-1. Примітка: AGS-22M6E (лікарська субстанція/рецептура гібридомі /HYB), ASG-22CE (лікарська субстанція/рецептура CHO/енфортумабу ведотин).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Термін клінічного випробування	З 21 липня 2011 року по 27 квітня 2015 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США і Канада
9. Кількість суб'єктів	Заплановано: до 81 Збільшення (ескалація) дози: було заплановано стандартну схему збільшення дози 3+3, де від 3 до 6 суб'єктів мали бути зараховані до 6 когорт для запланованої загальної кількості до 36 суб'єктів. Розширення дози: до 15 суб'єктів у кожній із 3 когорт розширення для запланованої загальної кількості 30 Фактично: 36 Збільшення (ескалація) дози: 36 зареєстрованих, 34 отримували дозу (25 - AGS-22M6E(HYB); 9 - ASG-22CE (CHO/енфортумабу ведотин)) Ескалація дози: - Спонсор прийняв рішення припинити це випробування перед збільшенням (ескалацією) дози, щоб зосередитися на схемі щотижневого дозування препарату ASG-22CE через короткий період напіввиведення.

10. Мета та додаткові цілі клінічного випробування	<p>Основною (первинною) метою було оцінити безпеку та фармакокінетику досліджуваного ЛЗ в осіб із злоякісними солідними пухлинами, які експресують нектин-4.</p> <p>Вторинною метою була оцінка імуногенності та ефективності досліджуваного ЛЗ у суб'єктів із злоякісними солідними пухлинами, які експресують нектин-4.</p> <p>Випробування було змінено, щоб включити перехідні дані для зміни (лікарської субстанції) від AGS-22M6E на ASG-22CE з наміром замінити формулу (субстанції) AGS-22M6E.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це випробування (Фаза 1) було відкритого типу дослідженням ескалації та розширення дози за участю суб'єктів із злоякісними солідними пухлинами, для яких встановлена експресія нектин-4.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Дорослі віком від 18 років із гістологічно підтвердженими злоякісними солідними пухлинами (за винятком сарком), які не одержували жодної терапії, схваленої Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA), призначеної для типу метастатичного раку та відповідної лінії терапії, або для якої вони не були кандидатами та встановлена наявність пухлини, яка позитивна на нектин-4. Суб'єкти повинні були мати оцінку за відповідною шкалою захворювання, згідно до Критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (<i>RECIST</i>; версія 1.1) і Рекомендацій із статусу та ефективності Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) 0 або 1.</p> <p>Когорти розширення дози №№ 1, 2 і 3 мали такі додаткові критерії:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Когорта розширення №1 (рак молочної залози): суб'єкти з гістологічно або цитологічно діагностованим метастатичним раком молочної залози. • Когорта розширення №2 (рак сечового міхура): суб'єкти з гістологічно або цитологічно підтвердженим раком сечового міхура з вісцеральними метастазами. • Когорта розширення № 3 (новоутворення легень та інші солідні пухлини): суб'єкти з гістологічно або цитологічно підтвердженим метастатичним недрібноклітинним раком легенів (NSCLC) або будь-якою іншою солідною пухлиною.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Дозу досліджуваного ЛЗ вводили кожні 3 тижні шляхом внутрішньовенної інфузії; терапію проводили до прогресування захворювання; дозування – в когортних дозах, як зазначено нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Когорта 1: 0,3 мг/кг • Когорта 2: 0,6 мг/кг • Когорта 3: 1,2 мг/кг • Когорта 4: 1,8 мг/кг • Когорта 5: 2,4 мг/кг • Когорта 6: 3,0 мг/кг <p>Після визначення <i>MTD</i> для AGS-22M6E (<i>HYB</i>), здійснювалась фаза фаза переходу на ASG-22CE (<i>CHO</i>/ енфортумабу ведотин); ЛЗ початково дозовано на 1 рівень дози нижче <i>MTD</i> із збільшенням дози до <i>MTD</i>.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	<p>Супутнє лікування, яке дослідник вважав необхідним для підтримки пацієнта, було дозволено на розсуд дослідника, відповідно до чинних стандартів медичної допомоги. Інші досліджувані ЛЗ, терапія моноклональними антитілами (крім досліджуваного препарату); під час випробування антиандрогенна терапія не допускалася. Лише для пацієнтів із раком передміхурової залози під час випробування не допускався преднізон (або еквівалентні кортикостероїди) > 20 мг/день.</p>

	<p>Для пацієнтів із раком передміхурової залози допускався лише ЛЗ преднізон (або еквівалентні кортикостероїди) < 20 мг/день, лише якщо суб'єкт отримував таку саму дозу протягом > 4 тижнів до початку випробування. Не допускалося лікування колонієстимулюючими факторами, включаючи <i>G-CSF</i>, пегільований <i>G-CSF</i> або <i>GM-CSF</i>, терапію еритропоетином або еритропоетиноподібними цитокінами, терапію тромбопоетином або тромбопоетино-подібними засобами, а також переливання препаратів крові (еритроцитів, тромбоцитів), доти, поки суб'єкт брав участь у циклі 1 ескалації дози випробування.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Оцінка захворювання проводилася дослідником кожні 8 тижнів протягом лікування (\pm 14 днів, залежно від типу пухлини). Оцінка включала зміни в клінічних ознаках і симптомах, рентгенологічні зображення (КТ або МРТ грудної клітки, черевної порожнини та таза), сканування кісток, якщо це було клінічно показано, також зміни в біомаркерах, якщо застосовно. Основною змінною ефективності був показник об'єктивної відповіді (<i>ORR</i>), визначений як <i>CR</i> або <i>PR</i>, відповідно до критеріїв <i>RECIST</i> (версія 1.1).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали за допомогою <i>DLT</i>, вимірювання життєво важливих ознак, обстеження очей, зняття ЕКГ, клінічних лабораторних тестів (клінічної гематології, біохімії, <i>INR</i>, аналізу сечі та антитіл до ЛЗ [<i>ADAs</i>]), а також виникнення побічних ефектів.</p>
18. Статистичні методи	<p>Зведені статистичні дані були надані для кінцевих точок безпеки, ФК, імунології, ефективності та біомаркерів. Аналіз безпеки та переносимості та даних про протипухлинну активність проводили з використанням популяції <i>FAS</i>.</p> <p>Концентрації аналітичних зразків та параметри ФК для кожного з 3 аналітів (загальна кількість антитіл [<i>Tab</i>], <i>ADC</i> та <i>MMAE</i>) були підсумовані.</p> <p>Первинний аналіз кінцевих точок ефективності проводили за допомогою популяції <i>FAS</i>. Усі такі аналізи були представлені за групою доз і когортами доз.</p> <p><i>ORR</i> визначався повністю на основі сумарної частки оцінюваних суб'єктів, чия найкраща відповідь під час курсу лікування за протоколом була <i>CR</i> або <i>PR</i>. Відповідь пухлини оцінювали за критеріями <i>RECIST</i> (версія 1.1).</p> <p>Показник <i>DCR</i> був приблизно оцінений на основі орієнтовної частки оцінюваних суб'єктів, чия найкраща відповідь протягом курсу протокольного лікування була <i>CR</i>, <i>PR</i> або стабілізація захворювання. Показник <i>ORR</i> для когорти визначався як відсоток суб'єктів, які отримали найкращу відповідь <i>CR</i>, <i>PR</i> або <i>SD</i> у цій когорті.</p> <p>Безпеку і переносимість оцінювали шляхом клінічного аналізу всіх відповідних параметрів, включаючи побічні ефекти, <i>DLT</i>, лабораторні показники, життєво важливі ознаки, зміни параметрів ЕКГ та утворення антитіл до досліджуваного препарату.</p> <p>Зведені таблиці та списки були надані для всіх повідомлених побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням (<i>TEAE</i>).</p> <p>Перелік дат взяття лабораторних зразків, які відображають точки часу, коли були зібрані зразки для гематології, біохімії, <i>MHB</i> (<i>INR</i>), аналізу сечі та вимірювання антитіл до досліджуваного препарату. Результати представлені в міжнародній системі одиниць.</p>

	<p>У звіт було включено результати життєво важливих показників (артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання та температура тіла).</p> <p>Кінцеві точки (за результатами знятих ЕКГ) були підсумовані в кожному часову точку для кожної когорти та для всіх когорт.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p>Всього: 34 Чоловіки: 12 Жінки: 22 Середній вік: 63 Європеїдна раса: 29 Європеїдна або негроїдна раса (афроамериканці): 4 Інші: 1</p>
20. Результати ефективності	<p>Під час випробування жоден суб'єкт не мав <i>CR</i>, 2 (5,9%) суб'єктів (1 у групі 1,2 мг/кг <i>HYB</i> та 1 у групі 2,4 мг/кг <i>HYB</i>) мали <i>PR</i>, 15 (44,1%) пацієнтів мали стабільне захворювання (<i>SD</i>), а у 12 (35,3%) пацієнтів захворювання прогресувало. <i>ORR</i> (<i>CR</i> + <i>PR</i>) становив 5,9% (95% ДІ, 0,7% 19,7%); та <i>DCR</i> (<i>CR</i> + <i>PR</i> + <i>SD</i>) становив 50,0% (95% ДІ, 32,4% 67,6%).</p> <p>Стах і часткова <i>AUC</i> (<i>AUC</i>₀₋₇) збільшувалися приблизно дозозалежним чином для <i>ADC</i> і <i>TAb</i>. Стах і часткова <i>AUC</i> (<i>AUC</i>₀₋₇ і <i>AUC</i>₀₋₂₁) <i>MMAE</i> зростали зі збільшенням доз. Період напіврозпаду <i>ADC</i> коливався від 1,31-5,95 днів для <i>AGS-22M6E</i> і 1,48-3,53 днів для <i>ASG-22CE</i>. Період напіврозпаду декон'югованого <i>MMAE</i> коливався від 2,79 до 4,10 днів після введення <i>AGS-22M6E</i> та 2,73-3,85 днів після введення <i>ASG-22CE</i>.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом із 34 зареєстрованих суб'єктів 33 (97,1%) мали небажані (побічні) реакції (<i>TEAE</i>), а 25 (73,5%) суб'єктів мали <i>TEAE</i>, оцінені як пов'язані з досліджуваним препаратом. Найпоширенішими небажаними ефектами <i>TEAE</i> (виникали у ≥ 10 пацієнтів загалом) були втома, зниження апетиту, закреп і нудота. Жоден суб'єкт не мав реакції, пов'язаної з інфузією. 7 (20,6%) суб'єктів загалом мали розлади з боку очей або зору. Поширеність <i>TEAE</i> за критеріями <i>SOC</i> була загалом подібною між загальною групою гібридного ЛЗ (<i>HYB</i>) і загальною групою енфортумабу ведотину (<i>CHO</i>). Летальні <i>TEAE</i>, серйозні <i>TEAE</i> та <i>DLT</i> були зареєстровані лише в групі <i>HYB</i> і мали місце у 4 (11,8%), 11 (32,4%) та 5 (24,7%) суб'єктів, відповідно. Загалом дванадцять (35,3%) суб'єктів (усі в групі <i>HYB</i>) мали <i>TEAE</i> 3 або 4 ступеню. У 4 (11,8%) із цих суб'єктів <i>TEAE</i> 3 або 4 ступеня вважалися пов'язаними з терапією ЛЗ <i>AGS-22M6E</i>. Загалом, лікування досліджуваним ЛЗ було припинено у 35,3% пацієнтів.</p>
22. Висновок (підсумкове резюме)	<p>Під час випробування жоден суб'єкт не мав <i>CR</i>, 2 (5,9%) суб'єктів (1 у групі 1,2 мг/кг <i>HYB</i> та 1 у групі 2,4 мг/кг <i>HYB</i>) мали <i>PR</i>, 15 (44,1%) пацієнтів мали стабільне захворювання (<i>SD</i>), а у 12 (35,3%) пацієнтів захворювання прогресувало. <i>ORR</i> (<i>CR</i> + <i>PR</i>) становив 5,9% (95% ДІ, 0,7% 19,7%); та <i>DCR</i> (<i>CR</i> + <i>PR</i> + <i>SD</i>) становив 50,0% (95% ДІ, 32,4% 67,6%).</p> <p>Концентрації <i>TAb</i> і <i>ADC</i> і фармакокінетичні параметри (Стах і <i>AUC</i>₀₋₇) <i>AGS-22M6E</i> (гібридома) і <i>ASG-22CE</i> (<i>CHO</i>) показали значне збігання і, таким чином, виглядали подібними.</p> <p><i>ASG-22CE</i> (препарат <i>CHO</i>/енфортумабу ведотин) замінив <i>AGS-22M6E</i> (препарат гібридоми), який більше не виробляється.</p> <p>Випробування було припинено за рішенням спонсора достроково перед збільшенням (ескалацією) дози, щоб зосередитися на щотижневому режимі дозування, оскільки фармакокінетичні дані</p>

	показали короткий період напіввиведення ASG-22CE, що свідчить на користь щотижневого дозування.
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 _____ (Підпис) Барбашева Н. (ім'я, прізвище)
--	--

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)	ПАДЦЕВ
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Бакстер Онкологія ГмбХ, Німеччина (виробництво bulk, первинне пакування); Астеллас Ірланд Ко. Лтд, Ірландія (вторинне пакування, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтуйте
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження з безпеки, переносимості та фармакокінетики 2 доз енфортумабу ведотину у пацієнтів із Японії, EV-102 (7465-CL-0101).
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	з 24 квітня 2017 року по 25 лютого 2019 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: приблизно від 12 до 16 пацієнтів (принаймні 12 пацієнтів; також встановлена можливість коригування, залежно від кількості пацієнтів, у яких проявляється токсичність). Фактична: 19
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою було визначити безпеку, переносимість і фармакокінетику енфортумабу ведотину при внутрішньовенному введенні японським пацієнтам з місцево-поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою (UC). Вторинною ціллю було оцінити кількість антитіл до ЛЗ (ADA) і протипухлинну активність енфортумабу ведотину при внутрішньовенному введенні японським пацієнтам із місцево-поширеною або метастатичною формою UC.
11. Дизайн клінічного випробування	Дане клінічне випробування було відкритим рандомізованим дослідженням безпеки та фармакокінетики енфортумабу ведотину у японських пацієнтів з діагнозом місцево-поширена або метастатична UC.
12. Основні критерії включення	Дорослі віком від 20 років (на момент отримання згоди) з гістологічно підтвердженою місцево-поширеною (класифікація пухлинних вузлів-

	<p>метастазів [TNM] T3b або вище та будь-який показник N, або будь-який T і N2-3) або хворі з метастатичною перехідно-клітинною карциномою уротелію (TCCU) (тобто рак сечового міхура, ниркової миски, сечоводу або уретри). Пацієнти з підтвердженою UC із плоскоклітинною диференціацією або змішаними типами клітин були прийнятними. Пацієнти повинні були надати згоду на відбір біоматеріалу пухлинної тканини та направлення до центральної лабораторії для аналізу на нектин-4, також пацієнти мали принаймні 1 невдалий попередній курс хіміотерапії для прогресуючого захворювання. Для хворих із уротеліальним раком і карциномою сечового міхура не вимагалось мати невдалий попередній курс хіміотерапії, якщо вони вважалися непридатними для хіміотерапії препаратами цисплатину. Пацієнти повинні були мати підтвержене та класифіковане (належним чином оцінене) захворювання відповідно до критеріїв оцінки відповіді при солідній пухлині (RECIST) (версія 1.1), показник за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) 0 або 1 і очікувану тривалість життя ≥ 3 місяців (за оцінкою дослідника).</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Пацієнти були випадковим чином розподілені до 1 із 2 груп лікування (група А або група В). Група А отримувала енфортумабу ведотин у дозі 1,0 мг/кг, а група В отримувала енфортумабу ведотин у дозі 1,25 мг/кг. Пацієнтам групи А, які отримували всі 3 інфузії протягом циклу 1 і не мали побічних реакцій (AE) 2 або вище ступеня, було дозволено підвищити дозу до 1,25 мг/кг (на розсуд дослідника та за умови схвалення фахівця з медичного моніторингу /монітора/).</p> <p>Пацієнти отримували 30-хвилинну внутрішньовенну інфузію енфортумабу ведотину один раз на тиждень у дні 1, 8 та 15 встановленого 28-денного циклу. Пацієнти продовжували лікування до прогресування захворювання, появи клінічно значущої токсичності енфортумабу ведотину, виключення з клінічного випробування за рішенням дослідника або відкликання пацієнтом інформованої згоди.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Якщо дослідник визначив, що будь-який із наведених нижче видів терапії вважається необхідним для надання адекватної медичної допомоги пацієнту, суб'єкта слід було виключити з подальшого застосування енфортумабу ведотину:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Інші досліджувані препарати. • Хіміотерапія, радіотерапія, імунотерапія або інші препарати, призначені для специфічної протипухлинної терапії. • Терапія моноклональними антитілами, крім досліджуваного ЛЗ (за винятком деносумабу для лікування кісткових метастазів). • Одночасне застосування з індукторами/інгібіторами P-gr або потужними інгібіторами CYP3A. <p>Необхідно було обмежити застосування наступних препаратів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Профілактичне застосування препаратів групи гемопоетичних факторів (росту). • Терапевтичне використання G-CSF, пегільованих препаратів G-CSF або GM-CSF для лікування нейтропенії було дозволено після циклу 1 курсу терапії. Також їх було дозволено використовувати протягом циклу 1 для лікування фебрильної нейтропенії та нейтропенії 4 ступеня, якщо це було визнано необхідним для належної медичної допомоги хворому.

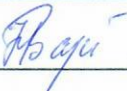

	<ul style="list-style-type: none"> Профілактичне супутнє застосування еритропоєтину або еритропоєтиноподібних цитокінів і тромбопоєтину або тромбопоєтиноподібних препаратів. Їх терапевтичне застосування було дозволено лише після циклу 1.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>В цьому дослідженні оцінювали відповідь (на лікування) і прогресування (захворювання) згідно з критеріями <i>RECIST</i> (версія 1.1). Візуалізацію проводили та оцінювали під час скринінгу (вихідний рівень) і кожні 56 днів (± 7 днів) від першої дози досліджуваного препарату протягом усього дослідження. Комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням (грудної клітки, черевної порожнини та таза) була кращим способом оцінки пухлини. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) була прийнятною, якщо стандартна візуалізація або КТ були протипоказані пацієнту (наприклад, хворий мав алергію на контрастну речовину). Усі інші схвалені <i>RECIST</i> діагностичні методи, такі як рентгенографія, були необов'язковими.</p> <p>Для оцінки фармакокінетики енфортумабу ведотину відбирали зразки крові. Біологічні дослідження – аналіз <i>ADC</i>, загальний титр антитіл (ТАб) у сироватці та <i>MMAE</i> у плазмі проводили за допомогою валідованих методик у центральних біоаналітичних лабораторіях.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека та переносимість енфортумабу ведотину оцінювали за такими змінними показниками: побічні реакції, клінічні лабораторні показники (гематологія, біохімія, згортання крові та аналіз сечі), життєво важливі показники (сistolічний та діастолічний артеріальний тиск, частота пульсу та температура тіла), обстеження лікарем, ЕКГ, <i>ECOG</i>, оцінка працездатності та огляд офтальмолога.</p>
18. Статистичні методи	<p><i>Ефективність</i></p> <p>Показник <i>FAS</i> розраховувався виходячи з даних усіх пацієнтів, які були рандомізовані, отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату та були оцінені принаймні за 1 базовою кінцевою точкою ефективності. <i>FAS</i> був основним показником для аналізу ефективності. Розраховували загальну частоту відповіді (<i>ORR</i>), частоту контролю захворювання (<i>DCR</i>), тривалість відповіді (<i>DOR</i>) і час до відповіді (<i>TTR</i>). Зменшення пухлини було побудовано як спадаючий графік для пацієнтів із базовим дослідженням і принаймні 1 вимірюванням після базового рівня. Було представлено оцінку виживаності без прогресування (<i>PFS</i>) за Капланом-Майєром, медіану <i>PFS</i> та графік Каплана-Майєра.</p> <p><i>Безпека</i></p> <p>Показник <i>SAF</i> розраховувався за даними усіх пацієнтів, які були рандомізовані та отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату, включно з пацієнтами, які почали приймати першу дозу, але не завершили її, і використовувався для аналізу безпеки. ПР, що виникає під час лікування (<i>TEAE</i>), визначався як АЕ, що спостерігалася після початку прийому досліджуваного препарату. Лабораторні результати також оцінювали за загальними термінологічними критеріями Національного інституту раку (NCI). Побічна реакція (подія АЕ) – визначалася за критеріями <i>CTCAE</i> (v4.03), де це можливо. Показники, які мали критерії, доступні як для низького, так і для високого граничного рівня, були підсумовані для обох критеріїв. Кількісні клінічні лабораторні параметри (гематологія, біохімія, згортання крові та аналіз сечі), життєво важливі ознаки (сistolічний та діастолічний артеріальний тиск, частота пульсу та температура тіла), маса тіла та потроєне середнє значення кожного</p>

	<p>параметра ЕКГ були підсумовані з використанням оцінки середнього значення, <i>SD</i>, мінімуму, максимуму і медіани під час кожного візиту, включаючи зміни порівняно з вихідним рівнем. Таблиці оброблених якісних клінічних лабораторних даних (аналіз сечі) представлялися під час кожного візиту. Для лабораторних оцінок були представлені таблиці зміни ступеня <i>NCI-CTCAE</i> від базового рівня до найгіршого постбазового рівня. Під час кожного візиту була представлена частотна таблиця результатів офтальмологічного обстеження. Було представлено таблицю частоти стану ефективності за <i>ECOG</i> для кожного візиту та найгіршу оцінку після вихідного рівня. Показник <i>PKAS</i> розраховувався за даними усіх пацієнтів, які були рандомізовані та отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату, для яких були доступні достатні дані про концентрацію для забезпечення визначення принаймні 1 фармакокінетичного параметра та для яких був відомий час введення дози в день відбору. Показник <i>PKAS</i> використовували для фармакокінетичного аналізу. Пацієнти з достатньою кількістю фармакокінетичних зразків мали оцінку фармакокінетичних параметрів для кожного з 3 аналітів (<i>Tab</i>, <i>ADC</i> і <i>MMAE</i>), включаючи розрахунок фармакокінетичних параметрів (у циклі 1, перше дозування: <i>AUC7d</i>, <i>C_{max}</i>, <i>t_{max}</i>, <i>t_{1/2}</i>; третє дозування: <i>AUC7d</i>, <i>C_{max}</i>, <i>t_{max}</i>, <i>t_{1/2}</i>, коефіцієнт накопичення [<i>Rac</i>] [<i>AUC</i>], <i>Rac</i> [<i>C_{max}</i>]) із застосуванням стандартного некомпартментального аналізу. Інші відповідні фармакокінетичні параметри можна визначити на основі наявних даних.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Разом: 17 пацієнтів, що одержали лікування Чоловіки: 15 Жінки: 2 Середній вік (діапазон): 67,0 (57 - 82) років Японці: 17</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Після першої дози енфортумабу ведотину показники <i>C_{max}</i> і <i>AUC7d</i> загалом збільшуються зі збільшенням дози. Накопичення (за оцінкою <i>C_{max}</i>) у циклі 1 становило 1,07 для <i>ADC</i> і 1,62 для <i>MMAE</i> при дозі 1,25 мг/кг.</p> <p>Підтверджений показник <i>ORR</i> становив 35,3% (6/17 пацієнтів) загалом: 44,4% (4/9 пацієнтів) у групі А та 25,0% (2/8 пацієнтів) у групі В. Показник <i>DCR</i> становив 76,5% (13/17 пацієнтів) загалом: 100,0% (9/9 пацієнтів) у групі А та 50,0% (4/8 пацієнтів) у групі В. У більшості пацієнтів досягнуто зменшення пухлини.</p> <p>Також, у більшості пацієнтів почало спостерігатися зменшення пухлини через 8 тижнів після першої дози, що було часом першої об'єктивної рентгенологічної оцінки захворювання.</p> <p>Набір даних досить незначний, щоб робити фундаментальні висновки, окрім спостереження про те, що енфортумабу ведотин, ймовірно, виявляє активність при лікуванні зазначеної когорти японських пацієнтів. Після першої дози енфортумабу ведотину показники <i>C_{max}</i> і <i>AUC7d</i> загалом збільшуються зі збільшенням дози. Енфортумабу ведотин продемонстрував протипухлинну активність у японських пацієнтів з місцевопоширеною або метастатичною карциномою <i>UC</i>.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Імуногенність була перевірена у всіх 17 пацієнтів. З 17 пацієнтів 16 пацієнтів залишалися негативними по <i>ADA</i> (антитілам) протягом усього курсу лікування. Один пацієнт став тимчасово позитивним після впливу енфортумабу ведотину (цикл 2, день 1); проте ситуація виправилася за даними наступного тестування, навіть після</p>

продовження дозування енфортумабу ведотину. У цього пацієнта протягом часу, коли тест *ADA* був позитивним, повідомлялося лише про *TEAE* (небажані події під час лікування) 1 ступеня (рідке випорожнення та гіперпігментація шкіри). Про жодні непов'язані *TEAE* не повідомлялося. Ці дані підтверджують те, що енфортумабу ведотин не викликає клінічно значущої імуногенності. Загалом частота небажаних явищ становила 100,0% (17/17 пацієнтів). Найпоширенішими *TEAE* були анемія, дисгевзія та алопеція (52,9% [9/17 пацієнтів] для кожного розладу). Інтегральна частота пов'язаних із прийомом ЛЗ *TEAE* становила 88,2% (15/17 пацієнтів). Частота *TEAE* 3 ступеня або вище становила 58,8% (10/17 пацієнтів). Найпоширенішим *TEAE* 3 ступеня або вище була анемія (17,6% [3/17 пацієнтів]). Загалом частота серйозних *TEAE* становила 41,2% (7/17 пацієнтів). Випадки *TEAE*, що призвели до припинення лікування, становили 17,6% (3/17 пацієнтів). Не було летальних наслідків, пов'язаних з ЛЗ; 1 пацієнт у групі В помер через *TEAE* (прогресування захворювання; не пов'язане з досліджуваним препаратом, при цьому смерть була спричинена прогресуванням захворювання під час дослідження). Серед побічних ефектів *AE*, що представляють особливий інтерес, частота *TEAE* в рамках оцінки периферичної нейропатії (комбінований термін) становила 47,1% (8/17 пацієнтів), загалом 77,8% (7/9 пацієнтів) у групі А та 12,5% (1/8 пацієнтів) у групі В. Ця різниця в частоті периферичної нейропатії (комбінований термін) між групою А та групою В може бути пояснена впливом більш тривалого лікування в групі А, ніж у групі В. Частота *TEAE* при оцінці висипу (комбінований термін) становила 58,8% (10/17 пацієнтів), загалом: 66,7% (6/9 пацієнтів) у групі А та 50,0% (4/8 пацієнтів) у групі В. Випадки висипу (комбінований термін) досить подібні між групою А та групою В. Не зареєстровано *TEAE* по гіперглікемії, подій на рогівці та ускладнень інфузії; проте повідомлялося про пов'язані ПР/інфузійну токсичність (кожна як комбінований термін). Найпоширенішими ПР (*AE*), що представляють особливий інтерес, був висип (41,2% [7/17 пацієнтів]). Єдиним побічним ефектом *AE* з оцінкою 3 або вище, який представляв особливий інтерес, був пов'язаний із застосуванням препарату еритематозний висип 3-го ступеня в 1 пацієнта групи В. Показники *ALT* та/або *AST* > 3 × *ULN* і *TBL* > 2 × *ULN*, а *AST* > 8 × *ULN* були зареєстровані в 1 пацієнта в кожній групі А. З цих хворих ні один пацієнт не відповідав прогностичним критеріям, визначених по Хаю, оскільки обидва пацієнти також мали підвищений рівень лужної фосфатази *ALT*, а також гострий холецистит або холангіт. Жодних клінічно значущих змін у показниках життєво важливих ознак, маси тіла та параметрів ЕКГ від вихідного рівня не виявлено. У жодного пацієнта не було подовження інтервалу *QTcF* > 450 мс або зміни порівняно з вихідним рівнем > 60 мс. Клінічно значущі офтальмологічні аномалії спостерігалися рідко. Не повідомлялося про жодного пацієнта, який би мав статус *ECOG* 3 або вище в будь-який час протягом дослідного лікування до кінцевої дати.

Базуючись на даних безпеки та фармакокінетики, дослідники *DSMB* вважають обидві перевірені дози (1,0 та 1,25 мг/кг) прийнятними. Підсумовуючи, слід зазначити, що препарат енфортумабу ведотин (1,0 та 1,25 мг/кг), який вводили внутрішньовенно один раз на тиждень на

	1, 8 і 15 дні встановленого 28-денного циклу японським пацієнтам з місцево-розповсюдженою або метастатичною карциномою <i>UC</i> , мав прийнятну переносимість для обох рівнів дозування, при цьому жодних нових даних щодо безпеки не виявлено.
22. Висновок (заключення)	Енфортумабу ведотин (1,0 та 1,25 мг/кг), який вводився внутрішньовенно 1 раз на тиждень у 1, 8 та 15 день встановленого 28-денного циклу при лікуванні японських пацієнтів з місцево-поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою (<i>UC</i>) мав прийнятну переносимість для зазначених рівнів доз, при цьому жодних нових значимих даних з безпеки не виявлено. Після першої дози енфортумабу ведотину показники експозиції <i>C_{max}</i> і <i>AUC_{7d}</i> зазвичай зростали зі збільшенням дози. Енфортумабу ведотин продемонстрував протипухлинну активність у пацієнтів із Японії з підтвердженою місцевопоширеною або метастатичною карциномою <i>UC</i> . Встановлений профіль «користь/ризик» підтверджує доцільність продовження дослідження (оцінки) енфортумабу ведотину у японських пацієнтів із місцево-поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою <i>UC</i> .

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	
	(Підпис)
	
	(П. І. Б.)

Додаток 30

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів під час дії реєстраційного посвідчення (п. 4 розд. IV)

Звіт про клінічні випробування № 3


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПАДЦЕВ
2. Заявник	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди
3. Виробник	Бакстер Онкологія ГмбХ, Німеччина (виробництво bulk, первинне пакування); Астеллас Ірланд Ко. Лтд, Ірландія (вторинне пакування, випуск серії)
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні Якщо ні, обґрунтуйте
1) Тип лікарського засобу, для якого проведена або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Клінічне випробування (Фаза 1) безпеки та фармакокінетики зростаючих доз ASG-22CE, призначених як монотерапія суб'єктам із метастатичним уротеліальним раком та іншими злоякісними солідними пухлинами, які експресують нектин-4, EV-101 (ASG-22CE-13-2)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	3 23 червня 2014 року по 16 грудня 2022 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Канада
9. Кількість досліджуваних	Заплановано: 215 Фактично: 215
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета даного випробування - оцінка безпеки та фармакокінетики енфортумабу ведотину при застосуванні для терапії пацієнтів із метастатичним уротеліальним раком (<i>mUC</i>), а також у хворих, що мають інші злоякісні солідні пухлини, які експресують нектин-4. Вторинною метою було оцінити імуногенність і протипухлинну активність енфортумабу ведотину в суб'єктів із <i>mUC</i> та іншими злоякісними солідними пухлинами, які експресують нектин-4.
11. Дизайн клінічного випробування	Було проведено відкрите багатоцентрове випробування (Фази 1) з ескалацією дози, в якому вивчали безпеку та фармакокінетику енфортумабу ведотину; ЛЗ застосовували один раз на тиждень протягом 3 тижнів кожного 4-тижневого циклу як монотерапію суб'єктам із метастатичним уротеліальним раком та іншими злоякісними солідними пухлинами, які експресують нектин-4.

12. Основні критерії включення	<p>Суб'єкти віком від 18 років із захворюванням, яке можна визначити відповідно до Критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (<i>RECIST</i>) версії 1.1, статус ефективності Східної об'єднаної онкологічної групи (<i>ECOG</i>) 0 або 1 та очікувана тривалість життя ≥ 3 місяців за оцінкою дослідника. Були зараховані до наступних когорт (відповідно до обставин):</p> <p><u>Ескалація дози, когорта розширення, які отримували <i>RI</i> та <i>CPI</i>:</u> гістологічно підтверджена перехідно-клітинна карцинома уротелію (тобто рак сечового міхура, ниркової мисочки, сечоводу або уретри). (Примітка: до Поправки №4 до протоколу від 4 жовтня 2017 р., суб'єкти з іншими типами пухлин також мали право брати участь у когорті, в якій досліджувалась ескалація /покрокове підвищення/ дози). Суб'єкти з <i>mUC</i> із плоскоклітинною диференціацією або змішаними типами клітин були прийнятними.</p> <p><u>Когорта розширення <i>OC</i>:</u> суб'єкти з рецидивуючим захворюванням або гістологічно чи цитологічно підтвердженим діагнозом епітеліального <i>OC</i> III/IV стадії; раку фаллопієвої труби або первинної перитонеальної карциноми, які раніше прогресували під час прийому або протягом 6 місяців після завершення схеми терапії на основі ЛЗ, що містить платину.</p> <p><u>Когорта розширення <i>NSCLC</i>:</u> гістологічний або цитологічний діагноз <i>NSCLC</i> (плоскоклітинного або неплоскоклітинного або <i>NSCLC</i>-не уточнено).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Суб'єкти отримували одноразову 30-хвилинну внутрішньовенну інфузію енфортумабу ведотину один раз на тиждень на 1, 8 і 15 день кожного 28-денного циклу до прогресування захворювання, виявлення непереносимості енфортумабу ведотину, рішення дослідника (про припинення) або відкликання інформованої згоди. Дозування базувалося на масі тіла суб'єкта. Досліджуваний препарат вводили в дозах, розрахованих як мг/кг на основі фактичної маси тіла суб'єкта на початку дослідження (тобто в день випробування № 1). Енфортумаб ведотин вводили у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на тиждень у дні 1, 8 та 15 кожного 28-денного циклу до досягнення критеріїв припинення.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	<p>Будь-яке лікування, яке дослідник вважав необхідним для підтримки загального стану пацієнта, проводилося на розсуд лікаря-дослідника, відповідно до прийнятих стандартів/протоколів терапії та медичної допомоги, за винятком заборонених (неприйнятних) ЛЗ і методів лікування, зазначених нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Інші досліджувані препарати. • Засоби групи <i>mAb</i>, крім досліджуваного препарату (за виключенням деносумабу для терапії метастазів у кістки). • Одночасне застосування з індукторами/інгібіторами <i>P-gp</i> або

	<p>потужними інгібіторами <i>CTYP3A</i>.</p> <p>Лікування наступними препаратами було заборонено в циклі терапії №1 під час оцінки <i>DLT</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Профілактичні колонієстимулюючі фактори (<i>CSF</i>, гранулоцитарний <i>CSF</i>, пегільований гранулоцитарний <i>CSF</i>, гранулоцитарно-макрофагальний <i>CSF</i>). • Тромбопоетинова або тромбопоетиноподібна терапія. • Переливання тромбоцитів.
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Оцінку проводили для моніторингу ознак прогресування захворювання кожні 8 тижнів (± 7 днів). Оцінка включала зміни клінічних ознак і симптомів, вивчення рентгенологічних зображень (комп'ютерна томографія або магнітно-резонансне сканування грудної клітки, черевної порожнини та таза), а також сканування кісток, якщо були клінічні показання. Кінцевими точками для оцінки ефективності були загальна частота відповіді (<i>ORR</i>), виживаність без прогресування (<i>PFS</i>) і загальна виживаність (<i>OS</i>).</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку оцінювали шляхом вимірювання/оцінки життєво важливих показників, офтальмологічного обстеження, ЕКГ, лабораторних тестів (біо-хімія, гематологія, <i>INR</i>, аналіз сечі, <i>ATAs</i>), <i>DLT</i> та виникнення <i>PP</i> (<i>AEs</i>). На додаток до описаних проміжних перевірок безпеки у рекомендаціях щодо збільшення/ескалації дози та припинення лікування спонсором було проведено кумулятивний огляд серйозних небажаних явищ /<i>PP</i>/ (<i>SAE</i>) на проміжній основі протягом усього випробування.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Кількість суб'єктів за типом події для <i>PFS</i>, <i>OS</i> та <i>DOR</i> було підсумовано (по-підгрупам), а криву виживання оцінено за допомогою методу Каплана-Мейєра. Медіана, перший і третій квартилі разом із відповідним 95% ДІ також були оцінені за методом Каплана-Мейєра. Були узагальнені показники <i>PFS</i>, <i>OS</i> та <i>DOR</i> разом із відповідним 95% ДІ на 6, 12 та 24 місяці, що надає достатні дані на ці моменти часу. <i>PFS</i> для центрального огляду було узагальнено подібним чином, лише для суб'єктів у когорті розширення, які отримували <i>CPI</i>.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Всього: 201 (<i>SAF</i>) /популяція для оцінки безпеки ЛЗ/ Чоловіки: 127 Жінки: 74 Середній вік: 65,1 Європеїдна раса: 175 Негроїдна раса (або афроамериканці): 5 Монголоїдна раса (вихідці з Азії): 13 Інше: 8</p>
<p>20. Результати з ефективності</p>	<p>Із 112 суб'єктів, які отримували енфортумаб ведотин у дозах 1,25 мг/кг у загальному аналізі <i>mUC</i>, 5 суб'єктів (4,5%) досягли <i>CR</i>, а 43 суб'єкти (38,4%) досягли <i>PR</i>. Показник <i>ORR</i> становив 42,9%, із середнім значенням <i>DOR</i> 7,4 місяця та середнім періодом спостереження 13,9 місяця. Медіана ЗВ становила 12,3 місяця, а</p>

	<p>показник загальної виживаності (ЗВ) через 12 місяців становив 52%. Для 74 суб'єктів, які отримували енфортумаб ведотин 1,25 мг/кг у Частині С, які отримували лікування <i>CPI</i> Когорта, <i>ORR</i> становила 41,9%, з а медіана <i>DOR</i> 7,4 місяців і середній період спостереження 12,8 місяців. Медіана ЗВ становила 12,2 місяця, а показник ЗВ через 12 місяців становив 50%. З 18 пацієнтів, які отримували енфортумаб ведотин 1,25 мг/кг у Частині В (Когорта <i>NSCLC</i>), 1 суб'єкт (5,6%) досяг <i>PR</i>; показник <i>ORR</i> становив 5,6%. з 16 суб'єктів, які отримували енфортумаб ведотин 1,25 мг/кг у когорті <i>OC</i>, 1 суб'єкт (6,3%) досяг <i>PR</i>; показник <i>ORR</i> становив 6,3%.</p> <p>Для 18 суб'єктів у когорті Частини В <i>RI</i>, показник <i>ORR</i> становив 44,4%, із середнім <i>DOR</i> 6,8 місяця. Медіана <i>PFS</i> становила 6,6 місяців. При середньому періоді спостереження 14,5 місяців медіана показника ЗВ становила 9,5 місяців. Одержані результати узгоджуються з результатами, отриманими для загальної популяції <i>mUC</i> у дослідженні EV-101.</p>
21. Результати з безпеки	<p>Безпека (популяція оцінки безпеки <i>SAF</i>):</p> <p>Небажані події під час терапії (<i>TEAE</i>) були зареєстровані для 211 із 213 суб'єктів (99,1%), серед яких 198 суб'єктів (93,0%) мали <i>TEAE</i>, оцінені дослідником як пов'язані з досліджуваним препаратом. <i>TEAE</i>, що спостерігалися у > 25% суб'єктів у популяції (групі), для якої була проведена оцінка безпеки <i>SAF</i>, включали втому (59,6%), нудоту (45,1%), алопецію (44,1%), зниження апетиту (43,7%), діарею (38,0%), периферичну сенсорну нейропатію (35,2%), свербіж (33,3%), блювання (29,1%), дисгевзія (27,7%), закріп і макулопапульозний висип (по 26,3%).</p> <p>Загалом у 93,0% суб'єктів дослідники оцінили <i>TEAE</i> як пов'язані з досліджуваним препаратом (ПР). Випадки <i>TEAE</i>, пов'язані з досліджуваним препаратом (ПР), які спостерігалися у $\geq 20\%$ суб'єктів у популяції <i>SAF</i>, були втома (48,4%), алопеція (41,8%), нудота (34,3%), зниження апетиту (32,4%), периферична сенсорна нейропатія (31,9%), свербіж (30,5%), діарея (30%), дисгевзія (26,8%) і макулопапульозний висип (23,0%).</p> <p>Загалом 62,0% суб'єктів мали <i>TEAE</i> ≥ 3 ступеня, причому у 75 суб'єктів (35,2%) спостерігалися небажані явища ≥ 3 ступеня, оцінені дослідником як пов'язані з досліджуваним ЛЗ. Найпоширенішими ПР, пов'язаними з досліджуваним ЛЗ, <i>TEAE</i> ≥ 3 ступеня ≥ 3 у популяції <i>SAF</i> були гіперглікемія (5,2%), анемія (4,2%), втома (3,8%), нейтропенія (3,3%), макулопапульозний висип (2,8%) та гіпонатріємія (2,3%).</p> <p>Серйозні ПР (<i>SAE</i>) були зареєстровані у 97 пацієнтів (45,5%). Найпоширенішими <i>SAE</i> у популяції <i>SAF</i> були гостре ураження нирок (15 суб'єктів, 7,0%), сепсис (11 суб'єктів, 5,2%), інфекція сечовивідних шляхів (8 суб'єктів, 3,8%), пневмонія у 7 суб'єктів (3,3%), фібриляція передсердь, дегідратація, гіперглікемія та тонкокишкова непрохідність у 6 суб'єктів кожен (2,8%), а біль у</p>

	<p>животі, задишка та гіпоксія — у 5 осіб (2,3%).</p> <p>Загалом 23,9% суб'єктів мали <i>TEAE</i>, які призвели до відміни досліджуваного препарату. У 20 пацієнтів (9,4%) ці події були зареєстровані як імовірно пов'язані з досліджуваним препаратом. Найпоширенішим <i>TEAE</i>, що призвело до відміни препарату в дослідженні, була периферична сенсорна нейропатія, яка виникла у 6 суб'єктів (2,8%).</p> <p>Повідомлялося про переривання прийому досліджуваної дози та зниження досліджуваної дози через <i>TEAE</i> у 57,3% та 24,4% пацієнтів відповідно.</p> <p>Повідомлялося про чотири випадки <i>TEAE</i>, що призвели до летального наслідку, як про ймовірний зв'язок із досліджуваним препаратом (діабетичний кетоацидоз, синдром поліорганної дисфункції, дихальна недостатність і обструкція сечовивідних шляхів). Текстові описи цих подій були надані в звіті EV-101 <i>PRImary CSR</i>.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Дослідження EV-101 було реалізовано як клінічне випробування (Фаза 1) ескалації дози у пацієнтів із метастатичними злоякісними солідними пухлинами, які отримували 1 або більше попередніх схем хіміотерапії.</p> <p>Лікування енфортумабом ведотином у <i>RP2D</i> було пов'язане з обнадійливим показником клінічної відповіді на терапію <i>ORR</i> та тривалою відповіддю у суб'єктів із карциномою типу <i>mUC</i>.</p> <p>Під час дослідження було встановлено, що енфортумаб ведотин мав прийнятний і керований профіль безпеки. Крім того, не було жодних клінічно значущих відмінностей в огляді побічних явищ і летальних випадків, пов'язаних із лікуванням, порівняно з попередніми кінцевими датами дослідження (25 жовтня 2018 р. для первинного аналізу та 17 лютого 2020 р. для частини В когорти <i>RI</i>).</p> <p>Загалом, одержані результати свідчать, що енфортумаб ведотин має прийнятні та керовані профілі ефективності та безпеки при терапії хворих із карциномою типу <i>mUC</i>, які отримували раніше вже отримували відповідне лікування.</p>

<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p style="text-align: center;"></p> <hr/> <p>(Підпис)</p> <p>Барбашева Н.</p> <p>(ім'я, прізвище)</p>
---	--